

Дячук Д.Д., Ткаченко Р.П.,
Денисенко А.І., Черній В.І., Курик О.Г.

ОРГАНІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

МОНОГРАФІЯ



ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
«НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

*Дячук Д.Д., Ткаченко Р.П.,
Денисенко А.І., Черній В.І., Курик О.Г.*

**ОРГАНІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ,
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА
АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ
ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО
ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ**

МОНОГРАФІЯ

Даллас, США
«Primedia eLaunch LLC»
2022

Установа-розробник:

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами; Україна

Рецензенти:

- ЛУРІН Ігор Анатолійович Віцепрезидент НАМН України, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, Лауреат Державної Премії України в галузі науки і техніки (2012), Лауреат Премії Кабінету Міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій (2016), Лауреат Державної Премії України в галузі освіти (2018), Лауреат Премії НАН України імені М.М. Амосова (2020).
- УСЕНКО Олександр Юрійович директор Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2009), Лауреат Премії Кабінету Міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій (2016), Лауреат Премії НАН України імені Р.Є. Кавецького (2018), Лауреат Державної премії України в галузі освіти (2018).

Авторський колектив:

ДЯЧУК Дмитро Дмитрович	ТКАЧЕНКО Римма Петрівна (відповідальний автор)	ДЕНИСЕНКО Анатолій Іванович (відповідальний автор)	ЧЕРНІЙ Володимир Ілліч	КУРИК Олена Георгіївна
----------------------------------	---	---	----------------------------------	----------------------------------

0-64

Організація діагностики, хірургічного лікування та анестезіологічного супроводу вторинного та третинного гіперпаратиреозу : монографія / Дячук Д. Д., Ткаченко Р. П. [та ін.] — Даллас, США : Primedia eLaunch LLC, 2022. — 100 с.

ISBN 979-8-88831-314-5

DOI 10.36074/odxlasvtg-monograph.2022

У монографії систематизовано та описано сучасні підходи до організації надання медичної допомоги пацієнтам із гіперпаратиреозом на тлі хронічної ниркової недостатності мультидисциплінарною командою.

Монографія призначена для науковців, лікарів нефрологів, хірургів, анестезіологів, ендокринологів, терапевтів, патологоанатомів та лікарів-інтернів.

УДК 616.447+008.61+089

© Дячук Д.Д., Ткаченко Р.П., Денисенко А.І., Черній В.І., Курик О.Г., 2022

© ГО «Європейська наукова платформа», 2022

ISBN 979-8-88831-314-5

© Primedia eLaunch LLC, 2022

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

ДЯЧУК Дмитро Дмитрович

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна.
Науковий відділ організації медичної допомоги,
академік НАМН України, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник.
ORCID ID: 0000-0003-4583-4909

ТКАЧЕНКО Римма Петрівна

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна.
Науковий відділ малоінвазивної хірургії,
науковий співробітник, кандидат медичних наук.
ORCID ID: 0000-0003-3775-8002
Відповідальний автор: rimmatkachenko@i.ua

ДЕНИСЕНКО Анатолій Іванович

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління, м. Київ, Україна.
Науковий відділ малоінвазивної хірургії.
Старший науковий співробітник, кандидат медичних наук.
ORCID ID: 0000-0002-9057-0327
Відповідальний автор: anatolyden@gmail.com

ЧЕРНІЙ Володимир Ілліч

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна.
Науковий відділ малоінвазивної хірургії, головний науковий співробітник, доктор медичних наук, професор, член-кор. НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-9885-9248

КУРИК Олена Георгіївна

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор.
ORCID ID: 0000-0003-3093-4325

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
ЕТІОПАТОГЕНЕЗ	9
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ	13
ДІАГНОСТИКА ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ	17
ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ	21
ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ ПРИ ВТОРИННОМУ ТА ТРЕТИННОМУ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗІ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ	30
МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ	34
КОНЦЕНТРАЦІЯ КОРТИЗОЛУ В КРОВІ, ГЕМОДИНАМІКА ТА МЕТАБОЛІЗМ ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ, МОЖЛИВОСТІ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ	37
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	51
ВИСНОВКИ	69
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	72
ДОДАТОК А	81

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВГПТ	– вторинний гіперпаратиреоз
1,25(OH) ₂ -D ₃	– дигідроксिवітамін D ₃
ГПТ	– гіперпаратиреоз
КТ	– комп'ютерна томографія
ПГ	– паратгормон
ПЩЗ	– прищитоподібна залоза
Р	– фосфор
Ca ⁺⁺	– іонізований кальцій
Са	– загальний кальцій
Са×Р	– кальцій-фосфорний добуток крові
ТГПТ	– третинний гіперпаратиреоз
^{99m} Tc-MIBI	– радіофармпрепарат технецій-99m-метоксиізобутилізонітрил
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХНН	– хронічна ниркова недостатність

ВСТУП

Гіперпаратиреоз як ендокринний розлад, що характеризується підвищеною секрецією паратиреоїдного гормону (ПГ), поділяється на первинну, вторинну та третинну форми.

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям Десятого перегляду (МКХ-10, ICD-10), виділяють:

Гіперпаратиреоз та інші розлади паращитовидних залоз

E 21.0 Первинний гіперпаратиреоз

Гіперплазія паратиреоїдних залоз

Фіброзний остеїт генералізований (хвороба кісток Реклінгхаузена)

E 21.1. Вторинний гіперпаратиреоз, ніде більш не класифікований

Викл. Вторинний гіперпаратиреоз реального походження (N25.8)

E 21.2 Інші форми гіперпаратиреозу

Третинний гіперпаратиреоз. Викл. Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія (E83.5)

На відміну від первинного гіперпаратиреозу (ГПТ), де гіперфункція прищитоподібних залоз (ПЩЗ) обумовлена початковим переважно пухлинним збільшенням однієї чи кількох ПЩЗ, вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) розвивається внаслідок хронічної стимуляції паратиреоцитів зовнішніми факторами. Основні компоненти патогенезу – гіпокальціємія, гіперфосфатемія та зменшення синтезу активного 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ – є наслідками низки патофізіологічних подій, пов'язаних з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), переважно в її термінальній стадії.

При прогресуванні ХНН, особливо з початком лікування гемодіалізом, механізми компенсації порушеного гомеостазу стають неефективними та поглиблюють патологічні зміни. Канальцеві механізми регуляції не спроможні відновити баланс кальцію та фосфору в крові через різке зниження фільтрації. Нирки не здатні до синтезу активного вітаміну D₃, що підтримує гіпокальціємію та гіперплазію ПЩЗ. Резорбція кісток під дією надлишку ПГ призводить до утворення малорозчинних кальцій-фосфатних сполук та відкладання їх в стінці судин, міокарді, м'яких тканинах, що викликає незворотні ішемічні зміни органів і тканин, збільшуючи в багато разів ризик смерті пацієнтів. Прогресуючі остеодистрофічні зміни у кістяку

спричиняють біль у кістках та суглобах, деформацію кінцівок, спонтанні переломи, нестерпний свербіж шкіри. Лабораторна діагностика ВГПТ ускладнюється багатофакторним механізмом порушення мінерального та білкового обміну при ХНН.

Тривале стимулювання паратиреоцитів призводить до автономізації їх функції та некерованого пухлинного росту в ПЩЗ з розвитком одиночних чи множинних аденом. Такий стан, який називають третинним гіперпаратиреозом (ТГПТ), прогресує навіть при зникненні першопричин ВГПТ, наприклад після трансплантації нирки.

Зараз в Україні лікується хронічним гемодіалізом близько 1500 осіб, потребують такої допомоги не менше 25000 пацієнтів (в США та Західній Європі – 900 на 1 млн населення). Підвищення якості гемодіалізу забезпечує 70% 5-річне виживання пацієнтів з тенденцією до його подовження. Це основний спосіб підтримання життя пацієнтів з ХНН з погляду на те, що можливості трансплантації нирки в Україні задовольняють потребу в ній менш ніж на 5% щорічно.

До проблеми ВГПТ і ТГПТ прикута увага численних дослідників у багатьох країнах, в тому числі розвинутих, де трансплантація нирки є рутинною процедурою. Найгострішими аспектами є визначення найбільш ефективних методів терапевтичного лікування, діагностичних та прогностичних критеріїв, показань до операції, її обсягу та методів уникнення рецидивів.

Дослідження, що стали підґрунтям для укладення монографії, виконані в рамках комплексних науково-дослідних робіт наукового відділу малоінвазивної хірургії – Оптимізація хірургічного лікування пацієнтів за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та анестезіологічного забезпечення (Державний реєстраційний номер **0122U000233**) та наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами – Медико-соціальне обґрунтування, розробка та впровадження сучасної моделі системи безперервного поліпшення якості інтегрованої медичної допомоги в роботу багатопрофільного закладу охорони здоров'я (Державний реєстраційний

номер 0122U000232)

Було вдосконалено комплексну діагностику вторинного і третинного гіперпаратиреозу, розроблено новий радіоізотопний диференційно-діагностичний тест для цих варіантів гіперпаратиреозу. Визначено об'єктивні показання до проведення хірургічного втручання при гіперпаратиреозі ренального походження, що дозволить вчасно змінювати лікувальну тактику.

Доведено високу ефективність хірургічного лікування ВГПТ та ТГПТ, вдосконалено хірургічну тактику при цій патології.

Монографія призначена для лікарів нефрологів, хірургів, анестезіологів, ендокринологів, терапевтів, патологоанатомів та лікарів-інтернів.

ЕТИОПАТОГЕНЕЗ¹

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) — поліпептидний білок, що виділяється паращитовидними залозами [54]. ПТГ відіграє важливу роль у мінералізації кісток і гомеостазі кальцію і фосфору шляхом посилення каналцевої реабсорбції кальцію в нирках, абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті, мобілізації кальцію з кісток і виведення фосфору нирками. Метаболічно активна форма вітаміну D, 1,25-дигідроксихолекальциферол (1,25(OH)₂D) стимулює всмоктування кальцію в кишечнику та мобілізацію кальцію в кістках. ПТГ, вітамін D, фактор росту фібробластів-23 (FGF-23), фосфат та іон кальцію регулюють сироватковий кальцієвий гемостаз [64]. Рівні фосфатів у сироватці крові є високими при первинному та вторинному гіперпаратиреозі та низькими при первинному гіперпаратиреозі через підвищену екскрецію фосфору нирками.

Основним контролером синтезу і секреції ПТГ є позаклітинний вільний (іонізований) кальцій [21]. Паращитоподібні залози мають кальцієві сенсорні рецептори (CaSR), які сприймають зміни концентрації кальцію в плазмі крові та регулюють секрецію ПТГ [22].

Окрім цього, на синтез і секрецію ПТГ впливає 1,25(OH)₂D, який утворюється в результаті перетворення 25-гідроксивітаміну D під впливом ферменту 1-альфа-гідроксилази в клітинах проксимальних каналців нирок. 1,25(OH)₂D зв'язується з паратиреоїдним рецептором вітаміну D (VDR), який впливає на синтез ПТГ-інформаційної РНК (ПТГ-мРНК) [23]. Було показано, що FGF-23 і остеоцитарний і остеобластний фосфоруричний гормон [24] знижують синтез і секрецію ПТГ [25].

Тривалий низький рівень кальцію в сироватці крові викликає секрецію ПТГ, що призводить до проліферації та гіперплазії паращитовидних клітин [26]. Окрім вищенаведеного, концентрація фосфору в сироватці крові впливає на синтез ПТГ, секрецію, проліферацію клітин паращитовидних залоз, активацію вітаміну D і утворення FGF-23 [27,28].

Хоча вплив рівня сироваткового фосфору на сироватковий ПТГ недостатньо ясний, останні дані припускають, що на додаток до визначення

¹ Розділ «Етіопатогенез» укладено за даними наведеними у статті Habas E, Eleдрisi M, Khan F, et al. (July 14, 2021) Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. Cureus 13(7): e16388. doi:10.7759/cureus.16388

змін кальцію в сироватці CaSR може відчувати зміни рівня фосфору [32].

Активация 1,25-гідроксिवітаміну D до 1,25(OH)2D контролюється ПТГ у нирках. А безпосередньо 1,25(OH)2D використовує ефект негативного зворотного зв'язку для зниження експресії ПТГ. Експресія FGF-23 в кісткових остеоцитах регулюється фосфатом, 1,25(OH)2D і ПТГ. Крім того, підвищена кількість FGF-23 діє на комплекс рецепторів фактора росту паратиреоїдних фібробластів (FGFR1)- α Klotho, щоб знизити експресію ПТГ. На рис. 1 (стор. 11) показано патофізіологію вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ).

У пацієнтів із ХНН рівень фосфору в сироватці крові підвищується через знижену його секрецію нирковими канальцями, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку ВГПТ [36].

Окрім того, низка дослідників у своїх працях доводять, що підвищений рівень фосфору в сироватці інгібує фермент гідроксилазу проксимальних ниркових канальців, ускладнюючи та додатково збільшуючи ризик гіперфосфатемії у пацієнтів із ХНН [18]. Прогресуюче зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) при ХНН призводить до зниження рівня 1,25(OH)2D. Тривала гіпокальціємія та гіперфосфатемія, пов'язані з ХНН, змушують паращитовидну залозу виділяти більше ПТГ для нормалізації рівнів кальцію та фосфору в сироватці крові, що, в свою чергу, призводить до ВГПТ. Незважаючи на це, ця теорія не є широко прийнятою, оскільки рівень 1,25(OH)2D у сироватці крові знижується на ранніх стадіях ХНН ще до виникнення гіпокальціємії та гіперфосфатемії.

Після відкриття та дослідження характеристик гена FGF-23, розташованого на 12-й хромосомі, допомогли зрозуміти ранні фази патогенезу ВГПТ [38]. А саме: 1,25(OH)2D, фосфор, ПТГ і кальцій сприяють синтезу та вивільненню цього білка за допомогою невідомого механізму, хоча припускають, що ПТГ індукує транскрипцію FGF-23, запускаючи кісткову-паращитовидну-ендокринну петлю [39].

Пов'язані з мембраною α Klotho та FGF-23 разом із їхнім корецептором індукують фосфатуру через пригнічення котранспортера фосфату натрію [40]. α Klotho виробляється нирками, вважається раннім біомаркером ХНН і може мати додаткову автономну антикальціурову та фосфатурну дію, не залежну від FGF-23 [41]. При ХНН збирання як мембранно-зв'язаного, так і α Klotho призводить до підвищення рівня FGF-23 у сироватці крові через зниження кліренсу FGF-23, що призводить до затримки фосфору.

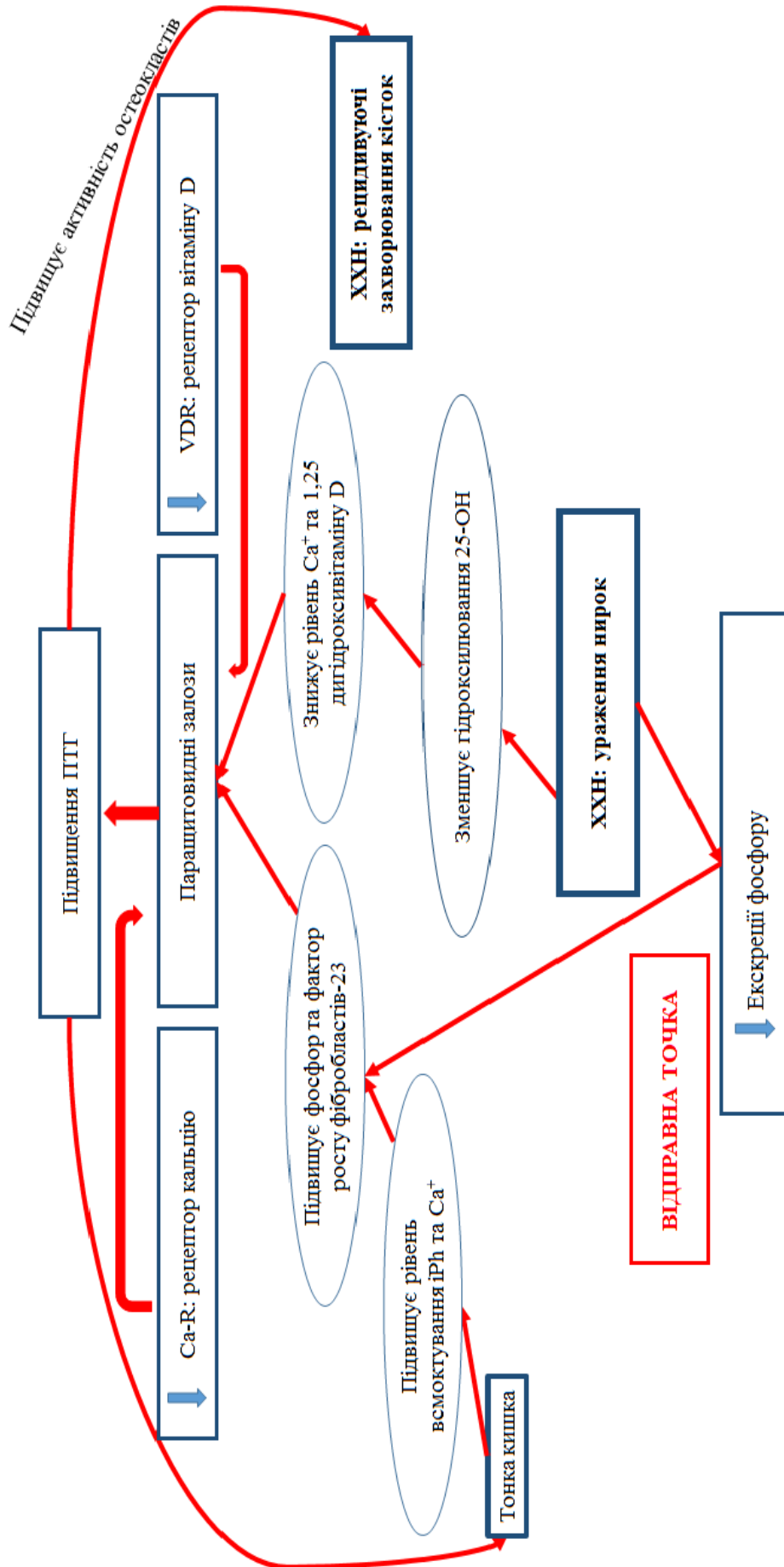


Рис. 1. Схема синтезу і секреції паратгормону

Рівні FGF-23 підвищуються в міру прогресування ХНН, що призводить до «механізму компромісу» між нормалізацією концентрації фосфату в сироватці крові та активацією 1,25(OH)₂D, що може спричинити виникнення ускладненого ВГПТ [46].

Стійка гіпокальціємія, що призводить до гіперплазії паратиреоїдних клітин і зниження регуляції VDR і CaSR у паращитовидних залозах, збільшує секрецію ПТГ [47]. Було припущено, що FGF-23 може зменшувати секрецію ПТГ через комплекс αKlotho-FGFR1 [39]. При поширеному SHP експресія комплексу Klotho-FGFR1 у паратиреоїдних клітинах порушується [48], що, в свою чергу, призводить до посилення інгібіторного ефекту стійкості FGF-23 до секреції ПТГ. Через активацію шляху протеїнкінази, що активується мітогеном, FGF-23 діє на рецепторний комплекс у паращитовидних залозах, зменшуючи експресію та секрецію гена ПТГ. І FGF-23, і ПТГ підвищені при ХНН, що свідчить про резистентність паращитовидних залоз до FGF-23 [49].

Повідомлялося, що 30–50% пацієнтів із ХНН 5 стадії мають рівні ПТГ >300 пг/мл [50, 51]. Попередньою реакцією, яка стає дезадаптивною з прогресуванням ХНН, є клінічний синдром, який називають хронічною хворобою нирок – розладом мінералів і кісток (ХНН-МБН) [31]. ХНН-МБД – це порушення мінерального та кісткового метаболізму, яке виникає внаслідок дисбалансу між обміном ПТГ, кальцію, фосфору та вітаміну D у сироватці крові. ХНН-МБД викликає аномалії кісток, які впливають на оборот, об'єм, мінералізацію, судинний, лінійний ріст і щільність, а також кальцифікацію м'яких тканин. ХНН-МБД зазвичай починається на 2 стадії ХНН [52] і пов'язана з кальцифікацією судин, остеодистрофією, втратою αKlotho та підвищеною секрецією FGF-23. Показано, що асоційовані скелетні прояви покращуються після контролю концентрації паратгормону в сироватці [55], ймовірно, шляхом пом'якшення процесу високого обміну кісткової тканини (тобто фіброзного оститу) та покращення мінеральної щільності кісткової тканини [56]; проте екстраскелетні ускладнення не зменшилися [57].

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

ВГПТ, який розвивається внаслідок ХНН, суттєво ускладнює перебіг захворювання нирок. Клінічні прояви ВГПТ при ХНН багатосимптомні. Значне місце займає ураження скелета і тому ВГПТ часто ототожнюється із нирковою остеодистрофією.

Слід зазначити, що нирки є основним органом, який регулює фосфорно-кальцієвий гомеостаз. Неминучим наслідком прогресування нефропатії стає порушення обміну фосфору та кальцію рис. 2 (стор. 14). При ХНН, переважно порушуються усі ланки залучені до регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, котрий призводить не тільки до мінеральних порушень, але й до розвитку кісткової патології [58, 59].

Цей комплекс метаболічних порушень мінерального обміну і ураження кісткової тканини при ХНН був визначений у 2009 році організацією «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO®) як ХНН-мінерально-кісткові порушення (ХНН-МКП), що характеризуються відхиленням від норми показників концентрації в крові пацієнтів рівнів фосфору, кальцію, ПТГ та вітаміну D, порушеннями структури кісткової тканини, кальцифікацією судин та інших тканин [60, 61].

Кісткові зміни при ХНН різнобічні. Спостерігаються порушення, які обумовлені безпосереднім впливом надлишку ПГ та дефіцитом активних метаболітів вітаміну D (остеомалаяція). ВГПТ спричиняє розвиток дифузного остеопорозу, фіброзного остейту. Відмічається поєднання процесів посиленого остеолізу і остеогенезу в кістках. Зміни більш виражені у довгих трубчастих кістках. Пацієнти скаржаться на біль у кістках та суглобах різної інтенсивності, можливі патологічні спонтанні переломи.

Виділяють три основні типи ренальної остеодистрофії, що супроводжують ХНН:

- 1) адинамічна хвороба (повільна резорбція з відсутністю ремодуляції),
- 2) остеомалаяція (нормальна або знижена резорбція),
- 3) фіброзний остейт – osteitis fibrosa (швидка резорбція кісток).

Внаслідок остеодистрофії збільшується вивільнення кальцію, магнію та фосфору з кісткової тканини, утворюються ектопічні кальцифікати м`яких тканин (аморфні кальцій-фосфатні солі), судин, клапанів серця, очей, суглобів (гідроксіапатити).

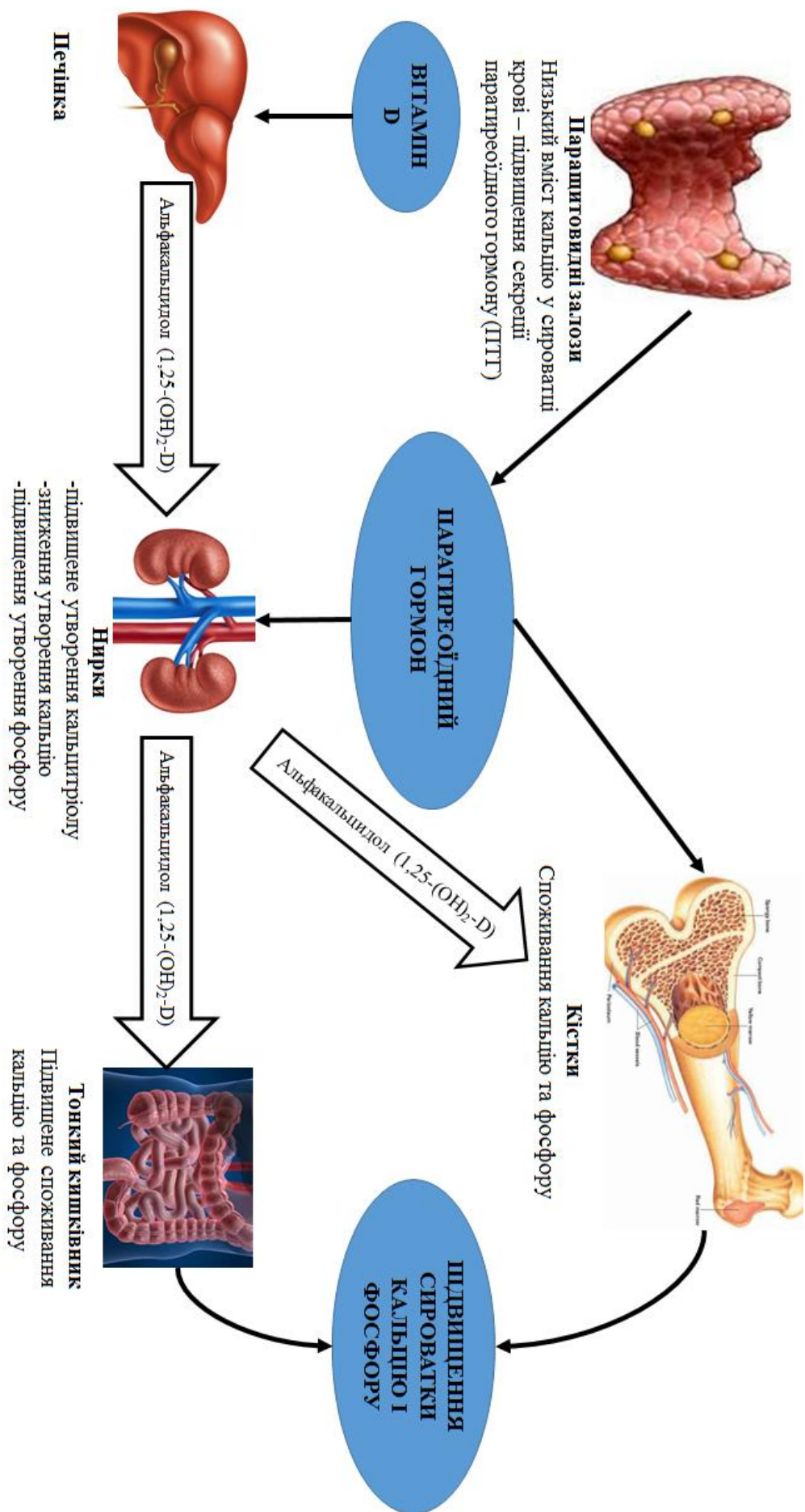


Рис. 2. Прояви ВГТТ

Збільшення концентрації фосфору і кальцію в плазмі крові є доведеним фактором ризику розвитку кальцифікації судин та виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи у пацієнтів з ХНН [62].

Кальцифікація клапанів серця внаслідок ГПТ зумовлює розвиток атріовентрікулярної блокади, серцевої недостатності; кальцифікація міокарда – ліво- та правошлуночкової гіпертрофії, легеневої гіпертензії.

За мірою прогресування ХНН у механізм формування патології серцево-судинної системи включаються нові чинники. До нетрадиційних факторів ризику відносять порушення фосфорно-кальцієвого метаболізму, які можуть спричинити кальцифікацію судин та розвиток незворотних ускладнень з боку серцево-судинної системи у пацієнтів з атеросклерозом та ХНН [63].

За результатами численних досліджень, встановлено, що існує тісний патофізіологічний зв'язок між серцево-судинною патологією і FGF 23 на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії та визначено FGF 23 як новий незалежний фактор серцево-судинного ризику для пацієнтів із патологією нирок. Нещодавно були отримані дані, які свідчать про те, що летальність у пацієнтів, які отримують лікування методом гемодіалізу, прямо корелює з рівнем FGF 23, незалежно від концентрації фосфору в крові [66, 67].

Найскладнішими для діагностики є нейроендокринні пухлини (НЕП), які можуть асоціюватися із ГПТ і порушеннями кальцієвого обміну, зокрема, пухлини підшлункової залози (гастриноми, інсуліноми) та шлунково-кишкового тракту на тлі синдромів Золлінгера – Еллісона чи MEN1, карциноїд. Описано карциноїд за поліпозу шлунка на тлі ГПТ у 4 братів і сестри, причому синдром MEN1 був виключений. Також є повідомлення про поєднання НЕП підшлункової залози з гіперкальціємією. Крім травної системи, НЕП можуть локалізуватися в бронхах, тимусі, гіпофізі (пролактиноми, рідше – гормонально неактивні пухлини та соматотропіноми), надниркових залозах, де вони зазвичай є гормонально неактивними, але деколи здатні синтезувати кортизол або альдостерон; рідше це феохромоцитомі.

Хоча НЕП шлунка діагностуються доволі рідко (1%), через візуальну схожість з епітеліальними поліпами та особливості клініки й перебігу вони є актуальною проблемою. Захворюваність на них упродовж останніх років зростає у 8-9 разів, що може пояснюватися і покращенням діагностики. Описані НЕП шлунка 3 типів: утворення 1 типу з'являються на тлі атрофічного

гастриту в тілі шлунка, пухлини 2 типу розвиваються на тлі первинної гіпергастринемії (синдром Золінгера – Еллісона) та за MEN1 (до 30%), утворення 3 типу є спорадичними, класифікуються як нейроендокринний рак. НЕП 1-2 типів підлягають ендоскопічній резекції або лише спостереженню. Лабораторна діагностика НЕП шлунка включає, крім стандартних обстежень, визначення рівнів гастринемії, хромограніну А, а за підозри на MEN1 – рівнів іонізованого кальцію, фосфатів, ПГ, гормонів гіпофіза, генетичних досліджень.

Частим симптомом ВГПТ є свербіж шкіри, котрий стає нестерпним та позбавляє хворого спокою та сну. Патогенез цього феномену остаточно не з'ясовано, але зв'язок його з ВГПТ підтверджується тим фактом, що симптоматика зникає одразу після паратиреоїдектомії.

Патофізіологія ХНН-асоційованого свербіжності шкіри досі є невідомою. Механізми, що його спричинюють, охоплюють безпосередні метаболічні чинники, серед яких ймовірними кандидатами є підвищення концентрації двовалентних іонів (кальцію, магнію), паратиреоїдного гормону (ПТГ), гістаміну та триптази, дисфункція периферійних та центральних нервів, залучення опіоїдних рецепторів (μ - та κ -рецептори), а також ксероз шкіри (сухість).

Нові дані свідчать про можливу роль мікрозапалення, яке є досить частим при уремії.

ДІАГНОСТИКА ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Методи лабораторної діагностики

Основним показником гіперфункції ПЩЗ (гіперпаратиреоїдизму) є підвищений рівень ПГ. Особливо високий рівень ПГ визначається у пацієнтів з ХНН, що відмічається вже на ранніх стадіях ХНН (фільтрація 60 мл/хв і нижче). Гіперпаратиринемія при цьому обумовлена частково порушенням процесів метаболізму і екскреції ПГ. При ХНН основна частина циркулюючого ПГ (до 80%) представлена С-ПГ.

У рутинній клінічній практиці з діагностичною метою найбільш широко використовується визначення саме С-термінального фрагменту ПГ, оскільки його молярна концентрація при інтактній нирковій функції відповідає концентрації ПГ, і він є більш триваложиттєвим, ніж біологічно активний амінотермінальний ПГ (N-ПГ). Підвищений рівень С-ПГ вважається характерним параметром хронічної гіперфункції ПЩЗ. З метою виявлення вторинного ГПТ у пацієнтів з ХНН найбільш інформативно визначати не С-ПГ, а N-ПГ чи інтактний 1-84-ПГ. Так, якщо рівень С-ПГ збільшений в десятки разів, то рівень N-ПГ - в 2-3 рази.

Особливе місце в діагностиці ГПТ займає визначення концентрації загального кальцію в сироватці крові.

Гіперкальціємія відома як характерний біохімічний симптом ГПТ. В діагностиці ВГПТ слід пам'ятати, що цей стан розвивається як компенсаторна реакція на тривалу гіпокальціємію. У пацієнтів з явищами ВГПТ значення кальцію в сироватці неоднакові.

У переважної частини пацієнтів виявляється нормакальціємія, у деяких пацієнтів – гіпокальціємія, і лише в спостереженнях ТГПТ, морфологічною основою якого є розвиток аденоматозу гіперплазованих ПЩЗ з автономною (не контрольованою рівнем кальцію) секрецією ПГ, розвивається гіперкальціємія.

Особливе значення при оцінці справжнього стану кальцієвого гомеостазу має визначення концентрації Ca^{++} в сироватці крові, оскільки ця фракція являється активною. Крім того, оскільки ВГПТ є ускладненням тяжких патологічних станів, перебіг яких супроводжується порушенням білкового

обміну, концентрація загального Са не завжди корелює з рівнем Са⁺⁺. Гіпопротеїнемія і, особливо, гіпоальбумінемія нерідко у пацієнтів з ХНН, гепатопатіями та кишковою патологією можуть призвести до зміни співвідношення Са та Са⁺⁺.

Розвиток стійкої гіперкальціємії характерний для критичної гіперфункції ПЩЗ, коли остання стає автономною. При ХНН може спостерігатися дисоціація між рівнем загального Са та Са⁺⁺. Нерідко при нормальних показниках рівня загального Са рівень Са⁺⁺ буває як зниженим, так і підвищеним. Тому для виявлення істинної гіпо- або гіперкальціємії більш важливо визначення рівня Са⁺⁺. Гіперкальціємія також може бути наслідком передозування препаратів вітаміну D. У пацієнтів з ВГПТ ниркового генезу часто виявляється гіперфосфатемія. В основі розвитку гіперфосфатемії при ХНН лежить порушення процесів екскреції фосфатів нирками, коли клубочкова фільтрація складає 25% від норми і менше. Розвиток гіперфосфатемії також обумовлений інтенсифікацією процесів катаболізму білків. На рівень сироваткового фосфору впливає використання препаратів для корекції гіперфосфатемії, які блокують його всмоктування в кишечнику.

Основним біохімічним параметром, який відображає явища остеодистрофії, прийнято вважати активність лужної фосфатази (ЛФ) сироватки крові. Особливу цінність має визначення активності кісткової фракції ЛФ. Підвищення активності ЛФ є одним з найбільш ранніх показників розвитку ВГПТ у пацієнтів з ХНН, що підтверджується при вивченні цього параметру з одночасним використанням інших методів виявлення остеопатії (рентгенологічні, кісткова денситометрія, сцинтиграфія).

Останні роки в якості маркеру обмінних процесів в кістковій тканині визначається остеокальцин – білок з високим вмістом карбоксиглутамінової кислоти (Са-білок), який синтезується остеобластами. Остеокальцин є відмінним показником функції остеобластів, однак у пацієнтів з ХНН визначення остеокальцину як маркеру остеодистрофії недостовірно в зв'язку порушенням його ниркового кліренсу.

Методи інструментальної діагностики вторинного гіперпаратиреозу

Ультразвукове дослідження (УЗД) ПЩЗ є найбільш поширеним та доступним методом, з високим рівнем роздільної здатності, однак анатомічні

особливості розташування ПЩЗ (задня поверхня щитоподібної залози), їх невеликі розміри знижують діагностичну цінність цього метода. Використання доплерографії з кольоровим картуванням не покращує показники. На думку багатьох фахівців можлива, більш-менш достовірна, візуалізація аденом ПЩЗ розмірами від 1,0 см в діаметрі та більше. Гіперплазія ПЩЗ та аденоми ПЩЗ меншого розміру достовірно не візуалізуються. При дистопічно розташованих аденомах ПЩЗ методи черезшкірної УЗД є неінформативними. Існують так звані «мертві» зони – передньо-верхнє середостіння та трахео-стравохідна борозна, де черезшкірне УЗД практично неінформативна.

В останнє десятиріччя все більшого значення набувають методи радіоізотопної двофазної сцинтиграфії ПЩЗ технецієм $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. За даними числених іноземних дослідників, цей метод є найбільш інформативним і дозволяє діагностувати не тільки аденоми ПЩЗ, але й гіперплазовані ПЩЗ. Визначення діагностичної спроможності $\text{Tc } ^{99m}\text{-MIBI}$ дозволили зробити наступні висновки: діагностична чутливість методу коливається від 47% до 59%, а діагностична специфічність складає 100%.

Селективна ангиографія (артеріо- та венографія) із заборою крові для визначення ПГ та селективний забір крові з яремних вен є досить складною процедурою та проводиться за суворими показаннями через можливі неврологічні ускладнення. Інформативність методу складає 80-95%.

Черезшкірна тонкоголкова пункційна біопсія проводиться під контролем УЗД, КТ з імуноцитохімічним дослідженням ПГ в цитологічних препаратах та використовується переважно для диференціації з вузлами ЩЗ, особливо перед повторним хірургічним втручанням.

Рентгенографічні та денситометричні методи дослідження є ефективними та інформативними засобами визначення важкості процесу. При ГПТ у всіх пацієнтів, незалежно від клінічного варіанту перебігу захворювання, вражається кісткова тканина з розвитком паратиреоїдної остеодистрофії різного ступеня вираженості. Класичне ураження кісток – фіброзно-кістозний остеїт зустрічається за наявності тривалого процесу та діагностується рентгенологічно на стадії уремичної остеодистрофії.

Рентгенологічні ознаки фіброзного остеїту: субперіостальні та субхондральні ерозії, розволокнення коркового шару у п'ясних кістках, надлишок трабекулярності губчатої речовини, кістозні зміни або

остеокластичні осередки, звапніння м'яких тканин. Типова локалізація субперіостальних ерозій: променеви́й бік середньої фаланги II та III верхніх кінцівок, латеральний та дистальний відділ ключиць, склепіння черепа, задньо-верхня поверхня ребер, великий та малий вертели стегна, лонне з'єднання. Рентгенологічні ознаки остеопорозу не можна вважати ранніми, оскільки доведено, що вони візуалізуються при втраті кісткової маси понад 25-30%. Патологічні переломи, кістоподібна перебудова структури кісток, „бурі” пухлини трубчатих кісток також засвідчують за давнений процес.

Остеопороз є єдиним проявом ГПТ, який діагностується при безсимптомних чи малосимптомних формах захворювання. Проте в усіх формах з гіперфункцією ПЩЗ залоз констатується зниження мінеральної щільності кісткової маси, а у 72% пацієнтів визначається остеопороз. Разом з тим маніфестація ВГПТ характеризує за давнену його фазу, оскільки на цей момент в органах і системах відбуваються незворотні зміни, що призводять до тяжкої інвалідизації й, часом, смерті хворого. Тому виникає проблема раннього виявлення гіперфункції ПАЩЗ, що ґрунтується не стільки на клінічних симптомах, скільки на лабораторних показниках захворювання. Таким підґрунтям може стати рання діагностика порушень мінеральної щільності кісткової тканини та діагностика прискореної втрати кісткової маси з використанням методу денситометрії.

КТ та МРТ використовуються як методи топічної діагностики атипично розташованих аденом ПЩЗ. Як самостійні методи вони мають недостатню діагностичну чутливість, крім випадків розташування аденом ПЩЗ більш за 1,0 см у верхньому середостінні. Інформативність метода значно підвищується при поєднанні досліджень за допомогою КТ чи МРТ та сцинтиграфії ПЩЗ з Тс 99m-MIBI.

ЛІКУВАННЯ ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Корекція порушень мінерального обміну²

Для корекції гіпокальціємії слід застосовувати препарати вітаміну Д та/або препарати кальцію. Препарати вітаміну Д (альфакальцидол) 0,25 мг/добу 3 рази на тиждень після сеансу ГД.

При наявності судом, симптомів Хвостека, Труссо додають препарати кальцію (кальцію ацетат 0,5 гр 3 р/д за 1 годину до або через 3 години після їжі); за неефективності вводять кальцію глюконат або кальцію хлорид внутрішньовенно.

У випадку гіперфосфатемії, тобто перевищення цільових рівнів фосфору, необхідно ужити заходів щодо нормалізації рівня фосфору. Призначається дієта з обмеженням добового вмісту фосфору у продуктах харчування денного раціону до 800 – 1000 мг.

Однак у пацієнтів, які лікуються діалізом цього, як правило, замало. Тому для корекції гіперфосфатемії призначають засоби для лікування гіперфосфатемії. Усі засоби для лікування гіперфосфатемії приймаються разом з їжею або одразу після їжі.

При застосуванні кальціймістких препаратів необхідно пам'ятати, що добова доза елементарного кальцію, що надходить з ними, не повинна перевищувати 1500 мг (табл. 1), а загальне надходження кальцію (разом з їжею) не повинно перевищувати 2000 мг.

Таблиця 1

Вміст кальцію в окремих сполуках кальцію

Препарат солі кальцію	Вміст елементарного кальцію (мг) на 1000 мг препарату солі кальцію
Хлорид кальцію	270
Фосфат кальцію двоосновний ангідрид	290
Фосфат кальцію двоосновний дигідрид	230
Фосфат кальцію триосновний	400
Гліцерофосфат кальцію	191
Цитрат кальцію	211
Лактат кальцію	130
Глюконат кальцію	90

² Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну (Наказ Міністерства охорони здоров'я України 11 лютого 2016 року № 89)

Кальціймісткі засоби для лікування гіперфосфатемії не повинні використовуватись у пацієнтів з рівнем Са сироватки крові понад 2,65 ммоль/л та у пацієнтів з рівнем ПТГ нижче 150 пг/мл [4,5].

При виникненні гіперфосфат- та/або гіперкальціємії на фоні використання препаратів вітаміну Д останні необхідно відмінити.

У разі наявності гіперкальціємії слід застосовувати севеламер. Доза визначається рівнем фосфору: при рівні фосфору 1,45 – 2,4 ммоль/л – 1 пігулка тричі на день під час їжі, 2,4 – 2,9 ммоль/л, 2 пігулки 3 рази на день, при рівні фосфору понад 2,9 ммоль/л – 3 пігулки тричі на день. Якщо через 2 тижні рівень фосфору більший за 1,78 ммоль/л, доза севеламеру збільшується на 1 пігулку/після їжі з наступним контролем через 2 тижні. Якщо рівень фосфору нормальний – пацієнт надалі приймає таку дозу, якщо фосфор нижчий, ніж 1,13 ммоль/л – доза севеламеру зменшується на 1 пігулку/після їжі [34,35,68,69].

Всі інші пероральні препарати приймаються за 1 годину до або через 3 години після вживання будь-якого засобу для лікування гіперфосфатемії!

Показники кальцію та фосфору оцінюються одночасно, але окремо, без використання Са*Р продукту.

Призначення препаратів вітаміну Д у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Пацієнтам які лікуються гемодіалізом активні препарати вітаміну Д (альфакальцидол) призначаються при підвищенні рівня паратиреоїдного гормону сироватки крові понад 600 пг/мл або зростанні паратиреоїдного гормону у динаміці. Доза препарату вітаміну Д залежить від рівня паратиреоїдного гормону; при рівні паратиреоїдного гормону 300-600 пг/мл орієнтовна початкова пероральна доза становить 0,5-1,5 мкг/д, паратиреоїдний гормон 600-1000 пг/мл – 1,0-4,0 мкг/мл (1,0-3,0 мкг/д д/в), паратиреоїдний гормон >1000 пг/мл – 3,0-7,0 мкг/д (3,0-5,0 мкг/д д/в). Коли розпочинається терапія вітаміном Д (альфакальцидол) або збільшується його доза, рівні кальцію та фосфору сироватки крові необхідно перевіряти кожні 2 тижні протягом першого місяця та надалі 1 раз на місяць.

При ХНН –VГД, лікувальні підходи повинні базуватись на тенденції всіх можливих параметрів СКД–МВД, а не на одноразовому вимірюванні.

Протипоказаннями до призначення препаратів вітаміну Д є: гіперкальціємія, гіперфосфатемія та рівень паратиреоїдного гормону <150 пг/мл. [70,71]

Хірургічне лікування вторинного та третинного гіперпаратиреозу

На даний час не вирішено остаточно, в якому обсязі слід проводити хірургічне лікування ВГПТ. Прибічники субтотальної паратиреоїдектомії вважають її більш фізіологічною, ніж тотальну, яка часом призводить до стійкого гіпопаратиреоїдизму. Прихильники тотальної паратиреоїдектомії мотивують свій вибір високою частотою рецидивів захворювання після неповного видалення тканини ПЩЗ (до 10-70%), складністю повторних втручань. Навіть тотальна паратиреоїдектомія у 5-10% випадків супроводжується рецидивом хвороби через можливість існування більш ніж 4 ПЩЗ (трапляється у 13% людей), або їх ектопічного чи атипового розташування (головним чином у тимусі) [44, 72].

Альтернативою цим двом підходам є тотальна паратиреоїдектомія з автотрансплантацією частини однієї ПЩЗ у м'язи або підшкірну клітковину передпліччя, шиї чи в іншому місці. Цей метод став останнім часом найбільш популярним через виключення випадків важкого ГПТ та можливість легкого контролю за гіперплазією трансплантата. Випадки рецидиву захворювання внаслідок розростання аутоотрансплантата пов'язують з недостатньо ретельним морфологічним виключенням вузликової гіперплазії тканини ПЩЗ, що відповідає наявності поліаденоматозу та автономії паратиреоїдної тканини. Пропонується також підшкірне розміщення трансплантата (престернально) або введення його шляхом пункції з метою зменшення травматизації. Враховуючи важкий загальний стан пацієнтів на ХНН та складність виконання їм будь-яких відкритих хірургічних втручань, останнім часом обговорюється можливість ендоскопічного видалення ПЩЗ або деструкції збільшених ПЩЗ чи їх аденом етиловим спиртом шляхом черезшкірної пункції під контролем УЗД.

Інтегрована оцінка підходів до хірургічного лікування свідчить, що основними об'єктивними показаннями до операції при ВГПТ є: 1) наявність важких остеодистрофічних змін (системний остеопороз, кістозна остеодистрофія, патологічні переломи, "коричневі" пухлини тощо); 2) стійкий

больовий синдром у кістках, суглобах, хребті, свербіж шкіри; 3) неефективність контролю рівня кальцію, фосфору, ПГ крові консервативними заходами – терапією препаратами кальцію, вітаміну D₃; 4) дуже високий рівень ПГ (більш ніж 5-7-кратне перевищення норми, або вище 400-500 пг/мл); 5) підвищення до критичного рівня добутку загальний кальцій × фосфор у крові (>5,65 ммоль²/л²); 6) ознаки переходу ВГПТ у ТГПТ – підвищення рівня кальцію крові, відсутність ефекту терапії, розмір ПЩЗ за даними УЗД більше 1 см у діаметрі, або 500 мг ваги; 7) наявність прогресуючої анемії, рефрактерної до терапії еритропоетинами.

Переважає більшість пацієнтів перебувають на хронічному програмованому гемодіалізі. Сеанси гемодіалізу повторюються тричі на тиждень. Тому хірургічне втручання повинно бути виконане в проміжний між сеансами гемодіалізу день з тим, щоб наступного дня пацієнт зміг без ризику хірургічних ускладнень (кровотеча, інфікування рани) продовжити лікування ХНН [47, 49-51]. Загальна ослабленість пацієнтів, ронічна анемія, зміни в згортальній системі крові в бік зменшення згортальної активності, послаблення імунітету та вразливість до інфекції в сукупності накладають велику відповідальність на хірургів та вимагають забезпечення виконання хірургічного втручання з максимальною обережністю, атравматично, безкровно, з надійним гемостазом, швидко (мінімум медикаментозного навантаження та внутрішньовенних інфузій) та з урахуванням можливих специфічних ускладнень при операціях в зоні щитоподібної залози (ушкодження гортанних нервів та інших важливих анатомічних структур).

З іншого боку, незважаючи на зазначені вище вимоги, операція повинна бути дуже ретельною для досягнення радикалізму (тобто надійно позбавити пацієнта гіперплазованої паратиреоїдної тканини та надлишку ПГ в крові) з одночасним збереженням мінімальної кількості функціонуючої тканини ПЩЗ для попередження стійкої гіпокальціємії.

Радикалізм операції може бути досягнутий тільки шляхом виявлення та ідентифікації всіх ПЩЗ. Але крім типової кількості залоз (чотири - по дві з кожного боку) та типового розташування (по задній поверхні щитоподібної залози чи в безпосередній близькості до неї) в 5-10% випадків можливе існування надлишкових ПЩЗ (переважно до 5-6, рідко – 10-12) з атиповим їх розташуванням відповідно до особливостей ембріогенезу чи міграції

донизу гіперплазованих залоз під дією сили тяжіння та присмоктування легеньми.

Тому першим обов'язковим моментом операції є викриття всіх (щонайменше 4-х) ПЦЗ з ревізією зон їх можливого атипового розташування. Крім інтраопераційної ретельної дисекції шиї та ревізії ПЦЗ суттєво допомагає виявленню медіастінально розташованих залоз виконання доопераційних візуалізаційних досліджень. До них відносяться неспецифічні (УЗД, КТ) та специфічні, такі як радіоізотопна скінтиграфія з $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

Іншим не менш важливим компонентом успішної операції є вирішення питання про її обсяг. Об'єм видалення (та відповідно – об'єм залишеної частки ПЦЗ) коливається за даними літератури від субтотальної резекції ПЦЗ із залишенням в природному місці васкуляризованого залишку не більше за 70-80 мг (або розміром з нормальну ПЦЗ) до тотальної паратиреоїдектомії з трансплантацією частини тканини ПЦЗ (80-120 мг) або навіть без ауто трансплантації (рис. 3).

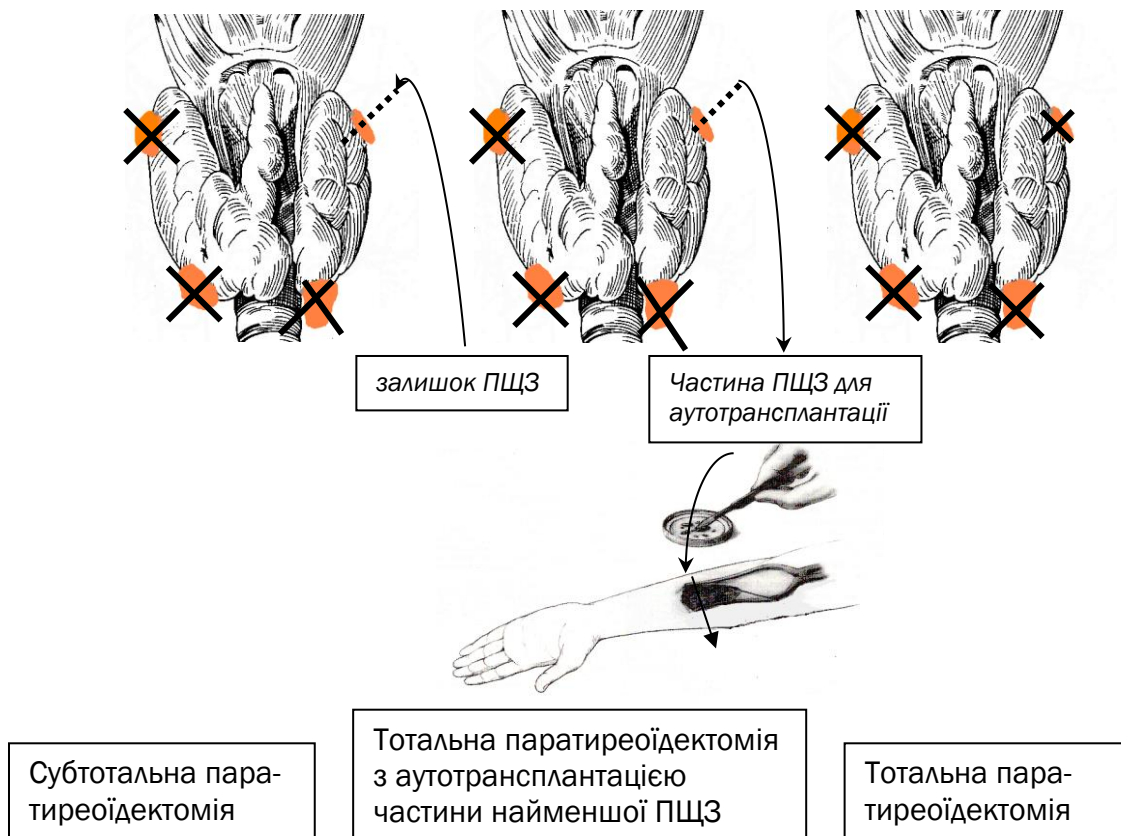


Рис. 3. Схема обсягів оперативних втручань на ПЦЗ при ВГПТ

Для уникнення пошкодження гортанних нервів з можливими важкими наслідками для пацієнта всі втручання на ПЩЗ проводились на засадах максимальної анатомічності, візуалізації та ідентифікації зворотного гортанного нерва та зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва. Для запобігання гнійно-запальних ускладнень ми проводили антибіотикопрофілактику внутрішньом'язовим введенням за 1 год до операції та через 5-6 год після операції 0,75-1,5 г цефалоспорину 2-3 покоління широкого спектру дії (цефотаксим, цефуроксим, цефтріаксон) [73, 74, 76].

Велику увагу приділяли місцевим методам гемостазу (біполярна електрокоагуляція, ультразвукова коагуляція, гемостатична губка, желатинова губка «Геласпон», синтетичний матеріал для гемостазу «Суржисел», на основі оксіцелюлози, що розсмоктується.

Більшість пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання з приводу ГПТ (далі – ПТХВ), перебувають на діалізі (76% у США в період з 2002 по 2011 рік). Це, ймовірно, відображає підвищену тяжкість ВГПТ на пізніх стадіях ХНН, проте діаліз не є обов'язковою вимогою ПТХВ. Можливість хірургічного лікування розглядається в тому випадку, якщо пацієнти не отримали ефекту від застосування цинакальцету і були максимально усунені фактори, що піддаються корекції, такі як гіпокальціємія, дефіцит вітаміну D і гіперфосфатемія. Вважається, що у цих пацієнтів настав рефрактерний гіперпаратиреоз. На цей час немає загальноприйнятого рівня ПТГ у сироватці крові, що використовується для визначення «рефрактерного» гіперпаратиреозу [97, 75].

В оновленому посібнику з клінічної практики «Діагностика, оцінка, профілактика та лікування ХНН» (2017 р.) пропонується цільовий діапазон для ПТГ у 2–9 разів вище за верхню межу норми (130–585 пг/мл, якщо верхня межа норми становить 65 пг/мл). Як порогове значення для ПТХВ деякі лікарі використовують ПТГ > 800 пг/мл (що вказує на «важкий» гіперпаратиреоз, відповідно до рекомендацій K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines), пов'язаний з гіперкальціємією та/або гіперфосфатемією [77].

Національний нирковий фонд США в рамках програми K/DOQI запропонував для пацієнтів з ВГПТ орієнтуватися на безпечні показники

мінерального обміну: рівень кальцію в сироватці 8,4-9,5 мг/дл, сироваткового фосфату 3,5-5,5 мг /дл, кальцій-фосфатний індекс (вміст в плазмі крові кальцій × фосфор) < 55 мг²/дл² та ПТГ 150-300 пг/мл.

На рисунку 4 представлений клінічний алгоритм прийняття рішень щодо ведення пацієнтів із ВГПТ.

Ці рекомендації конкретно не визначають показання для ПТХВ, проте вказують, що хірургічне лікування показане при важкому перебігу ВГПТ, котрий погано піддається лікуванню. З іншого боку, надмірне лікування гіперпаратиреозу має власні ризики. Зокрема, у таких пацієнтів нижчі рівні ПТГ (зазвичай <200 пг/мл) пов'язані з нирковою остеодистрофією (ПІД), прискореною кальцифікацією судин та підвищеним ризиком переломів кісток [11-13, 96].

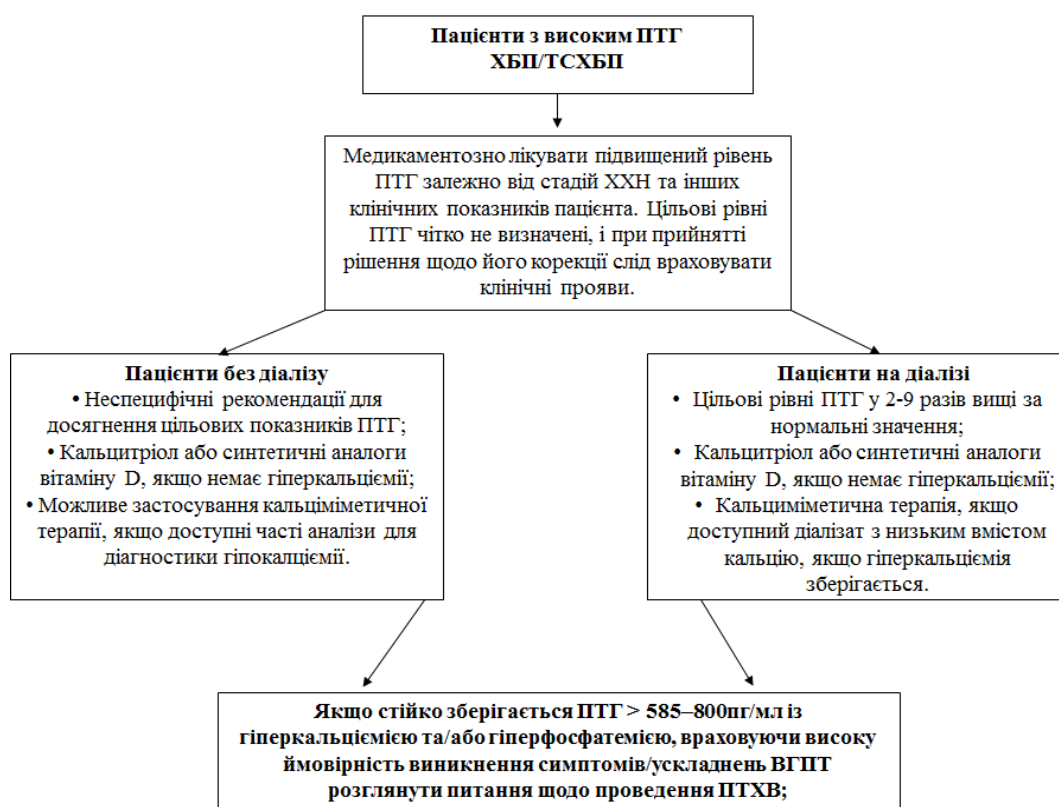


Рис. 4. Алгоритм медичного менеджменту пацієнтів із ВГПТ

Кальцій-уремічна артеріолопатія, або кальцифілаксія, рідкісні виснажливі стани, які найчастіше спостерігаються у пацієнтів, які отримують діаліз. Вони проявляються хворобливими та некротичними шкірними виразками та мають дуже поганий прогноз. Розвиток цього стану традиційно

пов'язують із тривалою гіперфосфатемією та гіперпаратиреозом. Однак найбільше на сьогодні дослідження пацієнтів з кальцифілаксією ($n = 207$) показало несподівано низькі рівні ПТГ, припускаючи, що такі фактори, як використання варфарину, на відміну від важкого ВГПТ, є серйознішими причинами розвитку захворювання. У кількох дослідженнях оцінювалася роль ПТХВ у лікуванні кальцифілаксії. Серед них, нещодавній метааналіз показав відсутність зменшення смертності у пацієнтів з кальцифілаксією, які перенесли ПТХВ, при цьому спостерігалось прикордонне зниження ризику погіршення стану рани ($P = 0,05$) [78–80].

Анемія у пацієнтів з ХНН, які отримують програмний гемодіаліз, за даними наведеними у дослідженні Chutia H, Ruram A et al, корелювала з ВГПТ [81]. У 10% пацієнтів на останній стадії ХНН відзначалася стійкість до терапії еритропоетином, що може бути частково пов'язане із заміщенням фіброзної тканини кісткового мозку, яке відбувається при кістозно-фіброзному остеїті. У невеликій серії випадків пацієнтів з важким ВГПТ, які перенесли ПТХВ, гемоглобін збільшився із середнього рівня 86 г/л до 94 г/л, що було статистично значущим, але навряд чи змінило загальне лікування. Загалом немає достатніх доказів, щоб рекомендувати ПТХВ спеціально для полегшення важкої кальцифілаксії або анемії.

Як і у випадку первинного гіперпаратиреозу, діагноз ВГПТ є біохімічним та не потребує візуального підтвердження. Теоретично передопераційна візуалізація може бути корисною для планування обсягу оперативного втручання, особливо у випадках наявності ектопічних паращитовидних залоз. Зазвичай методи візуалізації, що використовуються при цьому, включають сцинтиграфію катіонним комплексом технецій (^{99m}Tc) сестамібі, часто в поєднанні з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (ОФЕКТ), КТ, МРТ, УЗД.

У пацієнтів із ВГПТ, які не є кандидатами на хірургічне втручання, можна розглянути можливість методу термічної та хімічної абляції. Термічна абляція використовує мікрохвильову, радіочастотну або лазерну технологію для індукції термічного некрозу паращитовидної залози. Недавній метааналіз не показав відмінностей у ризику постпроцедурної гіпокальцемії або захриплості голосу між термічною абляцією ($n=157$) та ПТХВ ($n=169$). Однак у групі термічної абляції був значно вищий ризик стійкого або рецидивуючого

гіперпаратиреозу (10,5% проти 3,3%) [82, 84-85].

Хімічна абляція паращитовидних залоз за допомогою пункційної ін'єкції етанолу також успішно застосовувалася у пацієнтів з ВГПТ, як початкової процедури, так і у пацієнтів з рецидивуючим або постійним ВГПТ після ПТХВ [86]. Ускладнення від цих процедур аналогічні до ускладнень при ПТХВ, а саме гіпокальцемія і минущі або постійні зміни голосу. Обидві процедури є малоінвазивними та повторюваними, а також можуть бути методом вибору для «поганих» кандидатів на ПТХВ.

Інтраопераційні стратегії, що використовуються при ПТХВ

Основним концептуальним принципом хірургічного лікування ВГПТ, обумовленого ХНН, є усунення гіперпаратиреозу шляхом проведення резекції такого обсягу ПЩЗ, яка забезпечить досягнення цільового рівня ПТГ (150–300пг/мл), при цьому знизить ризик рецидиву захворювання, не допустивши розвитку паратиреоїдної.

Роль інтраопераційного моніторингу ПТГ (іоПТГ) при ВГПТ менш ясна, ніж при первинному ГПТ. Тим не менш, вимірювання іоПТГ корисне для прогнозування лікування від гіперпаратиреозу [87]. Аналогічні висновки зроблено у дослідженні, яке не показало значної різниці ПТГ між 10-ю та 20-хвилинними значеннями після видалення ПЩЗ.

Універсального визначення «лікування» у пацієнтів із ВГПТ немає. У багатьох рівень ПТГ знижується на 70% або набагато більше, але не до нормального діапазону значень. Варто зазначити, що ПТГ не дає надійного прогнозування гіпопаратиреозу та в післяопераційному періоді. Навіть у пацієнтів з доопераційним рівнем ПТГ, що перевищує більш ніж удвічі верхню межу норми, через 15–20 хвилин після висічення паращитовидної залози, може розвинути невизначений ПТГ та важка гіпокальціємія. При ВГПТ часто зустрічаються надлишкові (5 та більше) та ектопічні паращитовидні залози, що створює додаткову проблему хірургічного обстеження. При цьому, важливо розуміти, що відсутність зниження іоПТГ на $\geq 70\%$ після придатної резекції паращитовидної залози, що здається, має спонукати до пошуку додаткових залоз, на які припадає значна частина випадків стійкого або рецидивуючого гіперпаратиреозу, що вимагають повторної операції [88-91].

ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАЦІЙ ПРИ ВТОРИННОМУ ТА ТРЕТИННОМУ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗІ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Загальний наркоз є потенційним бар'єром для пацієнтів з ВГПТ на тлі ХНН, особливо в термінальній її стадії, які схильні до високого ризику періопераційних ускладнень. Крім порушення функції нирок, пацієнти часто мають взаємопов'язані супутні захворювання та фактори ризику, такі як коагулопатія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання та тютюнопаління. Це збільшує ризик кровотеч, інфекцій, гіперкаліємії, аритмій та інших небезпечних для життя ускладнень. Хоча багато дослідників продемонстрували можливість застосування місцевої анестезії (цервікальна блокада з легкою седацією) для пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом, яким проводиться сфокусоване ПТХВ, існує нестача літературних даних про можливість цього підходу при двосторонньому дослідженні шиї та/або у пацієнтів з ВГПТ.

Термінальна стадія ХНН ставить серйозний виклик анестезіологу, при анестезіологічному забезпеченні та інтенсивній терапії у пацієнтів на ВГПТ. Він стикається з необхідністю корекції цілого комплексу патофізіологічних порушень пацієнта, пов'язаних із перебігом хронічної ниркової недостатності. Це і артеріальна гіпертензія, і персистуюча азотемія, і порушення електролітного обміну і метаболічний ацидоз, і анемія, і порушення коагуляції. Тут, дуже важливий як оптимальний вибір анестезіологічного забезпечення оперативного втручання, так і корекція вище зазначених порушень, з урахуванням хвилеподібного їх перебігу від одного гемодіалізу до наступного, забезпечивши, максимально можливий «безпечний коридор» показників гомеостазу. Перш за все, це стан системи, згортання крові, порушення якої можуть мати двояке значення. З одного боку, це небезпека кровотеч, пов'язана зі зниженням функції тромбоцитів, системи гемокоагуляції та підвищенням активності фібринолізу, а також накопиченням введених антикоагулянтів при гемодіалізі, пов'язаним з порушенням їх виведення з організму, а також внаслідок прямої активації

тромбоцитів мембраною діалізатора. З іншого боку, існують високі ризики тромбоемболічних ускладнень внаслідок порушення механізмів авторегуляції системи гемостазу, а також запальних та атеросклеротичних уражень судин [92-95].

За літературними даними дослідження провідних вчених, можна зробити висновок, що тромбоемболізм зустрічається у 2 рази частіше у пацієнтів з прогресуючою ХНН при значному зниженні клубочкової фільтрації, особливо у термінальній стадії. У таких пацієнтів значно підвищується вміст фібриногену крові внаслідок підвищення прозапальних маркерів, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6.

Особливе місце в активації системи гемокоагуляції та виникненні тромбоемболізму може мати ренін-ангіотензин-альдостеронова система у зв'язку з тим, що її активація пов'язана зі зростанням у крові рівня фібриногену, D-димеру та інгібітора активатора плазміногену (PAI-I).

Ризик тромбоемболії, при цьому, може посилюватися вторинною важко коригованою нефрогенною артеріальною гіпертензією, можливим цукровим діабетом, що призвів до ХНН, прискореним прогресуванням атеросклерозу, системною запальною реакцією, а також гіпергомоцистеїнемією, які всі разом порушують гемокоагуляцію, посилюють ендотеліальну та тромбоцитарну дисфункцію. Тому проведення превентивної антикоагулянтної терапії в цій категорії пацієнтів дуже необхідне не дивлячись на всі ризики, пов'язані з небезпекою виникнення кровотечі. І в цьому сенсі найбільш безпечними є низькомолекулярні гепарини (НМГ), хоча вони і не виключають ймовірності виникнення кровотеч і відносно протипоказані після трансплантації нирки. Враховуючи вище сказане, ризик кровотеч, пов'язаний з ефектом надмірного накопичення НМГ, можна знизити, застосувавши не терапевтичні, а профілактичні дози, використовуючи 50% рекомендованих. Стосовно оперативних втручань на парашитовидній залозі, ми не знайшли відомостей про періопераційні кровотечі.

Серцево-судинні захворювання, що часто супроводжують перебіг ХНН, обтяжують її перебіг, підвищують ризик летального результату синхронно з прогресуванням ХНН. Артеріальна гіпертензія (АГ) практично завжди супроводжуючи ХНН, посилюючись у міру наростання ХНН, є основною

причиною ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та цереброваскулярних захворювань. ХНН у 85-100% супроводжується АГ. При цьому у пацієнтів, які отримують програмний гемодіаліз, АГ діагностується у 60-80%, іноді досягаючи 100% у досліджуваних групах [96-97, 1-3].

Незважаючи на безліч факторів, що сприяють розвитку артеріальної гіпертензії при хронічній нирковій недостатності, основними пусковими механізмами її є затримка натрію і води, які призводять до збільшення об'єму циркулюючої плазми, зростання загального периферичного судинного опору за рахунок втрати пластичності судинної стінки внаслідок її набряку. При цьому активується ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), ефекти якої реалізуються шляхом регуляції ренальної гемодинаміки та швидкості гломерулярної фільтрації за рахунок вазоконстрикції аферентних та еферентних артеріол, зміни проникності фільтруючих мембран, збільшення каналцевої реабілітації та інших механізмів.

Враховуючи високий рівень реніну та ангіотензину II плазми внаслідок активації РААС, при АГ у пацієнтів на ХНН, що може стимулювати симпатичну нервову систему, патогенетично виправдане призначення інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів до ангіотензину II з метою стабілізації артеріального тиску.

При лікуванні АГ, у цій категорії пацієнтів, також широко застосовується симпатолітик центральної дії (селективний агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин), який заслужено, зайняв свою нішу в лікуванні пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яким проводяться сеанси гемодіалізу.

Роль альдостерону у системі активації РААС нині також добре вивчена. Підвищення його вмісту у плазмі крові пацієнтів, яким проводиться плановий гемодіаліз, пов'язане з гіпергідратацією та артеріальною гіпертензією, що сприяє фіброзуванню тканин, дрібних артерій та артеріол, профібротично впливає на міокард, стимулює його апаптоз. Тому використання сучасних інгібіторів альдостерону є препаратами вибору в комплексному лікуванні АГ у пацієнтів з ВГПТ внаслідок ХНН, яким проводиться програмний гемодіаліз.

Як було зазначено вище, анемія завжди супроводжує ХНН у пацієнтів з ХНН, які отримують програмний гемодіаліз. Тому це питання залишається актуальним і для пацієнтів з ВГПТ при термінальній стадії ХНН. Вона завжди

розвивається при швидкості клубочкової фільтрації менше 25 мл/хв, посилюючи прояви кардіоваскулярних ускладнень. При цьому відбувається збільшення серцевого викиду, гіпоксична периферична вазодилатація, зниження загального периферичного судинного опору, гіпертрофія лівого шлуночка, зниження скоротливості міокарда, що в кінцевому підсумку призводить до систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Тому, не дивлячись на стійкість до терапії еритропоетином, що часто виникає, корекція вторинної нефрогенної анемії має важливе значення [76-77].

Питання поєднання ішемічної хвороби серця з ВГПТ у пацієнтів з термінальною стадією ХНН, які перебувають на діалізі, дуже актуальне. Близько половини смертей таких пацієнтів зумовлена ІХС. У групі досліджуваних пацієнтів із термінальною стадією ХНН, які перебувають на гемодіалізі з наявністю або відсутністю стенокардії у 63% випадків виявлено значні стенози коронарних артерій.

Інші автори відзначають високу (половина пацієнтів) частоту безсимптомних проявів ІХС у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю на програмному діалізі, у яких виявлено стенози коронарних артерій. При цьому на тлі ІХС та/або електролітних порушень нерідко зустрічаються порушення ритму, які можуть призвести до раптової смерті. Медикаментозне лікування ІХС на всіх етапах періопераційної інтенсивної терапії у таких пацієнтів проводиться за загальними правилами із залученням лікарів-кардіологів.

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Морфологічні методи діагностики у пацієнтів з ВГПТ та ТГПТ мають дуже важливе значення, як на інтраопераційному, так і післяопераційному етапах. Врешті-решт тільки гістологічне дослідження здатне викрити мікро- та макроаденоматоз ПЩЗ, що характерні для третинної форми ГПТ.

Інтраопераційне дослідження заморожених зрізів дозволяє встановити відповідність тієї чи іншої схожої за зовнішніми макроскопічними ознаками структури (ПЩЗ, ЩЗ, лімфатичний вузол, жирова клітковина, тимус) саме паратиреоїдній тканині. Поруч з цим, діагностична цінність пункційної біопсії та цитологічних методів діагностики, на відміну від захворювань щитоподібної залози, досить низька та має обмежене застосування.

Якщо розглядати можливості та цінність морфологічних методів діагностики у хронологічній послідовності, з моменту доопераційного обстеження, то першим методом буде цитоморфологічне дослідження. Але реально в клінічних умовах цитологічні методи дослідження препаратів, отриманих під час пункційної аспіраційної біопсії утворень на шиї в проєкції щитоподібної залози, можуть бути використані лише з метою диференційної діагностики, але не для підтвердження наявності гіперпаратиреозу чи його форм.

Розміри ПЩЗ мають важливе значення в плануванні тактики лікування та визначенні показань до операції. З погляду на це важливо напевне знати, чи утворення, що візуалізовано за допомогою УЗД є ПЩЗ, чи часточкою щитоподібної залози або лімфатичним вузлом. Тільки такою необхідністю може бути виправдана пункція ПЩЗ, оскільки можливість розсіяння паратиреоцитів після пошкодження капсули ПЩЗ пункційною голкою є цілком вірогідною та це може стати причиною рецидивів ГПТ після операції. До того ж тільки вельми досвідчений цитолог здатен розрізнити тиреоїдний епітелій від пунктату ПЩЗ чи лімфовузлів. Проведення імуноцитохімічного дослідження з використанням антитіл до тиреоглобуліну збільшує точність диференційної діагностики, але не виключає труднощі в розмежуванні лімфовузлів та паратиреоїдної тканини. Імуноцитохімічне визначення ПГ в клітинах пунктату є безумовно цінним методом диференціювання, але висока

вартість такого дослідження не дозволяє очікувати його широкого впровадження у практику. Таким чином, рутинне використання цитологічної діагностики у пацієнтів на ВГПТ з метою підтвердження діагнозу або визначення ступеня важкості процесу недоцільне.

Інтраопераційний етап морфологічної діагностики є більш актуальним та має за мету наступне: 1) підтвердження того, що знайдене паренхіматозне утворення є збільшеною ПЩЗ; 2) впевненість у тому, що протягом операції та ревізії були виявлені щонайменше 4 ПЩЗ, бо в іншому разі операція буде нерадикальною, а рецидив захворювання – неминучим; 3) вибір найменш зміненої ПЩЗ для залишення її частини при субтотальній паратиреоїдектомії або для аутотрансплантації при тотальній паратиреоїдектомії (вкрай небажаним є залишення паратиреоїдної тканини з ознаками мікроаденоматозу, що призведе до швидкого рецидиву в залишеній залозі, або розростання трансплантата).

Необхідність застосування морфологічних методів верифікації препарату ПЩЗ зумовлена тим, що при ВГПТ гіперплазована паратиреоїдна тканина містить велику кількість жирових клітин, а залозистий епітелій представлений переважно світлими чи оксифільними клітинами. Це створює труднощі у візуальній оцінці препарату, тому що колір ПЩЗ, який в нормі та при первинних аденомах коливається від жовтувато-коричневатого до сіро-коричневатого, стає при дифузній або вузлуватій гіперплазії ПЩЗ більш блідим, сірувато-жовтуватим, та мало відрізняється від тканини лімфатичних вузлів, клітковини, тимусу. Тому будь-які сумніви у належності виявлених в типових місцях розташування ПЩЗ анатомічних структур паратиреоїдної тканини повинні перевірятись досвідченим гістологом шляхом проведення заморожувальної експрес-біопсії.

Іншою причиною застосування експрес-гістологічного інтраопераційного дослідження тканини ПЩЗ є визначення характеру їх збільшення – гіперплазія чи аденоматоз. В останньому разі залишати навіть частину такої залози не можна через високий ризик рецидиву. Не завжди найменша за розмірами ПЩЗ відповідає і найменшим патоморфологічним змінам в ній. Так сферична форма ПЩЗ навіть при невеликих розмірах останньої (5-7 мм) вказує на наявність аденоматозних змін у залозі, так само, як і нерівномірне потовщення паренхіми, її «вузлуватість», на відміну від гіперплазії, яка

зазвичай супроводжується подовженням ПЩЗ донизу, збереженням більш плоскої форми їх та гомогенної структури на розрізі. Однак ці критерії є доволі суб'єктивними та потребують гістологічного підтвердження. Крім первинної макроскопічної оцінки та опису препаратів слід приділяти увагу непошкодженості капсули ПЩЗ та їх вазі.

Кінцевий етап морфологічної діагностики полягає у заключному патогістологічному дослідженні видалених препаратів ПЩЗ, встановлення діагнозу – дифузна гіперплазія, мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) чи аденома (аденоми) ПЩЗ (діаметром 5 мм та більше) для кожної з представлених залоз. Разом з клініко-лабораторною характеристикою захворювання це робить максимально коректним заключний діагноз пацієнта (ВГПТ чи ТГПТ) та впливає на подальшу оцінку прогнозу захворювання та тактики лікування.

КОНЦЕНТРАЦІЯ КОРТИЗОЛУ В КРОВІ, ГЕМОДИНАМІКА ТА МЕТАБОЛІЗМ ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ, МОЖЛИВОСТІ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ

Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) вражає більше половини пацієнтів з 3-ю і 4-ю стадією та 90% термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) з проявами хронічної ниркової недостатності (ХНН) у пацієнтів, яким проводиться програмний гемодіаліз [6-7]. Він проявляється порушенням екскреції фосфатів і зниженням синтезу активного 1,25-дигідроксिवітаміну D, що викликає підвищення рівня фосфату, зниження кальцію в сироватці крові пацієнтів та безпосередньо стимулює секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ) з широкими клінічними проявами, від безсимптомних до появи патологічних переломів кісток, в результаті зниження їх щільності та розвитку ниркової остеодистрофії, що ускладнює перебіг захворювання [8]. Тяжкі виснажуючі кальцій-уремічні артеріолопатії (кальцифілаксії), які часто супроводжують ВГПТ, особливо у пацієнтів, які отримують гемодіаліз, та проявляються запальними некротичними ураженнями шкіри і м'якої тканини, дають дуже несприятливий прогноз, що, традиційно пов'язують з тривалою гіперфосфатемією та гіперпаратиреозом [10].

З метою стабілізації показників ПТГ та складу кальцію в крові, пацієнти ВГПТ тривалий час отримують антагоністи рецепторів кальцію (кальційміметики) [11]. Можливість хірургічного лікування ВГПТ розглядається в тому випадку, якщо застосування цих препаратів не дали належного ефекту та були максимально усунені фактори, які піддаються корекції (гіпокальціємія, дефіцит вітаміну D і гіперфосфатемія). Вважається, що у цих пацієнтів настав рефрактерний гіперпаратиреоз [12]. В оновленому керівництві клінічної практики 2017 року (Діагностика, оцінка, профілактика і лікування ХХН), пропонується цільовий діапазон для ПТГ в 2-9 разів вище верхньої межі норми (130-585 пг/мл, якщо верхня межа норми становить 65 пг/мл) [12]. В якості порогового значення для паратиреоїдних втручань (ПТХВ) деякі лікарі використовують ПТГ > 800 пг/мл, що вказує на «важкий»

гіперпаратиреоз, відповідно до рекомендацій K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines), пов'язаний з гіперкальціємією та/або гіперфосфатемією [13]. Національний нирковий фонд США в рамках програми K/DOQI запропонував для пацієнтів з ВГПТ орієнтуватися на безпечні показники мінерального обміну: рівень кальцію в сироватці 8,4-9,5 мг/дл, сироваткового фосфату 3,5-5,5 мг/дл, кальцій-фосфатний індекс (добуток складу в плазмі крові кальцій × фосфат) <55 мг²/дл² і ПТГ 150-300 пг/мл [14].

Більшість з тих пацієнтів, кому проводять ПТХВ, знаходяться на програмному гемодіалізі (76% у США в період з 2002 по 2011 рік) [15]. Це, ймовірно, відображає підвищену тяжкість ВГПТ, особливо, на пізніх стадіях ХНН. Крім того, зустрічаються роботи, де вказується, що у пацієнтів з ХНН, які знаходяться на тривалому (понад 50 місяців) лікуванні програмним гемодіалізом, відзначається пригнічення функції надниркових залоз, порушення метаболізму, наявність метаболічного ацидозу, що потребує відповідної корекції та посилення інтенсивності проведення гемодіалізу [17]. Основним напрямком хірургічного лікування ВГПТ є усунення гіперпаратиреозу шляхом проведення резекції такого обсягу паращитоподібної залози, яка забезпечить досягнення цільового рівня ПТГ (150-300 пг/мл), при цьому, знизить ризик рецидиву захворювання, не допустивши розвитку гіпопаратиреозу [19]. Враховуючи всі патофізіологічні зміни при ВГПТ, високі ризики, які несуть в собі порушення гомеостазу внаслідок ХНН, безпека проведення ПТХВ набуває особливої ваги. І в цьому сенсі, термінальна стадія ХНН ставить серйозний виклик анестезіологу, при анестезіологічному забезпеченні та інтенсивній терапії у пацієнтів з ВГПТ [33, 83]. А, враховуючи, можливі пригнічення функції надниркових залоз, порушення метаболізму, наявність метаболічного ацидозу, які часто потребують відповідної корекції, дуже важливо забезпечити сталий та безпечний періопераційний метаболізм, особливо, де є прояви надниркової недостатності.

Як правило, це були субтотальні паратиреоїдектомії. Чоловіків було 69 (51,9%), жінок – 64 (48,1%). Усі вони мали передопераційний ризик за

класифікацією фізичного стану американського товариства анестезіологів ASA III - IV. Вік пацієнтів коливався від 21 до 75 років. Пацієнти до операції обстежувалися та отримували лікування за місцем проживання, яке включало програмований гемодіаліз три рази на тиждень. Серед причин виникнення ХХН, вади нирок були у 12 пацієнтів (9%), полікістоз нирок – у 16 (12%), гломерулонефрит – у 59 (44,4%), пієлонефрит – у 46 (34,6%). Рівень паратгормону крові у пацієнті коливався від 800 до 6000 пг/мл, креатиніну – від 770 до 1540 мкмоль/л. В групу дослідження не включали пацієнтів з тяжкою цереброваскулярною патологією, які мали органічну неврологічну симптоматику, дилатаційною кардіоміопатією та ішемічною хворобою серця функціональним класом IV з фракцією викиду серця менше 35%. Всі пацієнти підписували добровільну інформовану згоду на проведення обстеження, аналізів, лікування, виконання операції, знеболення та обробку отриманих даних. Дозвіл на проведення дослідження та протокол дослідження був схвалений комісією з питань біоетики установи.

При передопераційному обстеженні, підготовці до оперативного втручання, анестезіологічному забезпеченні та периопераційній інтенсивній терапії, виконувалися усі заходи протоколу лікування пацієнтів з ВГПТ, прийняті в лікувальному закладі [65].

У всіх пацієнтів в ході доопераційного обстеження, визначався рівень кортизолу крові електрохемілюмінесцентним методом на апараті Cobas 6000 Roche Diagnostics (Швейцарія). Враховуючи, що згідно з методом визначення кортизолу в крові, референтні значення його ранкового рівня мають 171,03– 535,17 нмоль/л, всі пацієнти були розподілені на дві групи наступним чином. Першу групу (I, 72) склали пацієнти, які до операції мали референтні значення ранкового рівня кортизолу в крові - 171,03 і вище (173–374) нмоль/л. Другу групу (II, 61) склали пацієнти, які мали рівень кортизолу нижче цієї межі - 91,5 -168 нмоль/л.

Оперативні втручання були проведені під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрана та наркотичного анальгетика фентаніла в умовах низько-поточної штучної вентиляції легень. Під час проведення анестезіологічного забезпечення, у всіх пацієнтів, проводився моніторинг життєво важливих функцій, згідно «Міжнародним

стандартам безпечної анестезіологічної практики» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists, 2010), які передбачають моніторинг оксигенації, вентиляції, гемодинаміки, температури, нервово-м'язової провідності та глибини наркозу вбудованим монітором наркозно-дихального апарату та біомонітором «Infinity Delta» («Dräger», Germany). Показники центральної гемодинаміки визначалися математичним шляхом, використовуючи комп'ютерну програму з розрахунками, які ґрунтуються на формулі Starr у модифікації Заболотських І.Б. зі співавт. Одночасно проводився розроблений та впроваджений у нашій клініці персоніфікований енергомоніторинг, з використанням непрямой калориметрії, шляхом визначення рівня індексу поточного метаболізму (Metabolic Rate Index, MRI, $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$), базального метаболізму (*Basal Metabolic Rate Index*, BMRI, $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$), цільового метаболізму (Target Metabolic Rate Index) та тяжкості порушення метаболізму (Metabolic Disorders, MD, %). Крім того, у першій групі, інтенсивна періопераційна терапія була стандартною та спрямованою на підтримку та корекцію основних показників життєво важливих функцій, згідно з «Міжнародними стандартами безпечної анестезіологічної практики» WFSA 2010р. Друга група відрізнялась ще й тим, що крім стандартних засобів передопераційної підготовки, з початку оперативного втручання і до моменту видалення паращитоподібних залоз, пацієнти отримували в/в крапельно 125-250 мг преднізолону (солу-медролу) під контролем індексів поточного (MRI) та цільового метаболізму (TMRI) з наступним визначенням і оцінкою рівня метаболічних порушень (MD). У випадках зниження MRI та росту TMRI відносно вихідних значень, вводився в/в преднізолон (250-500мг). При значеннях поточного метаболізму, близьких до базального рівня та нижче, додатково вводився в/в гідрокортизон (солу-кортеф) 125-250 мг. Основним напрямком періопераційної інтенсивної терапії в групі II, була корекція метаболізму за рахунок оптимізації показників вентиляції, газообміну, гемодинаміки, кислотно-лужного стану крові та використання глюкокортикостероїдів, з урахуванням динаміки змін метаболізму та визначення тяжкості їх порушень. Підґрунтям відповідної корекції метаболізму в обох групах була підтримка нормального кисневого стану, нормоволемії, нормокардії, та оптимальних значень кислотно-лужного стану (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика груп дослідження

Група I (n=72)	Група II (n=61)
<p>Перед операцією</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ондансетрон 8мг в/в 2. Дексаметазон 8 мг в/в 3. Парацетамол 1000мг в/в крапельно 4. Фентаніл 0,1 мг 	<p>Перед операцією</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ондансетрон 8мг в/в 2. Дексаметазон 8 мг в/в 3. Парацетамол 1000мг в/в крапельно 4. Фентаніл 0,1 мг
<p>Загальне знеболення з використанням інгаляційного анестетика севофлюрана та наркотичного анальгетика фентаніла (дозовано 3-5 мкг×кг⁻¹×год⁻¹) в умовах низької поточної ШВЛ. Індукція наркозу: пропофол (1,5-2,5 мкг×кг⁻¹). Міорелаксанти – атракуріуму бесилат в загально прийнятій дозі. За 20 хвилин до пробудження 50 мг декскетопрофену в/в.</p> <p>Периопераційний моніторинг: «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists, 2010).</p>	
<p>Периопераційна корекція показників функцій життєзабезпечення (WFSA 2010).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Корекція газообміну: підтримка FiO₂ = 55-60%, нормокарбонатемічна вентиляція легень з ЧД 10-12/хв (альвеолярна вентиляція 4,8-5,2 л/хв, РеСО₂=35-37 мм рт.ст., НСО₃⁻ 23-25 ммоль/л, Р₅₀ 25-27 мм рт.ст.). 2. а) Корекція гемодинаміки: при артеріальній гіпертонії в/в дозовано урапідил (ебрантил), при гіпотонії - інфузія збалансованого солевого розчину (плазмовен) 200-300 мл, при необхідності фармакологічна корекція ЧСС (оптимальна ЧСС 60-70 уд/хв). б) Вазопресори та інотропні препарати не використовувалися (ризик блоку мікроциркуляції). 3. Корекція кислотно-лужного стану: в/в введення 50-150 мл розчину соди-буфер до нормалізації показників рН, НСО₃⁻, ВЕ крові. 4. Корекція метаболізму не проводилась. 	<p>Периопераційна корекція показників функцій життєзабезпечення (WFSA 2010).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Корекція газообміну: підтримка FiO₂ = 55-60%, нормокарбонатемічна вентиляція легень з ЧД 10-12/хв (альвеолярна вентиляція 4,8-5,2 л/хв, РеСО₂=35-37 мм рт.ст., НСО₃⁻ 23-25 ммоль/л, Р₅₀ 25-27 мм рт.ст.). 2. а) Корекція гемодинаміки: при артеріальній гіпертонії в/в дозовано урапідил (ебрантил), при гіпотонії - інфузія збалансованого солевого розчину (плазмовен) 200-300 мл, при необхідності фармакологічна корекція ЧСС (оптимальна ЧСС 60-70 уд/хв). б) У випадках відсутності ефекту від корекції гіпотонії, контроль метаболізму та в/в введення гідрокортизону 125-250 мг. в) Вазопресори та інотропні препарати не використовувалися (ризик блоку мікроциркуляції). 3. Корекція кислотно-лужного стану: в/в введення 50-150 мл розчину соди-буфер до нормалізації показників рН, НСО₃⁻, ВЕ крові. <p>Корекція метаболізму.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. З початку операції: преднізолон (солу-медрол) 125-250 мг в/в крапельно під контролем та з наступною оцінкою MRI та TMRI. 2. При зниженні MRI та рості TMRI відносно вихідних значень додатково 250-500 мг преднізолону в/в, постійно визначаючи ступінь порушень метаболізму (Metabolic Disorders). 3. При MRI близькому до BMRI, додатково гідрокортизон 125-250 мг в/в.

Продовження табл. 2.

Характеристика груп дослідження

Група I (n=72)	Група II (n=61)
Після пробудження	
Протягом 60 хвилин 10% розчин глюконату кальцію в/в крапельно 30 мл та через 12 годин 50 мл з наступним прийомом препаратів кальцію та активних форм вітаміну D ₃ , починаючи з доз 2000 мг/добу і більше, особливо при «голодних кісткових болях», поступово знижуючи їх дозу, під контролем рівня кальцію та фосфату сироватки крові, підтримуючи кальцій-фосфатний індекс <55 мг ² /дл ² , на тлі подальшого планового лікування пацієнтів у відділеннях програмного гемодіалізу.	
Післяопераційне знеболення	
Декскетопрофен (дексалгін) 50мг в/в через 8 годин протягом 3-х діб.	

Розрахунки енергомоніторингу представлені нижче, згідно формул 1-11.

$$MRI = 0,863 \times Ve \times \frac{PeCO_2}{PaCO_2} \times \frac{FiO_2 - FeO_2}{100} \times (1,157 \times RQ + 4,037) / S \quad (1)$$

де, 0,863 – коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи BTPS (Jeretin N. et al., 1971); S – площа тіла (м²), яка розраховується по формулі Mosteller R. D. (1987р.)

$$S = 0,0167 \times m^{0,5} \times h^{0,5}, \text{ або у вигляді } S = \frac{\sqrt{m \times h}}{60}, \quad (2)$$

де m – маса тіла (кг), h – зріст пацієнта (см).

V_E – вентиляція легень (мл×хв⁻¹); P_eCO₂, P_aCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу, відповідно, в газовій суміші в кінці видиху та артеріальній крові (мм рт.ст.); F_iO₂ і F_eO₂ – фракції кисню, який вдихається та видихається (%); 1,157×RQ+4,037 – енергетичний (калорійний) еквівалент кисню (Energy Equivalent of Oxygen, EEO₂, кал×мл⁻¹), тобто, та кількість енергії, яка звільняється при повному безбілковому окисненні (вуглеводів та жирів) до вуглекислого газу і води, на кожен мл спожитого, при цьому, кисню (кал×мл⁻¹). EEO₂ визначається згідно формули моделі енергомоніторингу, яка була розроблена нами шляхом обробки даних, отриманих з розрахунків біохімічних формул окислення вуглеводів та жирів, у залежності від співвідношення їх у суміші та використання однофакторного лінійного регресійного аналізу зв'язку EEO₂ і респіраторного коефіцієнта (Respiratory Quotient, RQ) [9, 16, 18, 42]. RQ - співвідношення між кількістю вуглекислого газу, що виділився в процесі окислення (V_eCO₂) та кількістю спожитого

кисню (VO_2), що умовно можна розглядати як коефіцієнт корисної дії «енергетичної машини» організму пацієнта.

Розрахунок індексу базального метаболізму представлено модифікованою нами формулою Міффліна - Сан Джеора [45] :

$$BMRI_{(чоловіка)} = 0,694 \times [10 \times m(кг) + 6,25 \times h(см) - 5 \times вік(роки) + 5] / S \quad (3)$$

$$BMRI_{(жінки)} = 0,694 \times [10 \times m(кг) + 6,25 \times h(см) - 5 \times вік(роки) - 161] / S \quad (4)$$

Крім того, методика персоніфікованого периопераційного енергомоніторингу була доповнена нами визначенням рівня цільового метаболізму та ступені порушень метаболізму.

Обґрунтування визначення цільового метаболізму полягає в наступному.

Виходячи з основного концептуального принципу непрямой калориметрії, а саме розрахунку метаболізму через визначення споживання кисню з урахуванням його енергетичного еквівалента, цільовий метаболізм представляє собою рівень метаболізму, який відповідає оптимальному рівню споживання кисню, а тому вважається ідеальним у даний конкретний момент часу. Для цього, спочатку визначається можлива кількість екстракції кисню із артеріальної крові пацієнта ($мл \times л^{-1}$), при відповідному ступені її спроможності до дисоціації оксигемоглобіну, пов'язаної з положенням кривої дисоціації гемоглобіну, коли б парціальний тиск змішаної венозної крові пацієнта (PvO_2) був нормальним (37,5 мм рт.ст.). Для цього використовується формула математичної моделі ефекту Веріго-Бора кривої дисоціації оксигемоглобіну, згідно з якою насичення крові киснем (SO_2 , %) визначається по даним парціального тиску кисню PO_2 , концентрації іонів водню (pH) та бікарбонату (HCO_3). Наразі, ця формула широко використовується у сучасних газових аналізаторах крові для розрахунків похідних значень.

$$SO_2 = 100 \times (X^3 + (150 \times X)) / (X^3 + (150 \times X) + 23400), \quad (5)$$

$$\text{де } X = PO_2 \times 10^{(0,48 \times (pH - 7,4) - 0,013 \times (HCO_3 - 35))} \quad (6)$$

де: pH – негативний логарифм концентрації іонів водню (одиниці);

HCO_3 – концентрація бікарбонату крові ($ммоль \times л^{-1}$);

Підставляючи замість PO_2 , його значення 37,5 мм рт.ст., формула

визначення насичення змішаної венозної крові $SvO_{2(37,5)}$ при досягненні парціального тиску її нормального значення 37,5 мм рт.ст. має вигляд:

$$SvO_{2(37,5)} = 100 \times (X^3 + (150 \times X)) / [(X^3 + (150 \times X)) + 23400], \quad (7)$$

$$\text{де } X = 37,5 \times 10^{(0,48 \times (pH-7,4) - 0,0013 \times (HCO_3 - 25))} \quad (8)$$

Тоді кількість кисню, яка може бути екстрагована з літри артеріальної крові пацієнта ($avO_{2(37,5)}$, $\text{мл} \times \text{л}^{-1}$), при відповідному ступені її спроможності до дисоціації оксигемоглобіну, при нормальному значенні парціального тиску змішаної венозної крові, рівному 37,5 мм рт.ст., буде:

$$avO_{2(37,5)} = [1,34 \times Hb \times (SaO_2/100)] - [1,34 \times Hb \times (SvO_{2(37,5)}/100)] \quad (9)$$

Враховуючи, що оптимальне значення споживання кисню з літри крові здорової людини складає 2,3 mmol/L (51,5 мл/л), то частку від ділення $51,5/avO_{2(37,5)}$ можна розглядати як ступінь відмінності не тільки екстракції та споживання кисню, але й рівня метаболізму від свого цільового значення в конкретний момент часу, з урахуванням кисневого стану. Свого часу, Ole Siggaard-Andersen зі співавт. назвали це співвідношення коефіцієнтом компенсації кисню (Oxygen Compensation Factor, Qx), який відображав ступінь порушення екстракції кисню з артеріальної крові [9, 16, 18, 42]. У зв'язку з вище сказаним, слушно назвати його коефіцієнтом компенсації метаболізму (Metabolic Compensation Factor, MCF).

Тоді, цільовий рівень метаболізму (Target Metabolic Rate, TMR, $\text{кал} \times \text{хв}^{-1}$) розраховується наступним чином:

$$TMR = MR \times 51,5/avO_{2(37,5)}, \quad (10)$$

Якщо градієнт $51,5/avO_{2(37,5)}$ більше одиниці (за рахунок низького значення $avO_{2(37,5)}$), то у стільки ж разів (теоретично) треба прагнути підвищити метаболізм, щоб максимально наблизитися до цільового і, на оборот, якщо цей градієнт менше одиниці (внаслідок зростання $avO_{2(37,5)}$), то відповідно, є прояви гіперметаболізму, і його треба прагнути знизити, максимально наближаючись до ідеального (цільового), відповідно, приближуючи MCF до одиниці. Цільовий метаболізм відображає «ідеальний» метаболізм при оптимальних показниках кисневого режиму, а коефіцієнт компенсації метаболізму вказує на ступінь енергодефіциту, або перевищення

рівня метаболізму, необхідного в даний конкретний момент часу. Цільовий рівень метаболізму, як і у випадку рівня метаболізму, розраховується на одиницю площі тіла (Target Metabolic Rate Index, TMRI, $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$), де площа визначалась згідно формулою з Mosteller R. D.

Щодо безпечних (оптимальних) значень метаболізму, то тут слід сказати наступне. При гіпометаболізмі, зростання MR у напрямку TMR, свідчить про позитивну динаміку, внаслідок зростання $\text{avO}_{2(37,5)}$ до ідеального значення 51,5 мл/л. Але, слід розуміти, що TMR, при цьому, буде знижуватися синхронно зі зростанням $\text{avO}_{2(37,5)}$ та зниженням MCF, який буде наближатися до одиниці. В ідеалі, максимальне зближення MR з TMR а, відповідно, наближення MCF до одиниці, свідчить про оптимальний метаболізм та максимальну збалансованість кисневого стану. Нами запропонована формула розрахунку порушень метаболізму (Metabolic Disorders, MD, %), яка ґрунтується на відхиленні поточного метаболізму від його цільового значення, виражена в процентах.

$$MD = \frac{TMR - MR}{TMR} \times 100\% \quad (11)$$

Позитивні значення MD свідчать про гіпометаболізм, негативні – про гіперметаболізм.

Примітка. $\text{SvO}_{2(37,5)}$ розраховується з вимірених величин pH і HCO_3 , та введення нормального значення PvO_2 . Однак, цей розрахунок заснований на припущенні відносно нормальної афідності гемоглобіну до кисню і не бере до уваги концентрацію в еритроцитах 2,3-ДФГ (дифосфогліцерата), яка має вплив на криву дисоціації оксигемоглобіну. Цей розрахунок так само не враховує ефектів фетального гемоглобіну або дисфункціональних гемоглобінів (карбоксі-, мет-, та сульфгемоглобіну). Проте, для розрахунку цільових (ідеальних) значень метаболізму, при проведенні періопераційної терапії, вони, як найкраще, підійдуть. Спосіб енергомоніторингу реалізований у вигляді комп'ютерної програми на спеціальному пристрої під Android 5. Крім показників енергомоніторингу, в обох групах визначалися показники гемодинаміки та кисневого режиму.

Дані, отримані в ході дослідження, представлені в таблицях 3 і 4. Етапи дослідження: вихідні дані перед операцією (1-й етап), індукція в наркоз (2-й),

мобілізація паращитоподібних залоз (3-й), видалення їх (4-й), ушивання післяопераційної рани (5-й), кінець операції (6-й), пробудження та транспортування в палату (7-й етап). Тривалість загального знеболення коливалась від 1 до 2-х годин.

В післяопераційному періоді, оцінювалась у хвиликах швидкість пробудження: початок спонтанного відкриття очей, відновлення свідомості, екстубації трахеї та готовності до переведення у палату, при 10 балах за шкалою післяопераційного відновлення Aldrete [20]. Оцінку післяопераційного знеболювання проводили за візуально-аналоговою шкалою оцінки болю (ВАШ) [53] відразу після пробудження (1 етап), через 3 годин (2 етап), 6 (3 етап), 12 (4 етап) та 24 години (5 етап). Крім того, визначались показники кислотно-лужного стану та концентрація іонізованого кальцію у венозній крові перед операцією та через 24 години.

Вихідне значення метаболізму в групі I було 681 ± 13 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$, що на 100 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$ (17,2%) перевищувало своє базальне значення ($p < 0,05$) (табл. 3). При цьому, цільовий метаболізм був 786 ± 12 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$, а ступінь порушень метаболізму була $13,4 \pm 2,3\%$, що розцінено як помірне. Цьому відповідають близькі до референтних значень споживання та доставка кисню на тлі відсутності гемодинамічних порушень. На момент індукції та мобілізації паращитоподібних залоз спостерігалось подальше помірне зниження рівня метаболізму. Так, на етапі мобілізації залоз, поточний метаболізм мав значення 638 ± 11 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$, що було на 6,3% нижче вихідного значення ($p < 0,05$). При цьому порушення метаболізму складало $10,4 \pm 2,2\%$. На момент видалення щитоподібних залоз, спостерігалось повне відновлення вихідного рівня метаболізму (681 ± 12 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$), який перевищував попередній етап на 6,7% ($p < 0,05$) з порушенням метаболізму в $6,2 \pm 1,4\%$. На етапі ушивання рани спостерігалось подальше зростання поточного метаболізму, який набув значення 718 ± 12 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$, що на 5,4% перевищувало попередній етап ($p < 0,05$), при $5,1 \pm 1,1\%$ порушення метаболізму. На кінець оперативного втручання та пробудження, поточний метаболізм мав значення, відповідно, 676 ± 13 і 675 ± 12 кал \times хв $^{-1}\times$ м $^{-2}$, що значуще не відрізнялось від вихідних значень ($p < 0,05$). Рівні порушень метаболізму, при цьому, були мінімальні – $2,4 \pm 0,2\%$ і $2,2 \pm 0,1\%$. Слід сказати,

що протягом всього дослідження, значущих порушень кисневого стану та гемодинаміки не відмічалось. В цілому, це були стабільні пацієнти, яким було достатньо виконання протоколу периопераційної інтенсивної терапії згідно з таблицею 3 та які не потребували подальшої корекції вітальних функцій та метаболізму.

Таблиця 3

Динаміка показників центральної гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму пацієнтів групи I (n=72)

Показники / етапи дослідження	1	2	3	4	5	6	7
CI ($\text{л} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	3,2 [#] ±0,1	3,0 ±0,1	3,0 ±0,1	3,1 ±0,1	3,2 ±0,1	3,1 ±0,1	3,1 ±0,1
DO ₂ ($\text{мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	514 ±12	482 ±13	476 ±14	498 ±12	517 ±11	496 ±11	489 ±12
VO ₂ ($\text{мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	142 ±4	133 ±4	128 ±5	137 ±5	145 ±6	136 ±4	134 ±4
O ₂ ER (%)	27,3 [#] ±0,3	27,4 [#] ±0,4	27,1 [#] ±0,4	27,5 [#] ±0,3	28,1 ±0,3	27,6 ±0,4	27,4 ±0,4
RQ (ум.од.)	0,82 ±0,01	0,81 ±0,02	0,84 ±0,03	0,83 ±0,03	0,84 ±0,02	0,83 ±0,01	0,83 ±0,01
EEO ₂ (кал/мл)	5,0 ±0,07	5,0 ±0,04	4,9 ±0,06	4,9 ±0,05	5,0 ±0,06	5,0 ±0,06	4,9 ±0,05
MRI ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	681 ^{#φ} ±13	662 ^φ ±14	638 ^{* φ} ±11	681 ^{φ x} ±12	718 ^{φ x} ±12	676 ^φ ±13	675 ^φ ±12
TMRI, ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	786 ±12	753 ±15	712 ±13	726 ±11	756 ±13	692 ±14	690 ±11
BMRI ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	581±12						
MD (%)	13,4 [#] ±2,3	12,1 [#] ±2,3	10,4 [#] ±2,2	6,2 [#] ±1,4	5,1 ^{*#} ±1,1	2,4 ^{*#} ±0,2	2,2 ^{*#} ±0,1

Примітка:

1. * - різниця достовірна в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$).
2. # - різниця достовірна в порівнянні з аналогічним етапом групи I ($p < 0,05$).
3. x - різниця достовірна в порівнянні з попереднім значенням ($p < 0,05$).
4. φ - різниця достовірна в порівнянні з базальним рівнем метаболізму ($p < 0,05$).

Вихідний показник метаболізму у групі II, був досить низьким та складав $618 \pm 13 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що перевищував базальний рівень всього на $40 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (6,9%) та був на $63 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (9,3%) нижчим, ніж у групі I ($p < 0,05$), при цільовому його значенні $1363 \pm 12 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$. А тому і вихідний показник тяжкості порушень метаболізму був достатньо високим та складав $54,7 \pm 3,3\%$, що свідчило про значний енергокисневий дефіцит

пацієнтів та виражені порушення метаболізму на початку оперативного втручання, порівняно з групою I, де відповідні порушення були значно нижчі - $13,4 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). Це пояснюється більш низьким споживанням кисню в групі II, порівняно з групою I, внаслідок нижчого серцевого викиду. Так, серцевий індекс (CI) в групі II був нижче, ніж в групі I, на $1,1 \text{ л} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (34,4%) ($p < 0,05$). При цьому, відмічається значуще високий рівень коефіцієнта екстракції кисню (O_2ER) $32,9 \pm 0,3\%$, порівняно з групою I, при референтному значенні 27%, що свідчило про високу компенсаторну напруженість кисневого режиму, яка зберігалась, практично, до моменту ушивання рани. Ймовірно, ці зміни гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму були пов'язані з проявами функціональної надниркової недостатності, які потребували використання глюкокортикоїдів (табл. 4).

На етапах індукції та мобілізації прищитоподібних залоз, поточний метаболізм значуще не змінювався, при достатньо високому напруженні кисневого режиму, про що свідчать високі цифри екстракції кисню з артеріальної крові.

З моменту видалення паращитоподібних залоз та, практично, до пробудження пацієнтів, відмічалось поступове зростання поточного метаболізму. Так, на момент видалення залоз, MRI мав значення $672 \pm 13 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що перевищувало вихідне значення на $54 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (8,7%) та на $46 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (7,4%) попередній етап ($p < 0,05$). При цьому, цільовий метаболізм знизився до $1167 \pm 11 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що, на фоні росту поточного метаболізму, призвело до зниження рівня порушення метаболізму до 42,4%, що на 12,3% було менше вихідного значення. Це супроводжувалось стійким зростанням доставки та споживання кисню ($DO_2 = 400 \text{ мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, $VO_2 = 142 \text{ мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$), які були більше вихідних значень, відповідно, на 9,6% та 15,5% ($p < 0,05$).

На етапі ушивання рани, метаболізм ще зріс на $63 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (9,4%), порівняно з попереднім, на $117 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (18,9%), порівняно вихідним та мав значення $735 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що на $157 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ (27,2%) перевищувало базальний рівень ($p < 0,05$). При цьому, спостерігалось подальше зниження цільового метаболізму, яке набуло значення $1109 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що відповідало рівню порушення метаболізму 33,7% та

продовжувало знижуватися далі, маючи значення, на момент закінчення операції $14,2 \pm 3,1\%$ та під час пробудження та переведу в палату - $8,8 \pm 3,4\%$

Аналізуючи позитивну динаміку змін метаболізму та кисневого режиму, на всіх етапах дослідження групи II, слід сказати, що вони виникали за рахунок поліпшення показників гемодинаміки, а, відповідно, і доставки кисню. Ймовірно, це пов'язане з дією глюкокортикоїдів у пацієнтів групи II, які мали функціональні порушення наднирників.

Таблиця 4

Динаміка показників центральної гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму пацієнтів групи II (n=61)

Показники / етапи дослідження	1	2	3	4	5	6	7
CI ($\text{л} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	2,1 [#] $\pm 0,1$	2,2 $\pm 0,1$	2,2 $\pm 0,1$	2,3 $\pm 0,1$	2,4* $\pm 0,1$	3,0* $\pm 0,1$	3,1* $\pm 0,1$
DO ₂ ($\text{мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	365 ± 12	383 ± 13	385 ± 14	400* ± 12	418* ± 11	494* ± 11	532* ± 12
VO ₂ ($\text{мл} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	123 ± 4	122 ± 4	136 ± 5	142* ± 5	146* ± 6	148* ± 4	147* ± 4
O ₂ ER (%)	32,9 [#] $\pm 0,3$	31,9 [#] $\pm 0,3$	33 [#] $\pm 0,4$	31,5 [#] $\pm 0,3$	30,6 $\pm 0,3$	27,5 $\pm 0,4$	27,6 $\pm 0,3$
RQ (ум.од.)	0,84 $\pm 0,01$	0,84 $\pm 0,02$	0,83 $\pm 0,03$	0,84 $\pm 0,03$	0,82 $\pm 0,02$	0,83 $\pm 0,01$	0,83 $\pm 0,01$
EEO ₂ (кал/мл)	4,9 $\pm 0,07$	5,0 $\pm 0,04$	4,9 $\pm 0,06$	4,9 $\pm 0,05$	5,0 $\pm 0,06$	5,0 $\pm 0,06$	5,1 $\pm 0,05$
MRI ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	618 ^{#φ} ± 13	611 ± 14	626 ± 11	672 ^{*x} ± 13	735 ^{*xφ} ± 14	740* ± 13	764* ± 12
TMRI, ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	1363 [#] ± 12	1315 [#] ± 15	1264 [#] ± 13	1167 [#] ± 11	1109 [#] ± 13	862 [#] ± 14	838 [#] ± 12
BMRI ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$)	578 ± 11						
MD (%)	54,7 [#] $\pm 3,3$	53,5 [#] $\pm 2,9$	50,5 [#] $\pm 3,7$	42,4 ^{*#} $\pm 3,6$	33,7 ^{*#} $\pm 2,7$	14,2 ^{*#} $\pm 3,1$	8,8 ^{*#} $\pm 3,4$

Примітка:

- * - різниця достовірна в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$).
- # - різниця достовірна в порівнянні з аналогічним етапом групи I ($p < 0,05$).
- x - різниця достовірна в порівнянні з попереднім значенням ($p < 0,05$).
- φ - різниця достовірна в порівнянні з базальним рівнем метаболізму ($p < 0,05$).

В післяопераційному періоді, швидкість пробудження пацієнтів, початок спонтанного відкриття очей, відновлення свідомості, час екстубації трахеї та готовності до переведення у палату, не відрізнялась в обох групах. Щодо

ефективності післяопераційного знеболювання, за візуально-аналоговою шкалою, то тут теж не було відмінностей. Показники кислотно-лужного стану та концентрація іонізованого кальцію у венозній крові перед операцією та через 24 години після, в обох групах, значуще не відрізнялися.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Клініко-лабораторні й інструментальні дослідження були проведені у 128 пацієнтів з ХНН, що перебували на програмованому хронічному гемодіалізі. Перехід ВГПТ до ТГПТ робить безперспективним консервативне лікування та збільшує ризик серцево-судинних та метаболічних ускладнень ХНН. ТГПТ розвивається у 25-30 % пацієнтів вже через 3-5 років гемодіалізу. Разом з цим в літературі відсутні об'єктивні критерії доопераційної діагностики ТГПТ.

У всіх пацієнтів визначали рівень ПГ крові, Са та Са⁺⁺, Р, лужної фосфатази крові, Са×Р у крові, а також проводили інструментальні дослідження. УЗД щитоподібної та ПЩЗ виконували на сучасному апараті Philips EnVisor з лінійним датчиком 7,5 МГц з високою роздільною здатністю. При цьому намагались визначити ступінь збільшення ПЩЗ у двох вимірах. Крім цього визначали наявність гіперфункції ПЩЗ за допомогою радіоізотопної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-метоксиізобутилizonітрилом (MIBI), яка проводилась за двоетапною методикою на 10 та на 120 хвилинах після внутрішньовенної ін'єкції препарату.

Застосовуючи цей метод дослідження, ми виходили з припущення, що при ренальному ГПТ буде спостерігатися специфічне накопичення ізотопу у пухлинах ПЩЗ (аденоми чи поліаденоматоз) та відсутнє накопичення РФП прищитоподібними залозами при їх дифузній чи дрібно-вузликівій гіперплазії, як це було доведено у випадку ПГПТ. Позитивним ми вважали зображення, на якому візуалізувалась ділянка патологічної гіперфіксації РФП на 10 та/або на 120 хвилинах після ін'єкції ^{99m}Tc-MIBI, тобто, це вогнище зберігалось впродовж всього часу обстеження (з щитоподібної залози РФП вимивається набагато швидше та зникає через 30-40 хв). В іншому разі зображення розцінювалось як негативне.

За даними літератури, застосування сцинтиграфії ПЩЗ з ^{99m}Tc-MIBI при ВГПТ обмежувалось лише випадками візуалізації паратиреоїдної тканини при рецидиві захворювання після субтотальної чи тотальної паратиреоїдектомії. Ми запропонували метод диференційної діагностики ВГПТ та ТГПТ, за яким наявність сцинтиграфічних вогнищ накопичення ^{99m}Tc-MIBI свідчить на користь розвитку ТГПТ. Відсутність вогнищ накопичення РФП за наявності клініко-лабораторних симптомів ГПТ свідчить на користь ВГПТ.

Оперативне втручання було проведено у 31 пацієнта, яким виконана

субтотальна чи тотальна паратиреоїдектомія за показаннями, які представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Показання до операції у пацієнтів з ВГПТ та ТГПТ на тлі ХНН

Визначальні показники	Показання до операції		
	відносні	абсолютні	життєві
Пацієнтів (n)	10	20	1
Рівень ПГ	> 300 пг/мл	>600 пг/мл	>600 пг/мл
Клінічні симптоми	- неефективність терапії - біль у кістках - нестерпний свербіж шкіри - м'язова слабкість - стійка анемія	- стійкий больовий синдром - деформація кісток - спонтанні переломи кісток - підшкірні кальцифікати	- клініка кальційфілаксії - поява виразок на шкірі без ознак загоєння - множинні позасудинні кальцифікати
Лабораторні симптоми	- неможливість підтримувати рівень $Ca \times P < 4,4$ ммоль ² /л ²	- $Ca \times P = 4,4-5,8$ ммоль ² /л ² - $Ca > 2,5$ ммоль/л ($Ca^{++} > 1,25$ ммоль/л)	- $Ca \times P > 5,8$ ммоль ² /л ²
Інструментально-діагностичні критерії	- виразний остеопороз за даними денситометрії - рентгенологічні ознаки остеодистрофії	- розмір ПЩЗ при УЗД > 1 см - позитивний результат сцинтиграфії з ^{99m} Tc-MIBI - рентгенологічні ознаки важкої остеодистрофії	- рентгенологічні ознаки системної кальцифікації судин та м'яких тканин

Пацієнти не відрізнялись суттєво за віком та статевим розподілом. Клінічна симптоматика також була схожа в обох групах та характеризувалась болем у кістках та суглобах, свербіжем шкіри, загальною слабкістю, швидким виснаженням, атрофією м'язів, зниженням маси тіла, погіршенням пам'яті, підвищенням артеріального тиску.

При патоморфологічному дослідженні виявлено, що картина гіперплазії ПЩЗ при ВГПТ характеризувалась наступними складовими. З поступовим розвитком гіперплазії ПЩЗ відбувалось послідовне зменшення кількості жирових клітин строми та дифузна проліферація головних клітин, яка могла набувати форми окремих вогнищ, тяжів або формувати ацинарні структури. З прогресом захворювання проліферація головних та онкоцитарних клітин набувала нодулярного типу (вузликова гіперплазія або мікроаденоматоз) (Рис. 5)*, поширювались дегенеративно-дистрофічні зміни у вигляді ділянок фіброзу (Рис. 6)*, крововиливів та кістоутворення (Рис. 7)*.

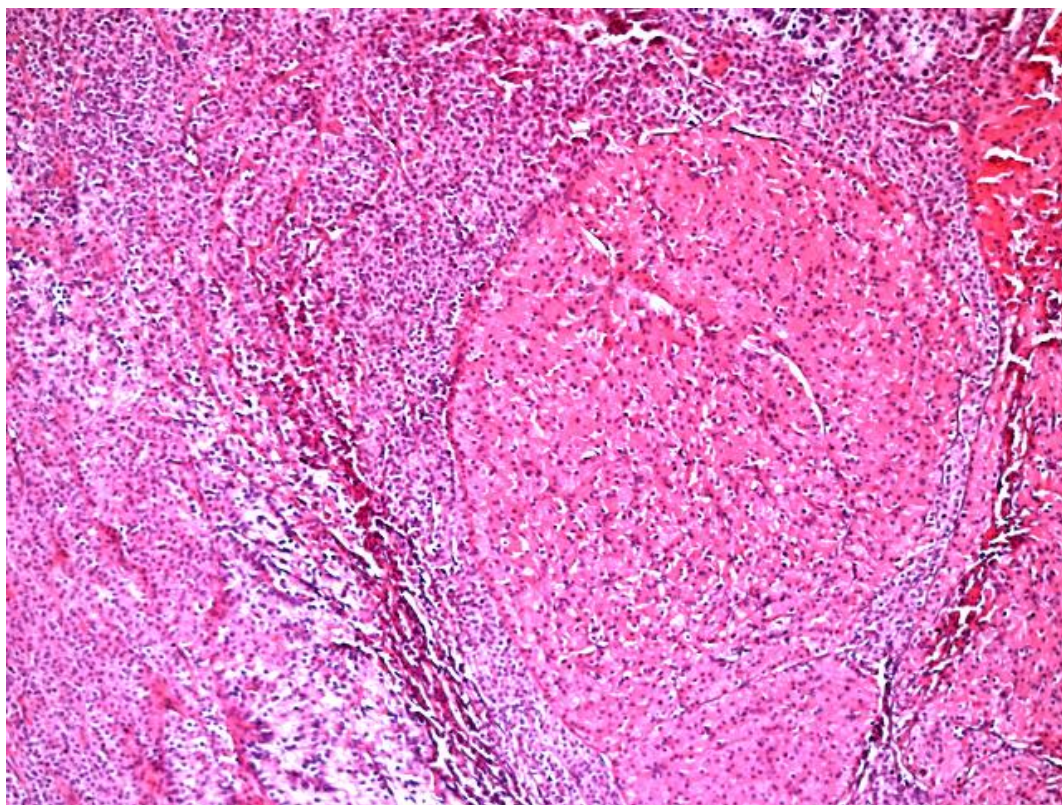


Рис. 5. ПЩЗ - мікроаденоматоз (формування мікроаденоми з оксифільних клітин). Зб.100

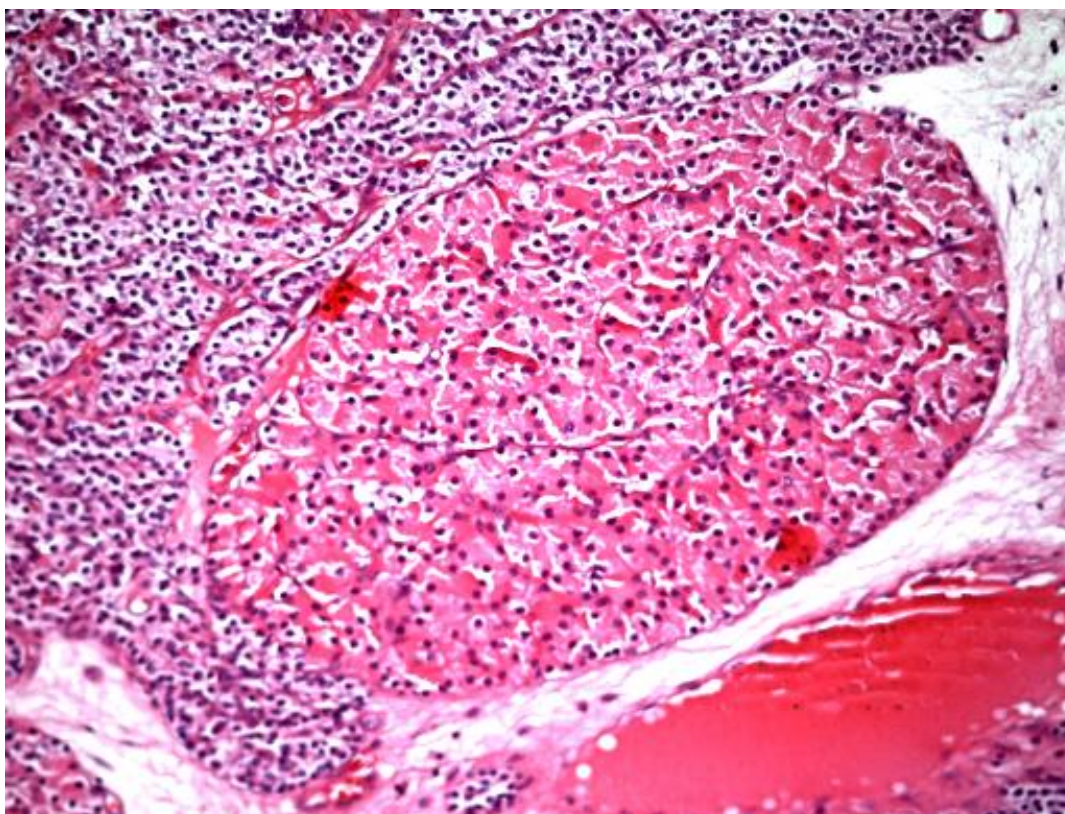


Рис. 6. ПЩЗ - мікроаденоматоз (формування мікроаденоми з оксифільних клітин). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.200.

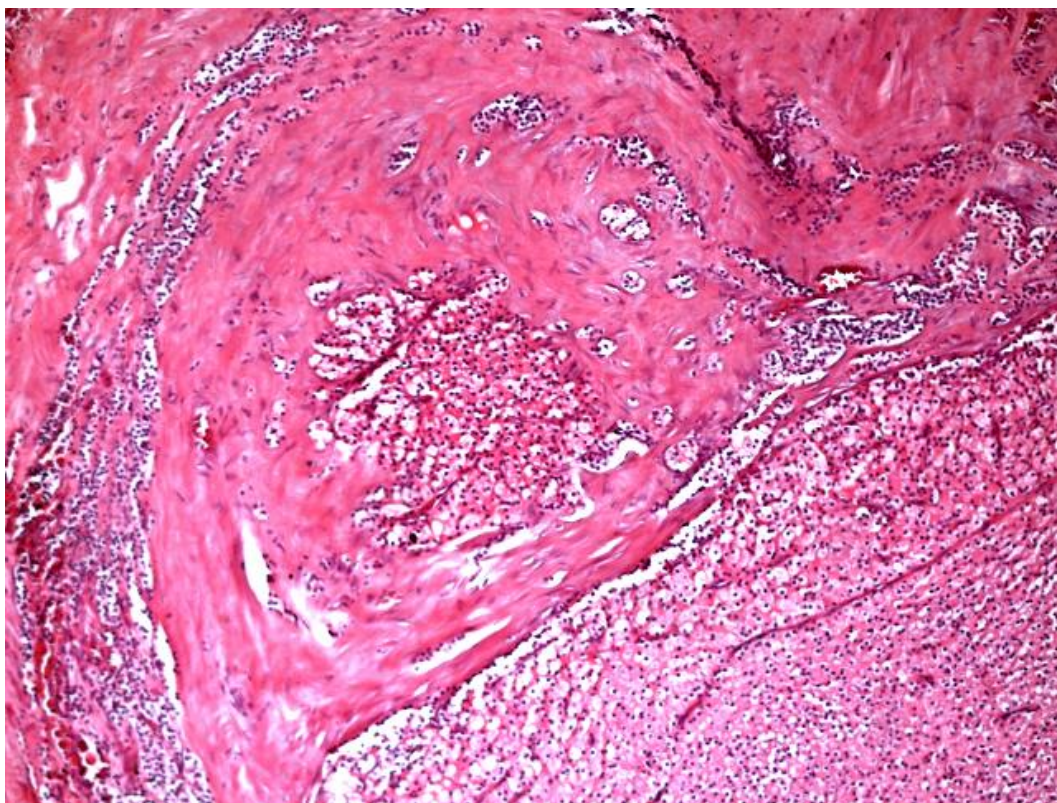
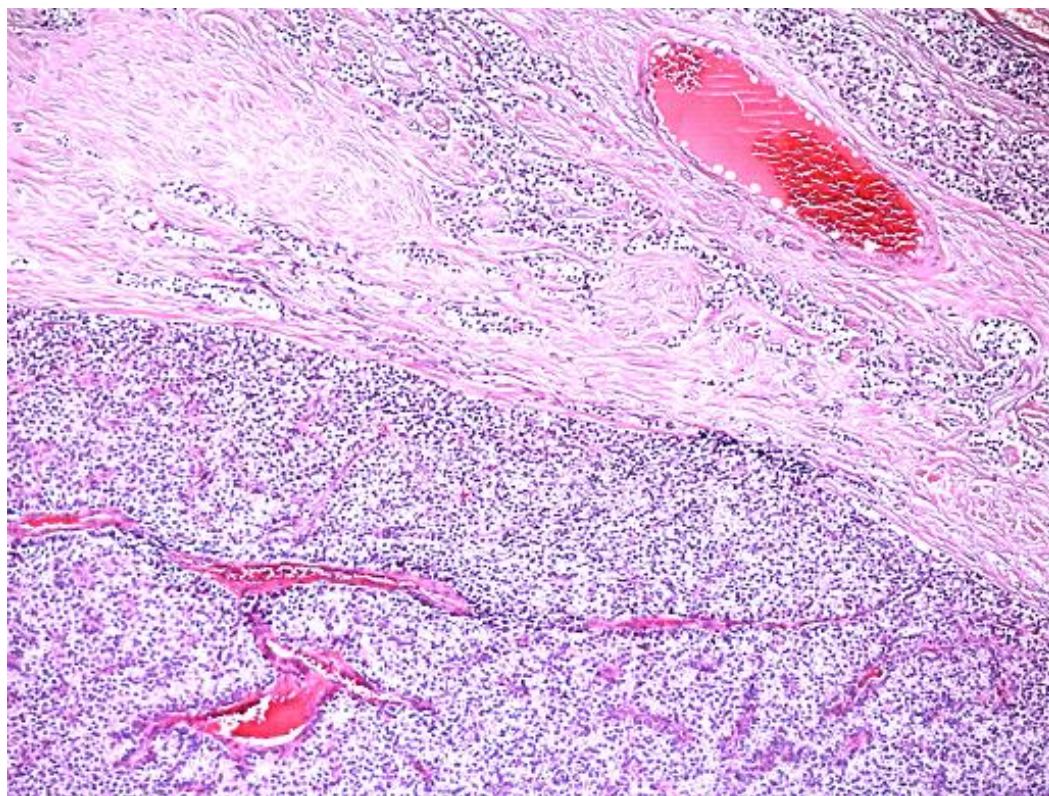


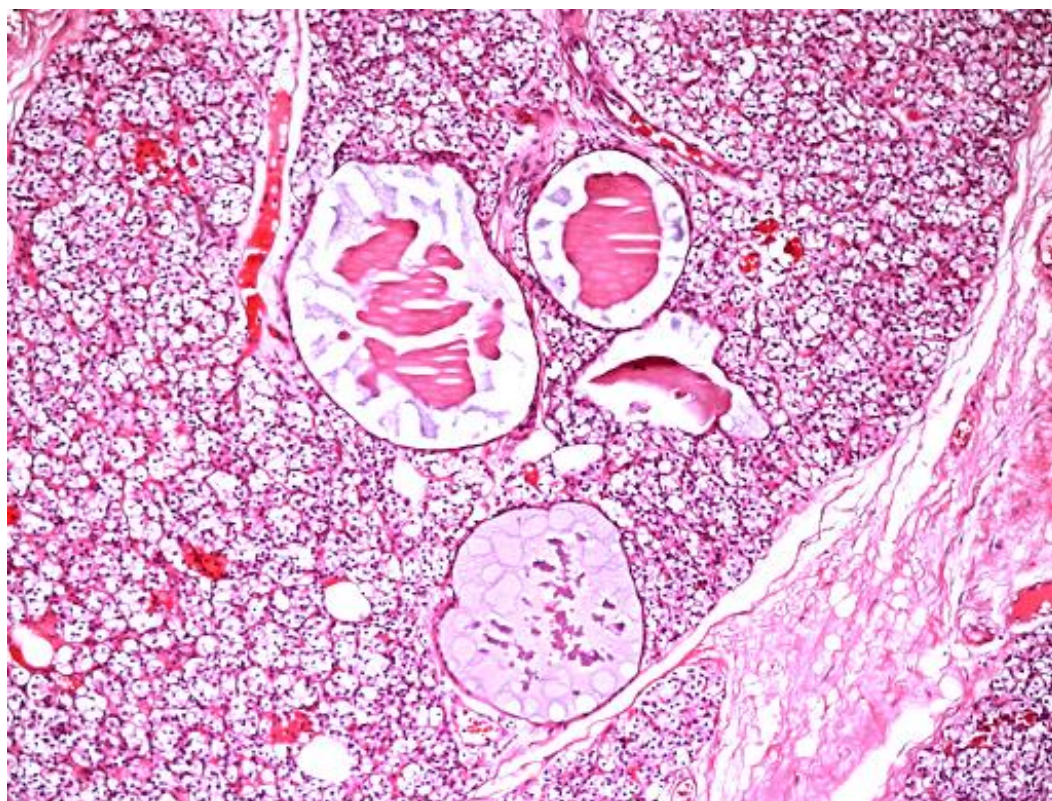
Рис. 7. ПЩЗ - ділянки вираженого фіброзу.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.100

Типовими клітинами стають вакуолізовані головні паратироцити з маленьким ексцентричним ядром. Поступово збільшується частка онкоцитарних клітин. Проліферація клітин набуває більш вогнищевого характеру з формуванням множинних чи поодиноких макроаденом діаметром 5 мм та більше. Гістологічна картина мікроаденоматозу, або вузликової гіперплазії ПЩЗ, яка загалом відповідає поступовому формуванню стану автономізації паратиреоїдної функції при ТГПТ, характеризувалась наступними складовими. Формування окремих вузлів проліферації головних та онкоцитарних клітин стає очевидним (Рис. 8)*. Типовими є фокуси фіброзу, кальцифікації та відкладання депозитів заліза. Паренхіма залози між вузлами відповідає ознакам дифузної гіперплазії.

При розвитку аденом в одній чи кількох ПЩЗ на тлі тривало існуючого ВГПТ з гіперплазією та мікроаденоматозом ПЩЗ гістологічна картина такої пухлини буде залежати від того, з яких клітин складається аденома – головних (Рис. 9)* чи оксифільних (Рис. 10)*. У більшості випадків аденом, які виявлено у 20 (65%) з 31 прооперованого пацієнта, 16 (52%) пухлин були побудовані з головних клітин, решта 4 (13%) – з онкоцитарних.



**Рис. 8. ПЩЗ - ділянки вираженого фіброзу.
Забарвлення гематоксиліном-еозином (версія 2). Зб. 100.**



**Рис. 9. ПЩЗ - кісти в зоні головних клітин.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.100.**

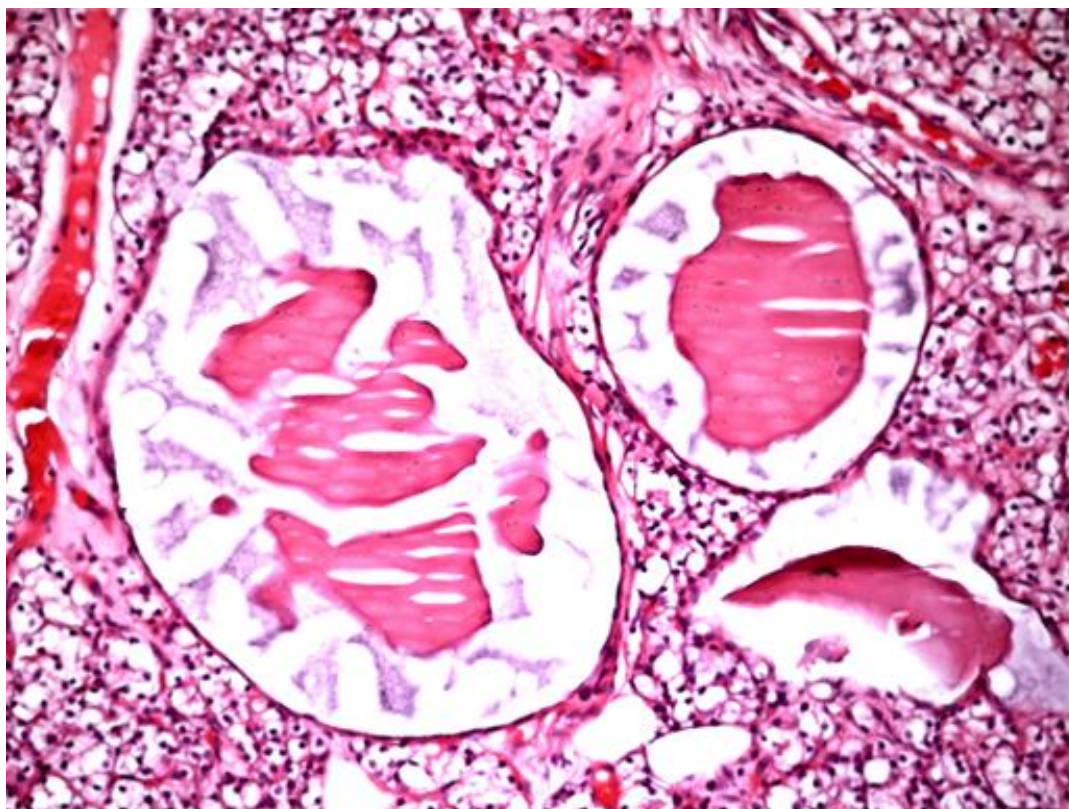


Рис. 9а. ПЦЗ - кісти в зоні головних клітин.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.200

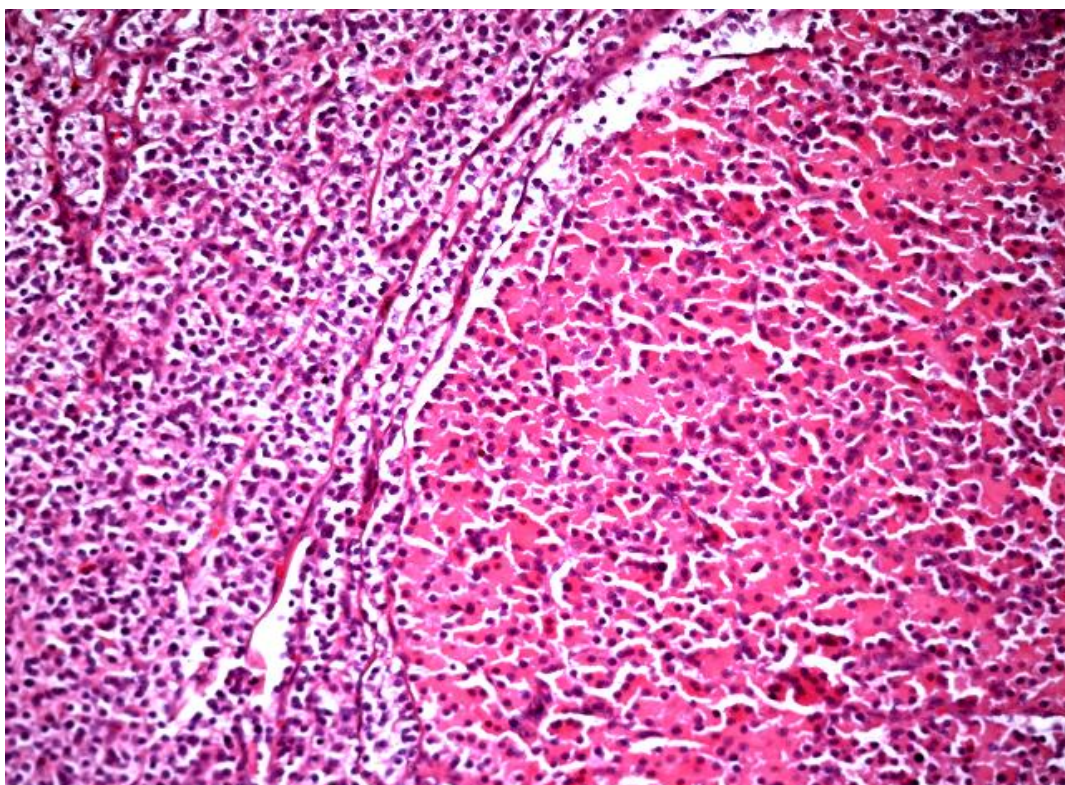


Рис. 10. ПЦЗ - мікроаденоматоз з оксифільних (онкоцитарних) клітин.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.200

Отже, гістологічно були встановлені діагнози – дифузна гіперплазія – 4 (13%) випадки, мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) -7 (22%) випадків і аденоми ПЩЗ (діаметром 5 мм та більше) - 20 (65%) випадків (рис. 11–20).

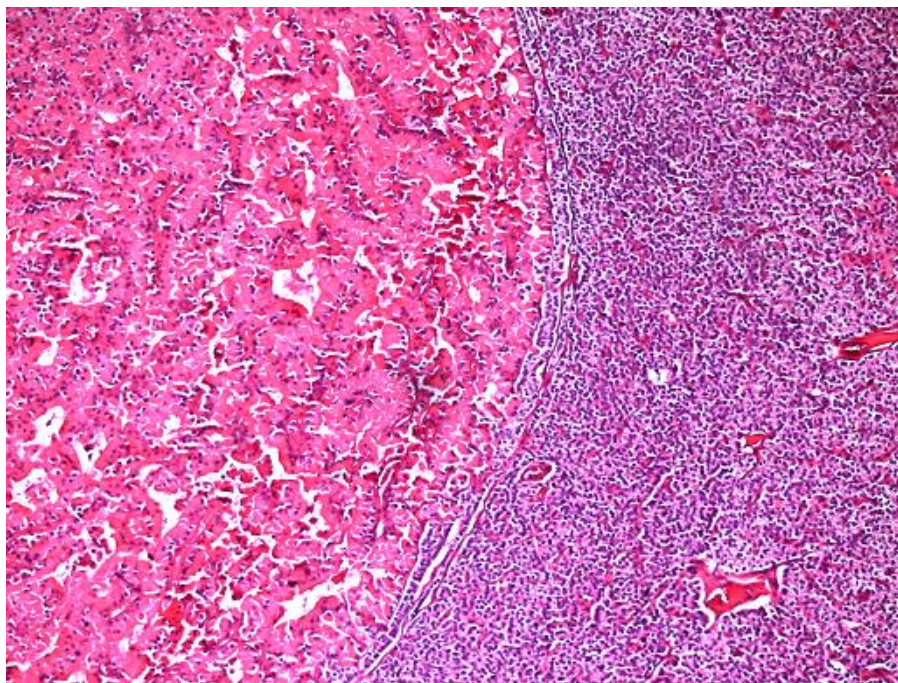


Рис. 11. ПЩЗ - мікроаденоматоз з оксифільних (онкоцитарних) клітин. Зabarвлення гематоксилином-еозином (версія 2). Зб. 200.

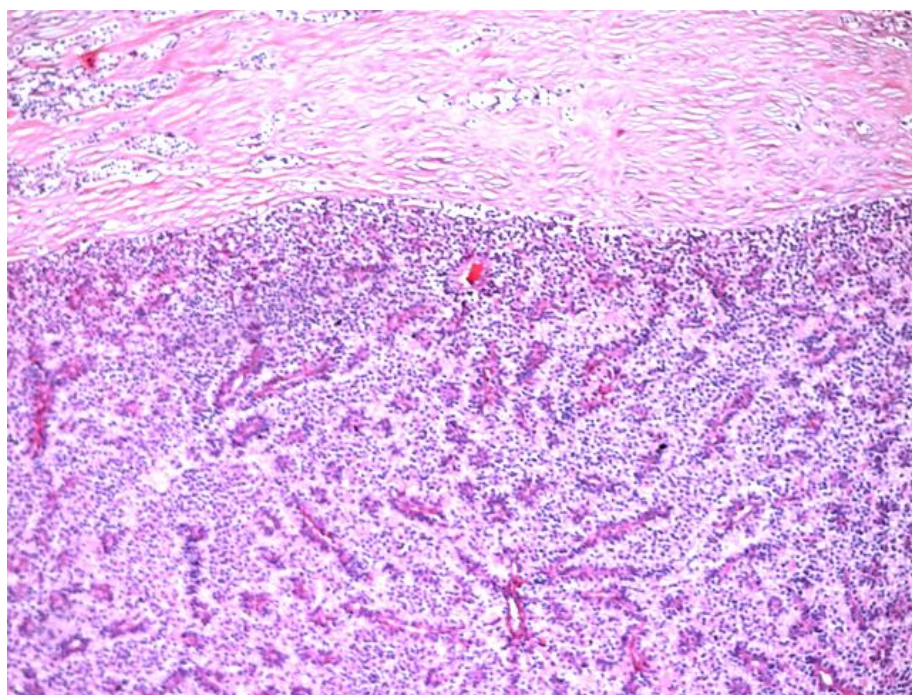


Рис. 12. ПЩЗ - аденома з головних клітин з вираженою фіброзною капсулою. Зabarвлення гематоксилином-еозином. Зб. 100.

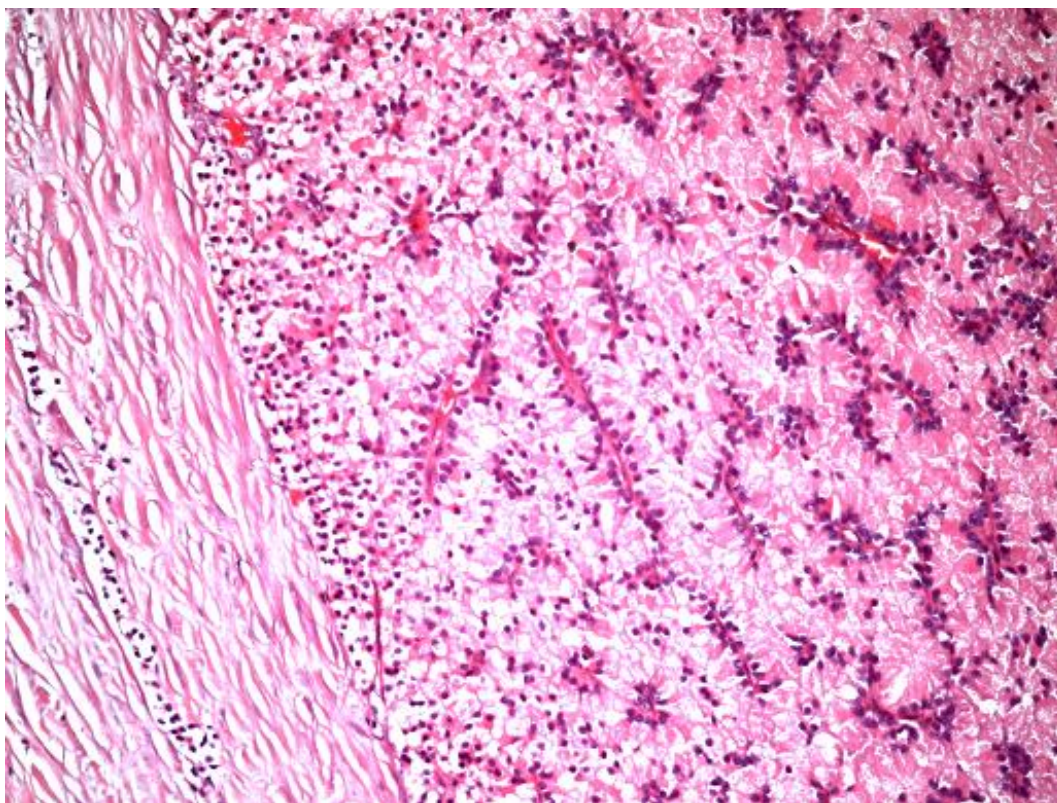


Рис. 13. ПЩЗ – аденома з головних клітин з вираженою фіброною капсулою. Заб. гематоксиліном-еозином. Зб. x100.

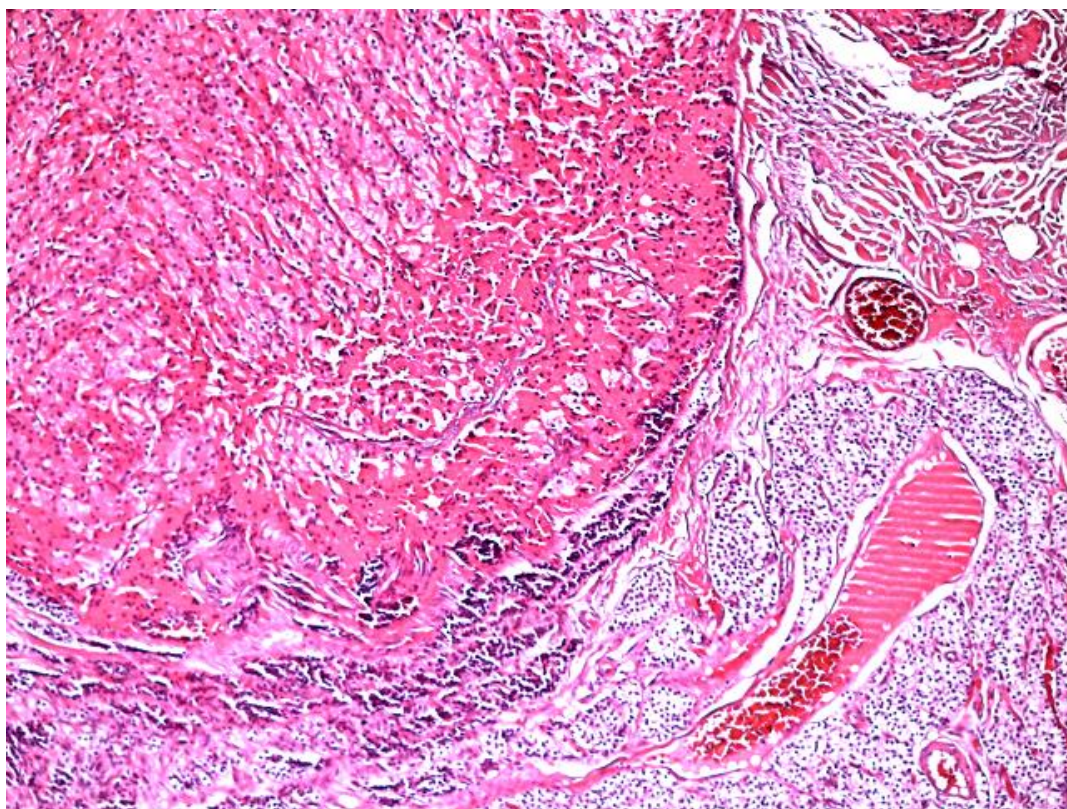


Рис. 14. ПЩЗ - аденома з оксифільних клітин. Збарвлення гематоксиліном-еозином. Зб.100

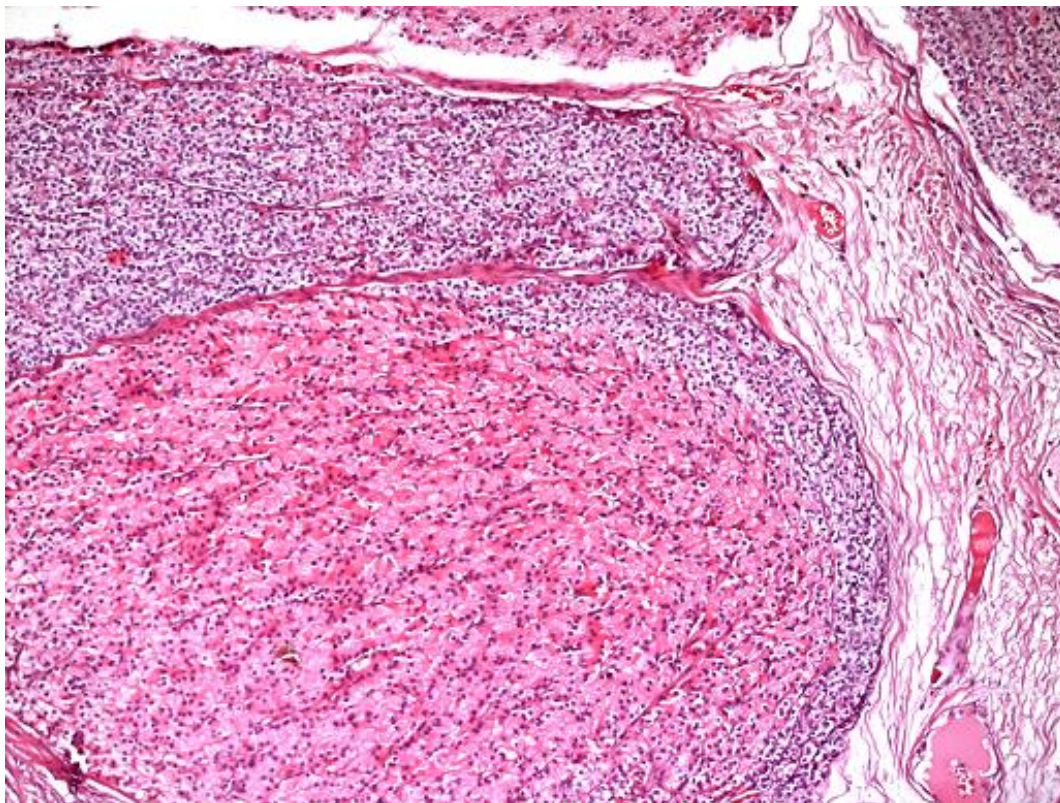


Рис.15. ПЩЗ - аденома з оксифільних клітин.
Заб. гематоксиліном-еозином (версія 2). Зб. x100.

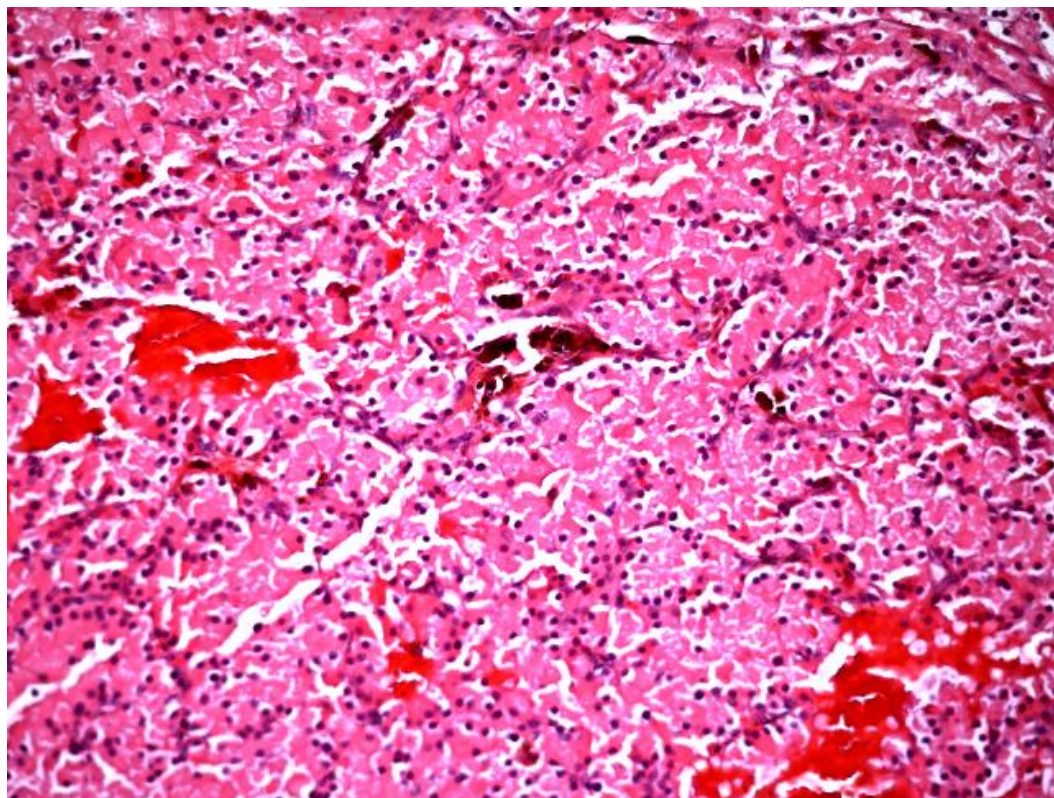
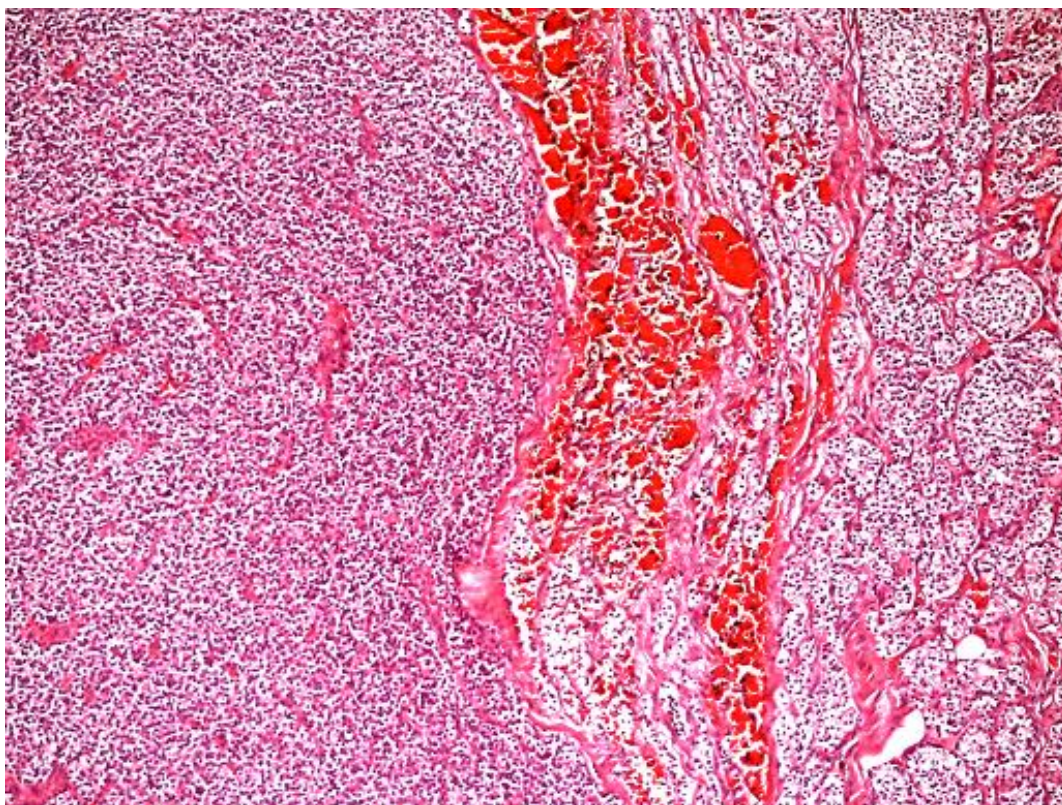
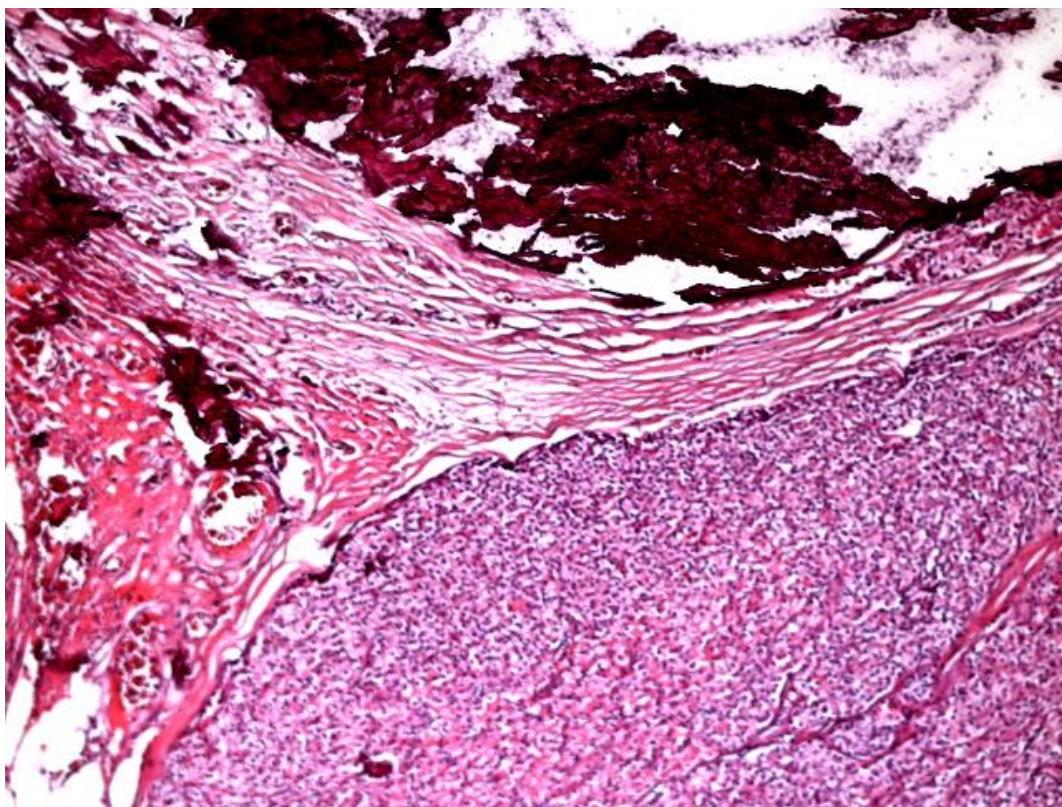


Рис. 16. ПЩЗ - оксифільні клітини; крововиливи.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. 200.



**Рис. 17. ПЦЗ - оксифільні клітини; крововиливи.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 100**



**Рис. 18. ПЦЗ - відкладання солей кальцію.
Забарвлення гематоксиліном-еозином. Зб. 200.**

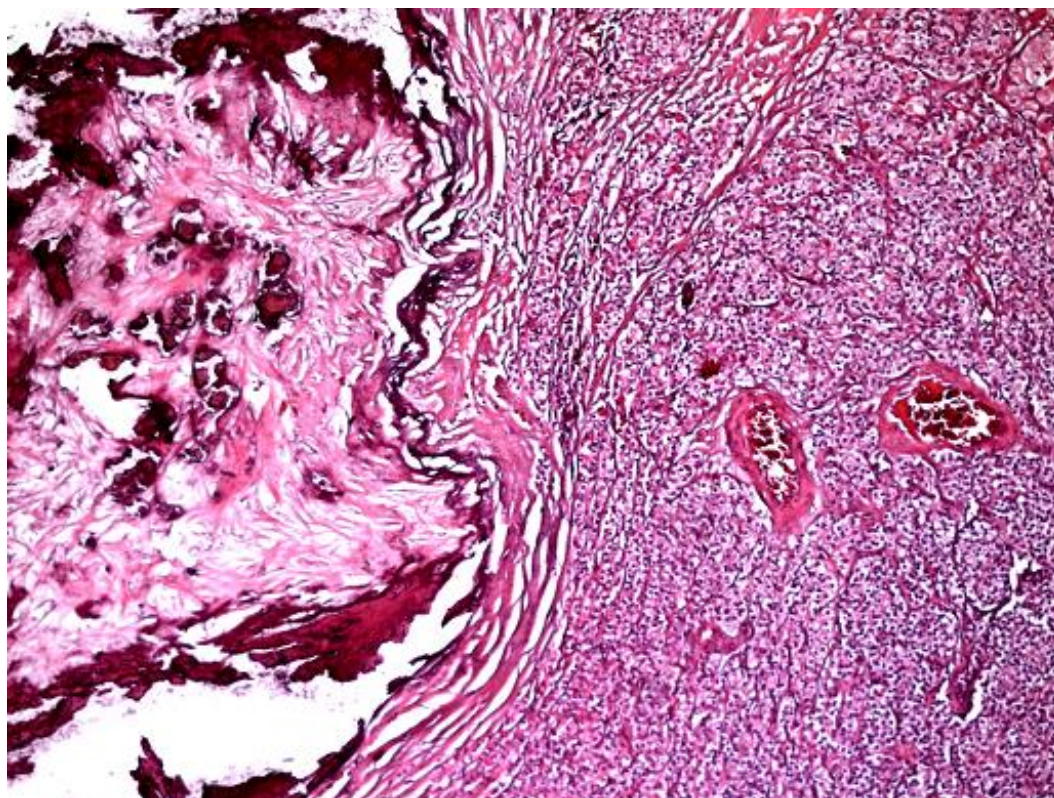


Рис.19. ПЩЗ – фіброз і відкладання солей кальцію. Зabarвлення гематоксиліном-еозином. 36.200.

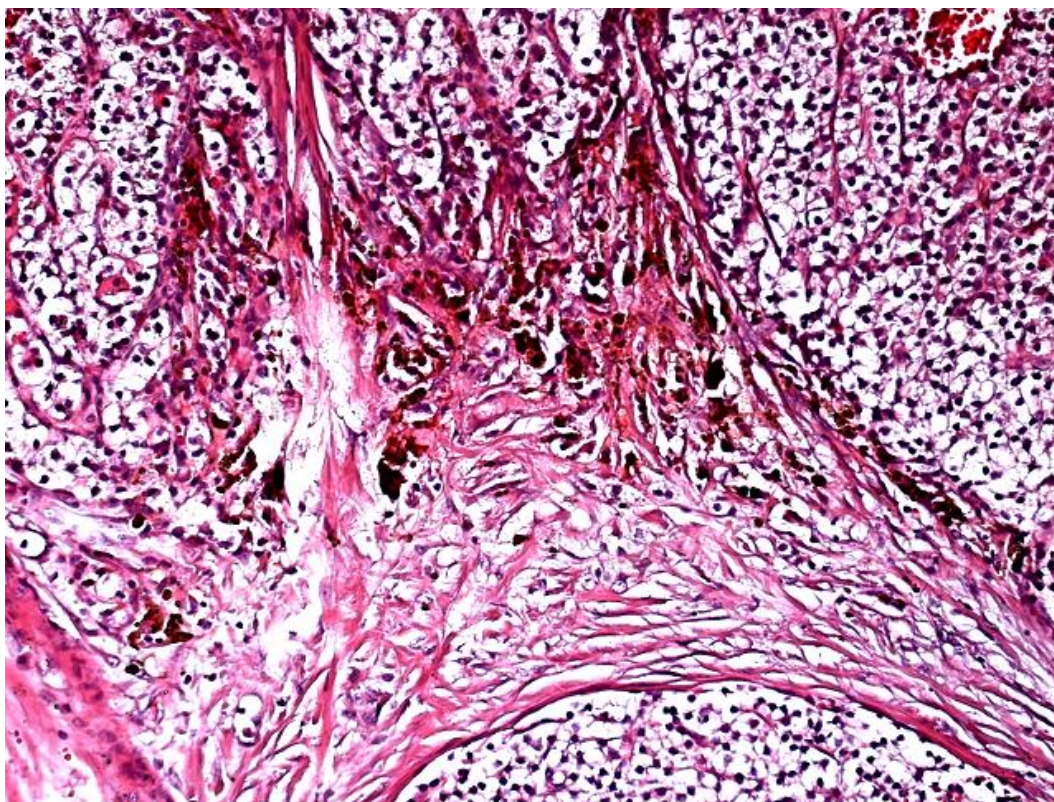


Рис. 20. ПЩЗ - фіброз і відкладання депозитів заліза. Зabarвлення гематоксиліном-еозином. 36. 200

Таким чином, переважна більшість препаратів ПЩЗ, видалених під час операцій з приводу важких форм ВГПТ ренального генезу, демонструвала наявність аденоматозних змін залозистої паренхіми у вигляді макро- та мікроаденоматозу. При цьому в 20 (65 %) випадків спостерігались очевидні макроаденоми ПЩЗ. Поява макроаденом свідчить про перехід ВГПТ до ТГПТ з автономізацією синтезу паратгормону та безперспективністю консервативного лікування. Великою виявилась частка випадків ТГПТ, за даними заключного патогістологічного дослідження вказує на занедбаність досліджуваної категорії пацієнтів, недооцінку лікарями грубих ендокринологічних порушень у пацієнтів з ХНН. До цього треба додати ще більше 7 (22 %) пацієнтів з мікроаденоматозом (вузликовою гіперплазією) ПЩЗ, які складають пограничну групу пацієнтів з морфологічними передумовами для розвитку автономізації паратиреоїдної функції та переходу ВГПТ у ТГПТ.

Оскільки лише 31 (24%) хворим з ВГПТ на фоні ХНН в нашому дослідженні було виконано операцію, ми мали можливість порівняти динаміку стану пацієнтів після хірургічного втручання та протягом продовження консервативної терапії під наглядом нефрологів.

Для створення групи контролю, яка відповідала би за комплексом вихідних даних групі оперованих пацієнтів, ми відібрали з числа неоперованих пацієнтів 32 пацієнти, які мали приблизно однакову важкість ВГПТ (до обох груп входили тільки пацієнти з важким та помірним гіперпаратиреозом), тривалість перебування на гемодіалізі, вікові та статеві співвідношення.

Комплексний аналіз найбільш вагомих лабораторних та інструментально-діагностичних показників у динаміці після операції та протягом традиційної консервативної терапії наведено у таблиці 6.

При проведенні оцінки динаміки показників, наведених у таблиці, можна чітко визначити загальну тенденцію до більш чи менш швидких позитивних змін у групі оперованих пацієнтів та майже незмінну або таку, що повільно погіршується, картину в групі пацієнтів, яких лікували консервативно. При цьому найбільш швидко реагували на проведення операції такі показники, як рівень ПГ крові та рівень Са×Р крові.

Таблиця 6

**Динаміка лабораторних та інструментально-діагностичних параметрів
у групі оперованих (I) та групі неоперованих (II) пацієнтів**

Лабораторні показники	Групи	Термін спостереження (міс.)			
		До опер.	1	6	12
ПГ крові (пг/мл)	I (31)	688±27	18±7,0*	34±12*	51±9,0*
	II (32)	612±24	634±25	665±27	681±27
Са _{заг} крові (ммоль/л)	I (31)	2,21±0,13	1,89±0,11	1,96±0,12	2,01±0,08
	II (32)	2,07±0,12	2,11±0,13	2,29±0,11	2,21±0,15
Р крові (ммоль/л)	I (31)	2,07±0,11	1,97±0,12	1,81±0,11	1,83±0,14
	II (32)	1,98±0,14	1,93±0,13	2,08±0,16	2,09±0,15
Са×Р крові (ммоль/л) ²	I (31)	4,49±0,17	3,47±0,13*	3,65±0,16*	3,81±0,15*
	II (32)	4,29±0,14	4,31±0,17	4,56±0,18	4,48±0,17
Лужна фосфатаза крові (МОД/л)	I (31)	492±39	431±30	320±22*	192±15*
	II (32)	357±27	389±32	396±27	382±24

* - відмінність між групами достовірна ($P < 0,05$).

Окрім вищенаведеного, на основі десятирічного досвіду нами представлений протокол доопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії, який використовувався у нашій клініці, у пацієнтів з ВГПТ на фоні ХХН у термінальній стадії ХНН.

1. Попередній огляд пацієнта з анестезіологом.

Оцінка його фізичного стану, клініко-біохімічних показників крові, рентгенографії органів грудної клітки, даних функціональних досліджень – електрокардіографії, ехокардіоскопії, за необхідності КТ.

– З'ясування причин виникнення, ХХН, тривалості ХНН, початку, кратності, режимів проведення програмного гемодіалізу. Наявність, ступінь прояву ниркової остеодистрофії, системного остеопорозу, схильності до патологічних переломів кісток, кальцифікації, метастатичної кальцифікації м'яких тканин, судин та органів.

– Визначається коло супутньої патології: насамперед серцево-судинної, цереброваскулярної, ендокринологічної, залучаючи лікарів відповідного профілю.

– Особливої уваги вимагає профілактика артеріальної гіпертонії та порушень ритму, а також їх корекція. Серед гіпотензивних препаратів використовуються інгібітори АПФ та альдостерону, блокатори, рецептори до ангіотензину II, симпатолітики центральної дії (селективні агоністи

імідазолінових рецепторів). У випадках погано коригованої АГ, використовуються блокатори постсинаптичних α_1 -адренорецепторів (ебрантил, урапідил), що володіють не тільки периферичною дією, але і центральним механізмом підтримки судинного тону за рахунок стимуляції серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів, не змінюючи частоту серцевих скорочень та серцевого викиду. Прийом бета-блокаторів та інших антиаритмічних препаратів не скасовується.

– За наявності ІХС визначається її клас, ступінь серцевої недостатності. Обов'язково оцінюється функціональний стан серця (зони гіпо- та акінезії, дилатації порожнин, стан клапанного механізму, фракція викиду) за даними ехокардіоскопії.

– Порядок прийому антиангінальних препаратів не змінюється.

– За наявності цукрового діабету обов'язкова участь лікаря ендокринолога з подальшим визначенням плану періопераційного введення інсуліну.

– Виключається наявність запальних та некротичних вогнищ, зумовлених кальцифілаксією.

– При гемоглобіні крові < 90 г/л хворий потребує відповідної медикаментозної корекції з використанням препаратів еритропоетину та заліза (за участю гематолога, або без нього).

– За наявності гіпокальціємії, будується план короткострокової превентивної корекції.

– Особлива увага приділяється виявленню гіперкаліємії та наявності метаболічного ацидозу. За наявності останніх, з хворим і лікарем обмовляється спеціальна безкалієва дієта та посилення інтенсивності передопераційного проведення гемодіалізу, а також, при надмірному накопиченні рідини в м'яких тканинах, ультрафільтрації. Зазвичай, перед операцією рекомендується проведення двох щоденних сеансів гемодіалізу.

– Профілактика тромбоемболічних ускладнень. Враховуючи проведення двох щоденних сеансів гемодіалізу перед оперативним втручанням, використання нефракціонованого гепарину, при цьому ми рекомендуємо проведення останнього сеансу гемодіалізу у другу зміну із закінченням його менше ніж за 12 годин до початку операції. Проведення одноразово

превентивної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами у профілактичній дозі через 6-8 годин після закінчення оперативного втручання. Подальша антикоагулянтна терапія забезпечується нефракціонованим гепарином при наступних сеансах гемодіалізу у відділеннях гемодіалізу.

2. Передопераційне дообстеження пацієнта при вступі до стаціонару та підготовка до операції.

– Проводиться аналіз гемоглобіну, електролітів крові (калій, іонізований кальцій), газів крові та кислотно-лужного стану спеціальним аналізатором крові та газів. На жаль, через різні причини (часу з моменту забору аналізу до дати призначеної операції, частоти, тривалості, інтенсивності, режиму проведення попередніх гемодіалізів) отримані результати не завжди можуть відповідати представленим у виписці аналізам клініки, що направила, в якій проводився програмний гемодіаліз.

– У разі наявності анемії (гемоглобін крові < 90 г/л), метаболічного ацидозу, гіперкаліємії, операція має бути відстрочена. Хворий потребує відповідної корекції в умовах клініки, де проводиться йому гемодіаліз.

– Гіпокальціємія може бути скоригована в ході передопераційної підготовки та періопераційної інтенсивної терапії у день операції.

– Пацієнту перед операцією проводиться ЕКГ для виключення безсимптомних гострих коронарних порушень.

3. Особливості анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії.

З моменту надходження у відділення та до виписки пацієнта, використання еластичної механічної компресії м'яких тканин нижніх кінцівок. Безпосередньо перед операцією внутрішньовенне введення дексаметазону 8 мг, гідрокортизону 100 мг, фентанілу 0,1 мг. Атропін використовується тільки при брадикардії з ЧСС ≤ 50 уд/хв. У пацієнтів, з передопераційним рівнем кортизолу крові ≤ 100 нмоль/л додатково внутрішньовенно крапельно вводиться 250 мг преднізолону, ретельно контролюючи зміни гемодинаміки, не допускаючи артеріальної гіпертензії та порушень ритму. Крім того, внутрішньовенно крапельно здійснюється інфузія

розчину парацетамолу (1000 мг). З метою запобігання, у ранньому післяопераційному періоді нудоти та блювоти, перед оперативним втручанням внутрішньовенно вводиться селективний антагоніст 5HT₃ серотонінових рецепторів ондансетрон у загальній дозі 8 мг. Усі оперативні втручання проводяться під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрану та наркотичного анальгетика фентанілу (дозовано 3-5 мкг/кг/год) за умов низькопотокової штучної вентиляції легень. Індукція наркозу здійснюється пропофолом із розрахунку 1,5-2,5 мкг/кг. Як м'язовий релаксант використовується атракуріум бесилат у загальноприйнятих дозах. За 20 хвилин до пробудження вводиться внутрішньовенно 50 мг декскетопрофену і далі, після закінчення операції, триває його введення в тій же дозі через 8 годин.

Важливий момент. З метою гарної візуалізації операційного поля, проведення оптимального укладання пацієнта на операційному столі, пов'язане з розташуванням м'якого валика під лопатками спини та помірним закиданням голови, повинно виключати «перерозгинання» шиї, яке може нести в собі серйозні ризики, пов'язані зі стисненням судин та/або нервів шийного відділу хребта на тлі метастатичної кальцифікації тканин та судин. Артеріальна гіпертензія коригується внутрішньовенним введенням урапідила, тахікардія – есмололу гідрохлориду. У випадках виникнення пароксизмів фібриляції передсердь – внутрішньовенне використання кордарону.

Під час наркозу доцільним є застосування всіх «Міжнародних стандартів безпечної анестезіологічної практики» WFSA 2010, що включають контроль глибини наркозу, використовуючи показники електричної активності головного мозку за допомогою моніторингу спеціального біспектрального індексу (BIS-індексу) вимірювального модуля монітора. Упродовж 60 хвилин після пробудження пацієнтові внутрішньовенно крапельно вводиться 50 мл 10% розчину глюконату кальцію і через 12 годин 100 мл цього розчину.

У ранньому післяопераційному періоді проводиться контроль рівня кальцію (через 6 і 12 годин) і паратгормону, і в залежності від результатів додатково проводиться корекція призначень препаратів кальцію. Надалі призначаються таблетовані форми препаратів кальцію від 2 г/добу та більше (при «голодних кісткових болях») до досягнення референтних значень вмісту кальцію в крові на тлі подальшого планового лікування пацієнтів у відділеннях

проведення програмного гемодіалізу.

Усі пацієнти, у першу добу після операції, відзначають поліпшення загального стану, значне зменшення (аж до зникнення) болю в кістках та суглобах, зникнення свербіжу шкіри, поява апетиту, зникнення нудоти, практично відсутність блювання, зменшення почуття спраги. У ранньому післяопераційному періоді, іноді пацієнти відзначають не виражені головні болі та болі в шиї, пов'язані зі специфічним положенням шиї та голови під час операції, за наявності виражених проявів метастатичної кальцифікації у шийному відділі хребта та м'яких тканинах шиї та судин.

Надалі всі пацієнти відзначають покращення загального стану, повне зникнення болів у кістках та суглобах, покращення їх якості життя. Лабораторно відзначається досягнення ПТГ крові референтних значень, нормалізація вмісту кальцію та фосфору в крові (кальцій-фосфатний індекс досягає значення $<55 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$).

Загалом на сьогодні в Україні наявні односпрямовані фрагментарні дослідження проблеми вторинного та третинного гіперпаратиреозу на тлі хронічної ниркової недостатності у відповідності до міжнародних стандартів які не забезпечують цілісного уявлення про шляхи вдосконалення в цілому. Переважна більшість досліджень описують окремі техніки проведення оперативних втручань, визначення обсягу оперативного втручання з приводу вторинного і третинного гіперпаратиреозу (паратиреоїдектомія з трансплантацією частки прищитоподібної залози у м'язи плеча чи субтотальна паратиреоїдектомія з формуваннями кукси тощо. А в умовах сьогодення набуває актуальності необхідність поглибленої науково-практичної розробки питань, що стосуються інтегрованого ведення пацієнтів з ВГПТ та ТГПТ на тлі ХНН, розробки алгоритму проведення діагностики, хірургічного лікування (з акцентом на індивідуальний підбір анестезіологічного супроводу), подальшого спостереження та збереження максимальної якості життя пацієнта.

Розвиток ВГПТ та ТГПТ, що характеризується системною кальцифікацією артеріол, викликаючи ішемію та підшкірний некроз. Це призводить до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань та смертності. Рівень смертності у даних пацієнтів у 6 – 7,8 разів більший, ніж у загальній популяції. З усього вищезгаданого стає очевидним, що життя таких пацієнтів є суттєвою

мукою для них самих. До певного моменту консервативне лікування здатне уповільнити перебіг хвороби. Але коли лікарська терапія виявляється неефективною, пацієнту необхідно провести оперативне втручання.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, субтотальна паратиреоїдектомія повинна проводитися пацієнтам з ХХН та порушеннями мінерального обміну кістки при неефективності медикаментозного лікування. При відкладанні оперативного втручання виникають зміни у будові рецепторів кальцію та вітаміну D, сприяючи розвитку вузлової гіперплазії та внутрішньозалізістих аденоматозних змін, формуванню автономної парашитовидної паренхіми, що не піддається медикаментозній корекції. Оскільки резистентність до лікарських препаратів обумовлена наявністю вузлової гіперплазії, субтотальна паратиреоїдектомія залишається єдиним ефективним методом лікування ВГПТ та усунення симптомів порушеного фосфорно-кальцієвого балансу.

Аналіз сучасної вітчизняної і міжнародної літератури засвідчив, що більшістю дослідників пріоритетну увагу приділено вивченню клініко-діагностичних аспектів ВГПТ та пошуку найбільш ефективних методів лікування таких пацієнтів. Проте недостатньо опрацьованими залишаються системні питання удосконалення організації медичної допомоги пацієнтам із ВГПТ та ТГПТ. Потребують наукового обґрунтування, чіткого регламентування усі організаційні аспекти медичної допомоги хворим на ВГПТ та ТГПТ, включаючи вдосконалення нормативно-правового і медико-технологічного забезпечення, інтегроване ведення пацієнтів, з дотриманням вимог наступності на усіх етапах медичного обслуговування. Все вищевикладене зумовило актуальність даного дослідження.

Потребує перегляду, оновлення та суттєвого доповнення уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну», зокрема в частині «Опис етапів медичної допомоги» п.п 3.2 «Паратиреоїдектомія» див. Додаток А.

ВИСНОВКИ

1. Тривале існування ВГПТ при недостатній ефективності його консервативного лікування призводить до важких, часом інвалідизуючих ускладнень у вигляді тяжкої остеодистрофії, порушень опорно-рухового апарату, системної кальцифікації судин та м'яких тканин, психоневрологічних розладів та інших, які можуть бути призупинені чи попереджені вчасною операцією.

2. У пацієнтів, які перебувають на лікуванні гемодіалізом більше 3 років, зростання паратгормону вище 800 пг/мл, тенденція до підвищення рівня кальцію крові та кальцій-фосфорного добутку вище $5,2 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$, а також збільшення розміру ПЩЗ більше 1 см за даними УЗД, вказують на розвиток автономних паратиреоаденом з формуванням ТГПТ, який може бути вилікуваний тільки хірургічним шляхом.

3. Розроблений метод диференційної діагностики вторинної та третинної форми гіперпаратиреозу за допомогою радіоізотопної сцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ дозволяє об'єктивізувати абсолютні показання до операції, суттєво покращити топічну діагностику, в тому числі при атиповому розташуванні прищитоподібних залоз.

4. Хірургічна операція при ВГПТ та ТГПТ є високоефективним та безпечним методом лікування, який швидко нормалізує лабораторні показники та значно поліпшує клінічну симптоматику у пацієнтів, покращує якість їх життя та створює умови для успішної трансплантації нирки. Операцією вибору є субтотальна паратиреоїдектомія після обов'язкової ідентифікації щонайменше 4 ПЩЗ, видаленням верхніх полюсів тимусу та формуванням васкуляризованого залишку з 60-80 мг найменш зміненої залози.

5. ХНН у термінальній стадії протікає з вторинним гіперпаратиреозом, що часто потребує оперативного лікування. Стійке збереження у таких пацієнтів на ПТГ $> 585\text{--}800 \text{ пг/мл}$ з гіперкальціємією та/або гіперфосфатемією на фоні лікування, що потребує вирішення питання про оперативне лікування.

6. Пацієнти, що йдуть на операцію, не повинні мати гіперкаліємію, не скорегований метаболічний ацидоз та анемію (гемоглобін крові $< 90 \text{ г/л}$),

при цьому бути максимально скореговані за вмістом кальцію в крові.

7. Укладання пацієнта на операційному столі повинно проводитися максимально обережно, за винятком «перерозгинання» шиї, яке може нести в собі серйозні ризики, пов'язані зі стисненням судин та/або нервів шийного відділу хребта на тлі метастатичної кальцифікації.

8. Обов'язкове проведення періопераційної корекції вторинної артеріальної гіпертензії, порушень ритму серця, констатація тяжкості ІХС з урахуванням усіх ризиків виникнення інфаркту міокарда, цереброваскулярних порушень. Обов'язкова періопераційна профілактика тромбоемболічних ускладнень із використанням профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів.

9. Періопераційний контроль рівня кальцію та ПТГ у крові з внутрішньовенною корекцією препаратами кальцію. Надалі перехід на таблетовані форми кальцію від 2 г/добу та більше (при «голодних кісткових болях»). У післяопераційному періоді пацієнти схильні до ризику виникнення тяжкої гіпокальцемії та синдрому «голодних кісток», що потребує ретельного спостереження та заповнення кальцію.

10. У 45,9% пацієнтів з ВГПТ та термінальною стадією хронічної хвороби нирок, діагностована глюкокортикоїдна недостатність та низький рівень метаболізму, що може призвести до необоротних змін у органах чи системі життєзабезпечення, підвищує ризики періопераційних ускладнень та летального наслідку при паратиреоїдних оперативних втручаннях.

Необхідний обов'язковий доопераційний контроль рівня кортизолу крові у пацієнтів з ВГПТ на тлі термінальної стадії ХХН, які знаходяться на програмному гемодіалізі та плануються на паратиреоїдне хірургічне втручання, з метою диференційного підходу до лікування: визначення дози внутрішньовенних форм глюкокортикоїдів.

11. Визначення цільового, поточного та базального метаболізму, під час періопераційного енергомоніторингу, дозволяє своєчасно збільшувати дозу кортикостероїдів для корекції порушень метаболізму, оцінювати ефективність проведення періопераційної інтенсивної терапії.

12. Основним напрямком періопераційної інтенсивної терапії, в групах дослідження, була корекція метаболізму за рахунок оптимізації показників вентиляції, газообміну, гемодинаміки, кислотно-лужного стану крові та

використання глюкокортикостероїдів, з урахуванням динаміки змін метаболізму та визначення тяжкості їх порушень.

Невирішені завдання на даний момент: Організація надання медичної допомоги пацієнтам із ВГПТ та ТГПТ на тлі хронічної ниркової недостатності вимагає тісної співпраці мультидисциплінарної команди у складі нефролога, хірурга та анестезіолога, забезпечення розробки та впровадження медико-технологічних документів. Для оцінки результатів (як короткочасних, так і довготривалих) хірургічного лікування цієї категорії пацієнтів необхідно проводити більш тривале спостереження у післяопераційний період.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Борисова В. И., Дубров С. А., Лянскорунский В. Н. Анестезиологическое обеспечение при травматологической операции у пациентки с терминальной стадией хронической почечной недостаточности находящейся на программном гемодиализе. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2018. № 2. С. 95-104. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(83\).2018.135827](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(83).2018.135827).
- [2] Ветчинникова О.Н., Кантария Р.О.Терапевтическая тактика при третичном гиперпаратиреозе после трансплантации почки (обзор литературы и клинические наблюдения) // Клиническая нефрология. – 2014. - № 1. – С. 55-63.
- [3] Денисенко А.И., Черний В.И., Ткаченко Р.П. Вопросы лечения вторичного гиперпаратиреоза глазами анестезиолога. Опыт периоперационного анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при паратиреоидном хирургическом вмешательстве. Клінічна та профілактична медицина. 2021. Т.2. № 16.С. 4-16. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.01).
- [4] Егшатын Л. В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. - № 3. – С.25-34.
- [5] Коваленко А. Е., Люткевич А. В., Таращенко Ю. Н. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза при хроническом заболевании почек. Консенсус европейского общества эндокринных хирургов. (6th Workshop of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES), May 28th-30st 2015, (Varna, Bulgaria). Эндокринология. 2016. Т. 21. №4. С. 339–356. ISSN 1680-1466' ENDOKRYNOLOGIA' 2016, VOLUME 21, No. 4.
- [6] Ларін О. С., Черенько С. М., Ткаченко Р. П. Помилки та ризик у хірургічному лікуванні вторинного гіперпаратиреозу // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2010. - № 1. – С. 10-12.
- [7] Милованова Л. Ю., Милованов Ю. С., Плотникова А. А., Добромислов И. А. Эктопическая минерализация при хронической болезни почек – механизмы, патогенез, современные возможности профилактики и лечения // Современная медицинская наука. – 2012. – № 1. – С. 16–33.
- [8] Пат. 141889 Україна, МПК А61В5/083 (2006.01). Спосіб периопераційного енергомоніторингу пацієнтів / Денисенко А. І., Черній В.І.; заявник і патентовласник Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. – у 2019 11465; заявл. 27.11.2019; надрук. 27.04.2020, Бюл. №8. – 5 с.
- [9] Пат. 141889 Україна, МПК А61В5/083 (2006.01). Спосіб периопераційного

- енергомоніторингу пацієнтів / Денисенко А.І., Черній В.І.; заявник і патентовласник Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. – и 2019 11465; заявл. 27.11.2019; надрук. 27.04.2020, Бюл. №8. – 5 с.
- [10] Пат. РФ. МПК А61В5/029. Измерение сердечного выброса крови / Заболотских И.Б., Станченко И.А., Скопец А.А. Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии; подача заявки: 12.04.2000; публикация патента 10.08.2002.
- [11] Сулов. В. В., Гриценко С. Н. Особенности анестезии и интенсивной терапии при аллотрансплантации почки. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. 2012. Т. 1. № 2. С. 34–39. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujem_2012_13_2_7.
- [12] Ткаченко Р. П., Губар О.С. Ризики хірургічного лікування вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю // Світ медицини і біології. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 6–62.
- [13] Ткаченко Р. П., Курик О.Г., Губар О.С., Белемєць Н.І. Патоморфологічні зміни у прищитоподібних залозах при вторинному і третинному гіперпаратиреозі // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 67-71.
- [14] Ткаченко, Р. П., Дудар І. О., Денисенко А. І., Губар О. С. Вторинний гіперпаратиреоз та ренальна остеодистрофія у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на лікуванні програмним та перитонеальним діалізом // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. - Т 1, № 4.- С. 209-212.
- [15] Топчій І. І., Якименко Ю. С., Гальчинська В. Ю., Семенових П. С., Самохіна Л. М., Щенявська О. М., Кірієнко О. М. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на діабетичну нефропатію // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 47–53
- [16] Черній В. І., Денисенко А.І. Концентрація кортизолу крові, гемодинаміка та метаболізм пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом, можливості періопераційної корекції. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2021. № 3 (96). С. 54-63. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(96\).2021.242148](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(96).2021.242148).
- [17] Черній В.І., Денисенко А.І. Сучасні можливості використання непрямой калориметрії у післяопераційному енергомоніторингу. Клінічна та профілактична медицина. 2020. Т2. № 12. С. 79-88. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05).
- [18] Черній В.І., Денисенко А.І. Сучасні можливості використання непрямой калориметрії у післяопераційному енергомоніторингу. Клінічна та профілактична медицина. 2020. Т2. № 12. С. 79-88. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05).
- [19] Ямпольський А. Ф., Еремеева Л. Ф., Шуляк Л. И. Концентрация кортизола и уровень артериального давления у больных с терминальной почечной недостаточностью на хроническом гемодиализе. Нефрология. 1999. Т3. №3. С.53–56. ISSN 1561-6274.
- [20] Aldrete J., Kroulik D. (1970). A post-anesthesia recovery score. Anesth. Analg., 49, (6), 924-934. PMID: 5534693.

- [21] Aldrete J., Kroulik D. A post-anesthesia recovery score. *Anesth. Analg.* 1970. Vol. 49 (6). P. 924-934. *PMID: 5534693*.
- [22] Andrade J. S., Mangussi-Gomes J. P, Rocha L. A. et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2014. Vol. 80. P. 29–34. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20140008>.
- [23] Andress D.L., Coyne D.W., Kalantar-Zadeh K., Molitch M.E., Zangeneh F., Sprague S.M. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease// *Endocr. Pract.* - 2008. – Vol.14(1). – P. 18-27.
- [24] Block G. A., Bushinsky D. A., Cunningham J. et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2017. Vol. 317 (2). P. 146–155. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19456>.
- [25] Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004. Vol.30 (5). P. 579 – 589. <https://doi.org/10.1055/s-2004-835678>.
- [26] Bomback Andrew S., Ksbirsagar Abbijit V., Ferris Maria I. et al. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. *Jornal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2009. Vol. 10. (4). P. 229–237. <https://doi.org/10.1177/1470320309352353>.
- [27] Brandenburg V. M., Kramann R., Rothe H. et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32. P. 126–132. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv438>].
- [28] Bureo J. C, Arévalo J. C., Antón J., Adrados G., Jiménez Morales J. L., Robles N. R. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol. Nutr.* 2015. Vol. 62. P. 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2015.08.007>.
- [29] Cai Q., Mukku V.K., Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. Vol. 9 (4). P. 331–339. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140214122234>.
- [30] Chen H. H., Lin C. J., Wu C. J. et al. Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. *Ann. Surg.* 2011. Vol. 253. P. 786–790. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318211ccc2>.
- [31] Chow T. L., Chan T. T., Ho Y. W., Lam S. H. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch. Surg.* 2007. Vol. 142. P. 644–648. <https://doi.org/10.1001/archsurg.142.7.644>.
- [32] Chutia H., Ruram A. A., Bhattacharyya H., Boruah P., Nath C. Association of secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *J. Lab.*

- Physicians. 2013. Vol. 5. P. 51–54. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.115935>.
- [33]Corneci M., Stanescu B., Trifanescu R. et al. (2012). Perioperative management difficulties in parathyroidectomy for primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Maedica (Buchar)*, 7(2), 117–124. PMID: PMC3557418.
- [34]Corneci M., Stanescu B., Trifanescu R. et al. Perioperative management difficulties in parathyroidectomy for primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Maedica (Buchar)*. 2012. Vol. 7 (2). P. 117–124. PMID: PMC3557418.
- [35]Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 913–921. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>.
- [36]Dager W. E., Kiser T. H. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2010. Vol. 17. P. 420–427. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.06.002>.
- [37]Daniel W.T., Weber C., Bailey J.A., Raggi P., Sharma J. // *Surgery*. – 2013. – Vol. 154(6). – P.1315-21; doi: 10.1016/j.surg.2013.06.030.
- [38]Davina J. T., Thomas W. L., Matthew J. T. et al. Cardiovascular effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition or Angiotensin Receptor Blockade in Hemodialysis: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. (4). P. 623–630. <https://doi.org/10.2215/CJN.07831109>.
- [39]Doulton Timothy W. R., Mac Gregor Graham A. Blood pressure in haemodialysis patients: The importance of the relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system, salt intake and extracellular volume. *Jornal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2004. Vol. 5. (1). P. 14–22. <https://doi.org/10.3317/jraas.2004.001>.
- [40]El-Husseini A., Wang K., Edon A. et al. Value of intraoperative parathyroid hormone assay during parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Nephron*. 2018. Vol. 138. P. 119–128. <https://doi.org/doi.org/10.1159/000482016>.
- [41]Folsom A. R., Lutsey P. L., Astor B. C. et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. Vol. 25. P. 3296–3301. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq179>.
- [42]Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher. C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy, nonobese and obese adults: A systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005. Vol. 105 (5). P. 775–789. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.02.005>. PMID 15883556.
- [43]Gabrielle K. Steinl and Jennifer H. Kuo. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int. Rep.* 2021 Feb; .Vol. 6(2). P. 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.11.023>.
- [44]Gao M.F., Yang H.L., Shi W.D. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in a patient with hyperparathyroidism undergoing long-term haemodialysis: a case report and

- literature review. // J. Int. Med. Res. – 2013. – Vol.41(4). – P. 1378-83. doi: 10.1177/0300060513490616.
- [45]Gioviale M.C., Bellavia M., Damiano G., Lo Monte A.I. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism // Ann. Transplant. – 2012. - Vol. 17(3). – P. 111-9.
- [46]Giuseppe Mancina et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013. Vol. 34 (Issue 28). P. 2159 –2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>.
- [47]Gomes E. M., Nunes R. C., Lacativa P. G. et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. Acta. Cir. Bras. 2007. Vol. 22. P. 105–109. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502007000200005>.
- [48]Gong L., Tang W., Lu J., Xu W. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: a metaanalysis. Int. J. Surg. 2019. Vol. 70. P. 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.08.004>.
- [49]Guillaume J., Jean-Claude, Thierry V. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. –2009. – Vol. 24, no. 9. – P. 2792–279. – doi: 10.1093/ndt/gfp191.
- [50]Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011. Vol. 80 (6). P. 572–86. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.223>.
- [51]Hiramitsu T., Tomosugi T., Okada M. et al. Pre-operative localisation of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. Sci. Rep. 2019. Vol. 9. P. 14634. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51265-y>.
- [52]Huskisson E. C. Measurement of pain. Lancet. 1974. Nov. Vol. 9 (2). P. 1127–1131. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90884-8).
- [53]Huskisson E. C. (1974). Measurement of pain. Lancet, Nov., 9, (2), 1127–1131. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90884-8).
- [54]Isakova T., Wahl P., Vargas G. S., Gutiérrez O. M. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // Kidney Int. – 2011. – Vol. 79, no. 12. – P. 1370–1378. – doi: 10.1038/ki.2011.47.
- [55]Ito Y., Ohuchi S., Okubo T., Harima T., Sato M., Igarashi T. Early calcification of bioprosthetic valve in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism; report of a care // Kyobu Geka. –2013 - Vol. 66(9). – P. 833-36.
- [56]Jalal D. I., Chonchol M., Targher G. Disorders of hemostasis as sociated with chronic kidney disease. Semin. Thromb. Hemost. 2010. Vol. 36 (1). P. 34–40. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248722>.
- [57]Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and tertiary hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. -

2013. – Vol. 16(1). - P. 64-8.
- [58] Ketteler M., Block G. A, Evenepoel P. et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann. Intern. Med.* 2018. Vol. 168 (6). P. 422–430. [https://doi.org/ 10.7326/M17-2640](https://doi.org/10.7326/M17-2640).
- [59] Kim S. M., Long J., Montez-Rath M. E., Leonard M. B., Norton J. A., Chertow G. M. Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016. Vol. 11. P. 1260–1267. <https://doi.org/10.2215%2FCJN.10370915>.
- [60] Lau W. L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 13. P. 952–961. <https://doi.org/10.2215 / CJN.10390917>.
- [61] Lee Y.T., Ng H.Y., Kuo C.C., Chen T.C., Wu C.S., Chiu T.T, Lee W.C., Lee C.T. Comparison between calcitriol and calcitriol plus low-dose cinacalcet for the treatment of moderate to severe secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patient // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 95(4). – P.1336-48. doi: 10.3390/nu5041336.
- [62] Levin A., Bakris G. L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. P. 31–38. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002009>.
- [63] Mads Siggaard-Andersen & Ole Siggaard-Andersen. Oxygen status algorithm, version 3, with some applications. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 1995. Vol.39. Supplementum. № 107. P. 13-20. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04324.x>.
- [64] Menon C. M., Ix J. H. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1371. – doi: 10.1111/nyas.12283.
- [65] Merry A., Cooper J., Soyannwo O., et al. (2010). International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010. *Can. J. Anaesth.*, 57, (11), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9381-6>.
- [66] Merry A., Cooper J., Soyannwo O., et al. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010. *Can. J. Anaesth.*, 57, (11), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9381-6>.
- [67] Miccoli P. Intraoperative parathyroid hormone assay during surgery for secondary hyperparathyroidism: is it time to give up the chase at the hormone? *Endocrine.* 2012. Vol. 42. P. 459–460. [https://doi.org/ 10.1007/s12020-012-9724-x](https://doi.org/10.1007/s12020-012-9724-x).
- [68] Michels T.C., Kelly K.M. Parathyroid disorders / *Am. Fam. Physician.* -2013. - Vol. 88(4). P. 249-57.
- [69] Morse S. A., Dang A., Thakur V., Shang R., Reisin E. Hypertension in Chronic Dialysis Patients: Pathophysiology, Monitoring, and Treatment. *Am. J. Med. Sciences.* 2003. Vol. 325 (Issue 4). – P. 194 –201. <https://doi.org/10.1097/00000441-200304000-00005>.

- [70] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42 (suppl 3). S1–S201. PMID: 14520607.
- [71] Ohe M.N., Santos R.O., Kunii I.S., Carvalho A.B., Abrahão M., Neves M.C., Lazaretti-Castro M., Cervantes O., Vieira J.G. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism // *Braz. J Otorhinolaryngol.* – 2013 - Vol. 79(4). –P. 494-9. doi: 10.5935/ 1808-8694.20130088.
- [72] Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H., et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1141–1148. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090765>.
- [73] Oliveira R. B., Cancela A. L., Graciolli F. G. et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5, no. 2. – P. 286–291. – doi: 10.2215/CJN.05420709.
- [74] Parfrey P. S., Chertow G. M., Block G. A. et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 4834–4844. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2975>.
- [75] Ramakant P., Agarwal G. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters: surgical management of tertiary hyperparathyroidism: an enigma // *World J. Surg.* - 2008. – Vol. 32(8). – P. 1894.
- [76] Ramos A. M., Albalade M., Vázquez S., Caramelo C., Egido J., Ortiz A. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int. Suppl.* 2008. Vol. 74. Suppl 111. S88–S93. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.543>.
- [77] Rao N., Crail S. Images in clinical medicine. Metastatic calcification and long-term hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368(25). – P.2415. doi: 10.1056/NEJMicm1202544.
- [78] Rayes N., Seehofer D., Schindler R., Reinke P., Kahl A., Ulrich F., Neuhaus P., Nüssler N.C. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143(8). – P. 756-61.
- [79] Shen W.T., Kebebew E., Suh I., Duh Q.Y., Clark O.H. 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. 296-9.
- [80] Shlipak M. G., Fried L. F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 87–92. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000042700.48769.59>.
- [81] Siggaard-Andersen O., Gøthgen I. H., Wimberley P. D., Fogh-Andersen N. The oxygen status of the arterial blood reviser; relevant oxygen parameters for monitoring the arterial

- oxygen availability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990. №50. Suppl. 203. P. 17-28. <https://doi.org/10.3109/00365519009087488>.
- [82]Sumida K., Nakamura M., Ubara Y., Marui Y., Tanaka K., Takaichi K., Tomikawa S., Inoshita N., Ohashi K. Cinacalcet upregulates calcium-sensing receptors of parathyroid glands in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 37(5). – P. 405-12. doi: 10.1159/000350211.
- [83]Suslov, V. V., Hrytsenko S. N. (2012). Osobennosty anestezyy y yntensyvnoi terapiyy pry allotransplantatsyy pochky [Features of anesthesia and intensive care for kidney allotransplantation], *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny imeni H.O. Mozhaieva*, 1, (2), 34–39. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujem_2012_13_2_7.
- [84]Tay K. H., Lip G. Y. What «drives» the link between the renin-angiotensin- aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? *Am. J. Hypertens.* 2008. Vol. 21. P. 1278–1279. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.315>.
- [85]Tomiyaama C., Carvalho A. B., Higa A., Jorgetti V., Draibe S. A., Canziani M. E. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. P. 499–504. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090735>.
- [86]Udelsman R., Lin Z., Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 2011. Vol. 253. P. 585–591. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318208fed9>.
- [87]Udomkarnjananun S., Kongnatthasate K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Jaber B. L., Susantitaphong P. Treatment of calciphylaxis in CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2019. Vol. 4. P. 231–244. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.002>.
- [88]van der Plas W. Y., Noltes M. E., van Ginhoven T. M., Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scand. J Surg.* 2019. Vol. 109 (4). P. 271-278. <https://doi.org/10.1177/1457496919866015>.
- [89]Vincent M. Brandenburg and Jürgen Floege. Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus.* 2008. Vol. 1 (3). P. 135–147. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn040>.
- [90]Vulpio C., Bossola M., Di Stasio E. et al. Intra-operative parathyroid hormone monitoring through central laboratory is accurate in renal secondary hyperparathyroidism. *Clin. Biochem.* 2016. Vol. 49. P. 538–543. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.012>.
- [91]Walter S., Baruch A., Dong J., Tomlinson J.E., Alexander S.T., Janes J., Hunter T., Yin Q., Maclean D., Bell G., Mendel D.B., Johnson R.M., Karim F. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2013. – Vol. 346(2). – P. 229-40. doi: 10.1124/jpet.113.204834.
- [92]Wattanakit K., Cushman M., Stehman Breen C. et al. Chronic kidney disease in creases

- risk for venous thromboembolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. (1) 19. P. 135–140. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007030308>.
- [93]William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit, Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008. Vol. 133.P. 3815-4535. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0656>.
- [94]Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, no. 7. –P. 3737–747. – doi: 10.1038/ki.2012.176.
- [95]Yang J., Hao R., Yuan L., Li C., Yan J., Zhen L. Value of dual-phase (99m)Tc-sestamibi scintigraphy with neck and thoracic SPECT/CT in secondary hyperparathyroidism // *AJR Am. J Roentgenol.* – 2014. - Vol. 202(1). – P. 180-84. doi: 10.2214/AJR.13.11053.
- [96]Yang R.L., Kelz RR., Doyle A. Tertiary hyperparathyroidism: choosing an appropriate treatment-an enigma // *Transplantation.* – 2012. – Vol. 94(11). –P. 64-65.
- [97]Zhang Y, Lu Y., Feng S., Zhan Z, Shen H. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Renal Fail.* 2019. Vol. 41. P. 921–929. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1666724>.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11 лютого 2016 року № 89

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
НИРОК V СТАДІЇ: ДІАГНОСТИКА СТАНУ ТА КОРЕКЦІЯ
ПОРУШЕНЬ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ**

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

eKt/V – доза діалізу
АТ – артеріальний тиск
ГД – гемодіаліз
Д – діаліз
ЕКГ – електрокардіографія
КН – клінічна настанова
ст – стадія
ХХН – хронічна хвороба нирок
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ПТГ – паратиреоїдний гормон

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- 1.1. Діагноз:** Хронічна хвороба нирок V стадії, гемодіаліз (ГД).
- 1.2. Коди стану або захворювання (МКХ-10):** N18
- 1.3. Протокол призначений для:** лікарів-нефрологів.
- 1.4. Мета протоколу:** забезпечити профілактику, діагностику та лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів старше 18 років з ХХН V стадії, які лікуються ГД.
- 1.5. Дата складання протоколу** – грудень 2015 рік.
- 1.6. Дата перегляду протоколу** – грудень 2018 рік.
- 1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

Кравченко Василь Віталійович	в.о. директора Медичного департаменту МОЗ України, голова;
------------------------------	--

Колесник Микола Олексійович	директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія», заступник голови з клінічних питань;
-----------------------------	---

Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., заступник голови з методології;
---------------------------	--

Гончар Юрій Іванович	провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;
Дудар Ірина Олексіївна	завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., професор;
Законь Костянтин Михайлович	завідувач відділення інтенсивної нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;
Крот Віктор Федорович	старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»;
Лобода Олена Миколаївна	старший науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»; к.мед.н.;
Мартинюк Лілія Петрівна	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор;
Шіфріс Ірина Михайлівна	провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» к.мед.н., ст.н.с.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

Рецензенти:

Мойсеєнко Валентина Олександрівна	д.мед.н., професор кафедри пропедевтики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Красюк Едуард Костянтинович	к.мед.н., директор Київського міського науково-практичного центра нефрології та гемодіалізу.

1.8 Епідеміологія

Порушення мінерального і кісткового метаболізму є значною проблемою у хворих на ХХН–ВГД. Доведено, що ці розлади призводять до розвитку системних ускладнень, зокрема остеодистрофії, вторинного гіперпаратиреозу, склерозу судин, клапанного апарату серця й м'яких тканин. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну пов'язані з підвищенням смертності хворих на ГД.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
I. Профілактика		
<p>Порушення фосфорно-кальцієвого обміну призводять до розвитку системних ускладнень, зокрема остеодистрофії (остеомалаяція, фіброзний остеїт, адинамічна хвороба, алюмінієва остеопатія), вторинного гіперпаратиреозу, склерозу судин, клапанного апарату серця та м'яких тканин. Адекватна корекція даних порушень є запорукою збереження якості життя та зменшення смертності хворих.</p>	<p>Профілактика реалізується через своєчасне виявлення, усунення причин та лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну</p>	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Спостереження лікарем-нефрологом 2. Регулярний моніторинг показників мінерального обміну (кальцій, фосфор, паратиреоїдний гормон, лужна фосфатаза) та стану паращитовидних залоз. 3. Корекція гіперфосфатемії, гіпокальціємії
II. Діагностика		
<p>Своєчасна діагностика порушень фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів дозволяє вчасно розпочати лікування та мінімізувати їх негативний вплив на стан хворих.</p>	<p>Адекватний контроль клінічних аналізів (кальцій, фосфор, ПТГ та інших) дозволить вчасно встановити порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих</p>	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Всім пацієнтам діагностичні тести проводяться в об'ємі та з частотою: <ul style="list-style-type: none"> - Кальцій крові не рідше одного разу на місяць; - Фосфор крові не рідше одного разу на місяць (Настанова 3.1.2); - ПТГ не рідше одного разу на 6 місяців, а у пацієнтів з високим рівнем ПТГ не рідше одного разу на 3 місяці (Настанова 3.1.2); - лужна фосфатаза не рідше одного разу на 6 місяців, а у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше одного разу на 3 місяці - ультразвукове дослідження паращитоподібних залоз у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше 1 разу на рік;

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
		<ul style="list-style-type: none"> - Сцинтиграфія паращитоподібних залоз у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше одного разу на рік; - Ехокардіографія не рідше одного разу на рік. <p>2. Стан пацієнта оцінюється командою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-V, не рідше 1 разу на місяць.</p>
III. Лікування		
<p>У разі виявлення порушень мінерального обміну призначають заходи щодо їх корекції.</p>	<p>Своєчасне лікування забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації.</p>	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Діагностичні тести проводяться в повному обсязі і з відповідною частотою. 2. Лікування пацієнтів з ХХН-V проводиться відповідно до діагностичних тестів. 3. Пацієнти з гіпокальціємією отримують лікування препаратами вітаміну Д та препаратами кальцію. 4. Пацієнти з гіперфосфатемією повинні дотримуватися відповідної дієти. 5. Пацієнти з гіперфосфатемією отримують лікування кальціймісткими засобами для лікування гіперфосфатемії та засобами для лікування гіперфосфатемії, які не містять ні кальцію, ні алюмінію 6. У пацієнтів з гіперфосфатемією слід розглянути можливість збільшення тривалості діалітичних сесій 7. Аденома паращитовидної залози потребує субтотальної паратиреоїдектомії
IV. Диспансерне спостереження		
<p>У хворих на ХХН VГД стадії необхідний контроль рівня кальцію, фосфору та ПТГ.</p>	<p>Адекватний контроль фосфорно-кальцієвого обміну забезпечує вищий рівень реабілітації та вищу якість життя</p>	<p>Об'єм залежить від наявності порушень фосфорно-кальцієвого обміну, методу їх корекції, застосування лікарських засобів.</p>

III. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

3.1 Корекція порушень мінерального обміну

Для корекції гіпокальціємії слід застосовувати препарати вітаміну Д та/або препарати кальцію. Препарати вітаміну Д (альфакальцидол) 0,25 мг/добу 3 рази на тиждень після сеансу ГД. При наявності судом, симптомів Хвостека, Труссо додають препарати кальцію (кальцію ацетат 0,5 гр 3 р/д за 1 годину до або через 3 години після їжі); за неефективності вводять кальцію глюконат або кальцію хлорид внутрішньовенно.

У випадку гіперфосфатемії, тобто перевищення цільових рівнів фосфору, необхідно ужити заходів щодо нормалізації рівня фосфору. Призначається дієта з обмеженням добового вмісту фосфору у продуктах харчування денного раціону до 800 – 1000 мг. Однак у пацієнтів, які лікуються діалізом цього, як правило, замало. Тому для корекції гіперфосфатемії призначають засоби для лікування гіперфосфатемії. Усі засоби для лікування гіперфосфатемії приймаються разом з їжею або одразу після їжі.

При застосуванні кальціймістких препаратів необхідно пам'ятати, що добова доза елементарного кальцію, що надходить з ними не повинна перевищувати 1500 мг (табл. Д1.1), а загальне надходження кальцію (разом з їжею) не повинно перевищувати 2000 мг.

Таблиця Д1.1.

Препарат солі кальцію	Вміст елементарного кальцію (мг) на 1000 мг препарату солі кальцію
Хлорид кальцію	270
Фосфат кальцію двоосновний ангідрид	290
Фосфат кальцію двоосновний дигідрид	230
Фосфат кальцію триосновний	400
Гліцерофосфат кальцію	191
Цитрат кальцію	211
Лактат кальцію	130
Глюконат кальцію	90

Кальціймісткі засоби для лікування гіперфосфатемії не повинні використовуватись у пацієнтів з рівнем Са сироватки крові понад 2,65 ммоль/л та у пацієнтів з рівнем ПТГ нижче 150 пг/мл.

При виникненні гіперфосфат- та/або гіперкальціємії на фоні

використання препаратів вітаміну Д останні необхідно відмінити.

У разі наявності гіперкальціємії слід застосовувати севеламер. Доза визначається рівнем фосфору: при рівні фосфору 1,45 – 2,4 ммоль/л - 1 пігулка тричі на день під час їжі, 2,4 – 2,9 ммоль/л, 2 пігулки 3 рази на день, при рівні фосфору понад 2,9 ммоль/л – 3 пігулки тричі на день. Якщо через 2 тижні рівень фосфору більший за 1,78 ммоль/л, доза севеламеру збільшується на 1 пігулку/після їжі з наступним контролем через 2 тижні. Якщо рівень фосфору нормальний – пацієнт надалі приймає таку дозу, якщо фосфор нижчий, ніж 1,13 ммоль/л – доза севеламеру зменшується на 1 пігулку/після їжі.

Всі інші пероральні препарати приймаються за 1 годину до або через 3 години після вживання будь-якого засобу для лікування гіперфосфатемії!

Показники кальцію та фосфору оцінюються одночасно, але окремо без використання Са*Р продукту.

Призначення препаратів вітаміну Д у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Пацієнтам які лікуються гемодіалізом активні препарати вітаміну Д (альфакальцидол) призначаються при підвищенні рівня паратиреоїдного гормону сироватки крові понад 600 пг/мл або зростанні паратиреоїдного гормону у динаміці. Доза препарату вітаміну Д залежить від рівня паратиреоїдного гормону; при рівні паратиреоїдного гормону 300-600 пг/мл орієнтовна початкова пероральна доза становить 0,5-1,5 мкг/д, паратиреоїдний гормон 600-1000 пг/мл – 1,0-4,0 мкг/мл (1,0-3,0 мкг/д д/в), паратиреоїдний гормон >1000 пг/мл – 3,0-7,0 мкг/д (3,0-5,0 мкг/д д/в). Коли розпочинається терапія вітаміном Д (альфакальцидол) або збільшується його доза, рівні кальцію та фосфору сироватки крові необхідно перевіряти кожні 2 тижні протягом першого місяця та надалі 1 раз на місяць.

При ХХН – ВГД, лікувальні підходи повинні базуватись на тенденції всіх можливих параметрів СКД–МВД, а не на одноразовому вимірюванні.

Протипоказаннями до призначення препаратів вітаміну Д є: гіперкальціємія, гіперфосфатемія та рівень паратиреоїдного гормону <150 пг/мл.

3.2 Паратиреоїдектомія

Показаннями до паратиреоїдектомії є доброякісна аденома паращитоподібної залози, прогресуюча кісткова патологія (сильні болі у

кістках, патологічні переломи), що підтверджено рентгенологічно та гістологічно; нестерпне свербіння шкірних покривів, яке неможливо скорегувати медикаментозно, прогресуюча ектопічна кальцифікація або кальцифілаксія (ішемічні некрози шкіри або м'яких тканин, що викликано кальцифікацією судин), симптоми проксимальної міопатії, які неможливо пояснити іншим чином, рівень інтактного ПТГ >1200 пг/мл (88,0 пмоль/л) поєднаний з неконтрольованою гіперкальціемією та/або гіперфосфатемією. Хворий направляється на паратиреоїдектомію після, як мінімум, тримісячного курсу лікування препаратами вітаміну Д.

Виявлення за допомогою УЗД залози діаметром понад 1 см (об'єм 1 мл та більше) або накопичення тканиною залози сентамібію, маркованого Тс99 під час сцинтиграфії є свідченням нодулярної гіперплазії; за таких умов консервативні методи лікування дуже рідко бувають ефективними.

З метою уникнення гіпокальціемії необхідно призначити вітамін Д (альфакальцидол) як мінімум за 1 тиждень до оперативного втручання.

Якщо до оперативного втручання з приводу паратиреоїдектомії пацієнт приймав лікарські засоби для лікування гіперкаліємії та гіперфосфатемії (фосфатбіндери), то при виникненні гіпофосфатемії їх необхідно відмінити.

IV. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

Вимоги до установ, які надають вторинну та третинну медичну допомогу

1. Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам з ХХН надається лікарями-нефрологами та середнім медичним персоналом, який отримав спеціальну підготовку для роботи з гемодіалізними пацієнтами.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Витратні матеріали для ГД, ГДФ (діалізатори, гемодіафільтри, кровопровідні магістралі, голки, розчини), дезінфекційні засоби, шприци, системи для в/в ведення розчинів, лабораторні реактиви, рентгенологічна плівка, реактиви для її проявлення, вата, перев'язувальний матеріал.

Обладнання

- Система водопідготовки.
- Апарати для проведення ГД, ГДФ.
- Апарат УЗД.

Інше – відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: альфакальцидол, кальцію глюконат, кальцію хлорид, севеламер.

V. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

5.1.1. Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу.

А) Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях уніфікованих клінічних протоколів вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з хронічною хворобою нирок.

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій

після надходження інформації від всіх закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із хронічною хворобою нирок (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

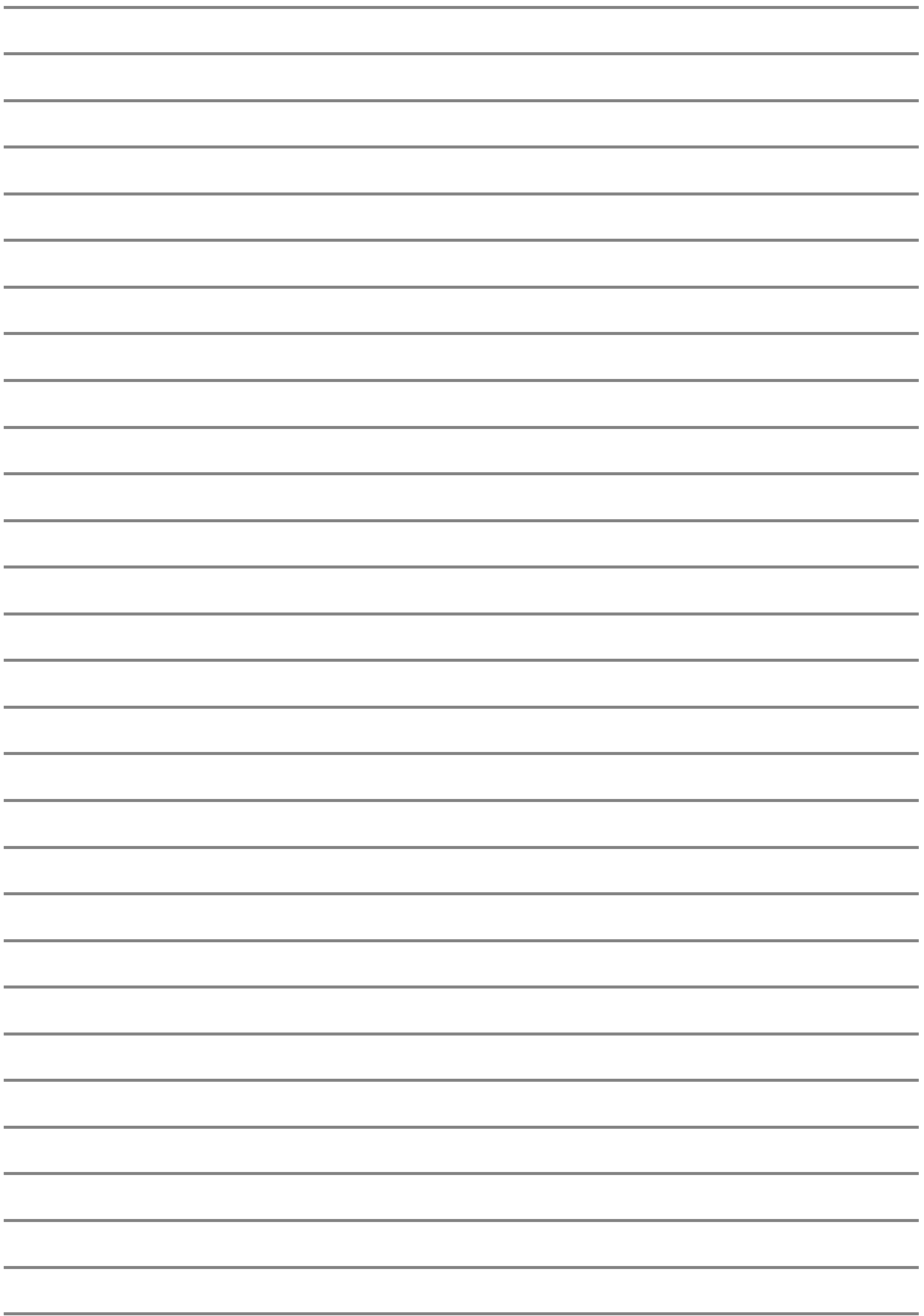
**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

В. Кравченко

VI. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом».
2. Наказ МОЗ України від 30.03.2015 р. № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
3. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
4. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.
6. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
8. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
9. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю».

10. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований Міністерством юстиції 12.11.2002 за № 892/7180.
11. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».



**STATE SCIENTIFIC INSTITUTION
«SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE»
OF THE STATE MANAGEMENT OF AFFAIRS**

*Diachuk D., Tkachenko R.,
Denysenko A., Chernii V., Kuryk O.*

**ORGANIZATION OF DIAGNOSIS,
SURGICAL TREATMENT AND
ANESTHETIC SUPPORT OF
SECONDARY AND TERTIARY
HYPERPARATHYROIDISM**

MONOGRAPH

Dallas, USA
«Primedia eLaunch LLC»
2022

Institution-developer:

State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» of the State Management of Affairs; Ukraine

Reviewers:

- LURIN Ihor Anatoliiovych Vice President of the National Academy of Sciences of Ukraine, academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc. in Medicine, professor, Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of science and technology (2012), Laureate of the Prize of the Cabinet of Ministers of Ukraine for the development and implementation of innovative technologies (2016), Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of education (2018), Laureate of the National Academy of Sciences of Ukraine Award named after M. Amosov (2020).
- USENKO Oleksandr Yuriiiovych Director of the O. Shalimov's National Institute of Surgery And Transplantation, D.Sc. in Medicine, professor, academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of science and technology (2009), Laureate of the Prize of the Cabinet of Ministers of Ukraine for the development and implementation of innovative technologies (2016), Laureate of the Prize of the National Academy of Sciences of Ukraine named after R. Kavetsky (2018), Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of education (2018).

Author's team:

DIACHUK Dmytro Dmytrovych	TKACHENKO Rymma Petrivna (Corresponding Author)	DENYSENKO Anatolii Ivanovych (Corresponding Author)	CHERNII Volodymyr Illich	KURYK Olena Heorhiivna
------------------------------	---	---	-----------------------------	---------------------------

0-72

Organization of diagnosis, surgical treatment and anesthetic support of secondary and tertiary hyperparathyroidism : monograph / Diachuk D., Tkachenko R. [et al.] — Dallas, CША : Primedia eLaunch LLC, 2022. — 100 p.

ISBN 979-8-88831-314-5

DOI 10.36074/odxlasvtg-monograph.2022

The monograph systematizes and describes modern approaches to the organization of medical care for patients with hyperparathyroidism against the background of chronic renal failure by a multidisciplinary team.

The monograph is intended for scientists, nephrologists, surgeons, anesthesiologists, endocrinologists, therapists, pathologists, and interns.

UDC 616.447+008.61+089

© Diachuk D., Tkachenko R., Denysenko A., Chernii V., Kuryk O., 2022

© NGO «European Scientific Platform», 2022

ISBN 979-8-88831-314-5

© Primedia eLaunch LLC, 2022

SCIENTIFIC EDITION

ORGANIZATION OF DIAGNOSIS, SURGICAL TREATMENT AND ANESTHETIC SUPPORT OF SECONDARY AND TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

MONOGRAPH

in Ukrainian and English

*Responsible for the layout: Zrada S.
Responsible proofreader: Bilous T.
Responsible designer: Bondarenko I.*

Signed for publication 12.11.2022. Format 60×84/16.
Conventionally printed sheets: 5,81. Circulation: 50 copies.
Order № 338. Digital printing. Offset Paper.
The headset is Franklin Gothic Book.

Printed from the finished original layout.

Publisher: Primedia E-launch LLC.
TX 75001, United States, Texas, Dallas.
E-mail: info@primediaelaunch.com
URL: www.primediaelaunch.com

Compositor and publisher of printed copies: NGO «European Scientific Platform»
21037, Ukraine, Vinnytsia, Zodchykh str. 18, office 81
Tel: +38 098 1948380; +38 098 1956755 | E-mail: info@ukrlogos.in.ua
Certificate of the subject of the publishing business: ДК № 7172 of 21.10.2020.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

**ОРГАНІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ ТА АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО СУПРОВОДУ
ВТОРИННОГО ТА ТРЕТИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ**

МОНОГРАФІЯ

Українською та англійською мовами

*Верстка: Зрада С.І.
Коректура: Білоус Т.О.
Дизайн: Бондаренко І.В.*

Підписано до друку 12.11.2022. Формат 60×84/16.
Умовно-друк. арк. 5,81. Тираж: 50 примірників.
Замовлення № 338. Цифровий друк.
Папір офсетний. Гарнітура Franklin Gothic Book.

Віддруковано з готового оригінал-макету.

Видавець: Primedia E-launch LLC.
TX 75001, United States, Texas, Dallas.
E-mail: info@primediaelaunch.com
URL: www.primediaelaunch.com

Укладач та виготовлювач друкованої продукції: ГО «Європейська наукова платформа»
21037, Україна, м. Вінниця, вул. Зодчих, 18, офіс 81
Телефони: +38 098 1948380; +38 098 1956755 | E-mail: info@ukrlogos.in.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: ДК № 7172 від 21.10.2020 р.