

© А.Ф.Романчишен, З.С.Матвеева, 2006
УДК 616.447-006-008.6-07

А.Ф.Романчишен, З.С.Матвеева

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И РАЗМЕРЫ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Кафедра госпитальной хирургии с курсом военно-полевой хирургии и травматологии (зав. — проф. А.Ф.Романчишен) Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии и Санкт-Петербургский центр хирургии органов эндокринной системы (руков. — проф. А.Ф.Романчишен)

Ключевые слова: околощитовидные железы, гиперпаратиреоз, инциденталомы, паратгормон.

Введение. В последние десятилетия все большее внимание врачей привлекает проблема гиперпаратиреоза (ГПТ), хотя описано это заболевание еще в XIX в. Первичный ГПТ встречается с частотой 1:1000 человек, причем у женщин в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. В настоящее время за рубежом в связи с внедрением скрининга населения на уровень кальция увеличивается частота выявления первичного ГПТ, преобладает бессимптомная форма. По данным S.J.Silverberg и соавт. [3], у 50–75% больных выявляется бессимптомное течение данной патологии, т. е. при отсутствии клинических проявлений ГПТ выявляются лабораторные изменения — гиперкальциемия, повышенный уровень паратгормона (ПТГ). В нашей стране частота выявления бессимптомной формы первичного ГПТ значительно меньше — 4,3% [1]. Нефункционалирующие новообразования околощитовидных желез (ОЩЖ), как правило, не выявляются.

Нерешенным остается вопрос о необходимости и сроках хирургического вмешательства у больных с бессимптомным ГПТ. Неизвестно, как долго аденома ОЩЖ остается нефункционирующей, а ГПТ — бессимптомным, и каков риск развития клинически выраженных, характерных для этого заболевания, системных поражений и их осложнений.

Материал и методы. В период с 1973 по 2004 г. в Центре хирургии органов эндокринной системы Санкт-Петербурга оперированы 19 198 пациентов с различными

заболеваниями щитовидной (ЩЖ), вилочковой и поджелудочной желез, надпочечников и 82 больных с новообразованиями ОЩЖ с различными клиническими формами ГПТ, от инциденталом до тяжелых, сопровождавшихся множественными осложнениями и гиперкальциемическими кризами, форм. Мы изучили публикации эндокринных хирургов различных стран с сообщениями об опыте удаления паратиреоаденом. Наибольшее число авторов сообщило о наблюдениях, где масса аденом составила от 0,3 до 1,5 г. В клинике Мейо [2], например, средняя масса паратиреоаденом равнялась 0,42 г (от 0,05 до 5,5 г). К.Уао и соавт. [5] оперировали больных с аденомами массой от 0,1 до 40 г. J.G.Williams и соавт. [4] из Великобритании сообщили, что максимальная масса удаленных аденом составляла от 10,98 до 15,23 г. Исходя из этих данных и выраженности клинических проявлений, мы разделили 82 пациентов на три группы: 1-я — больные с бессимптомными, случайно выявленными опухолями (инциденталомы) ОЩЖ; 2-я — пациенты с паратиреоаденомами средних размеров и умеренно выраженными проявлениями ГПТ; 3-я — больные с аденомами ОЩЖ больших размеров и осложненным течением ГПТ.

Пациенты подвергались стандартным методам обследования: биохимический анализ крови с определением общего и ионизированного кальция, фосфора, клинический анализ крови, анализ мочи, суточная экскреция кальция и фосфора с мочой, проба Реберга, определение паратгормона в крови радиоиммунологическим методом, рентгенография скелета, денситометрия, УЗИ органов шеи и брюшной полости, компьютерная томография (КТ), скинтиграфия с технитрилом и др.

Результаты и обсуждение. 1-я группа (инциденталомы) — составлена из 36 пациентов (0,4% от 8814 оперированных по поводу зоба в период с 1995 по 2004 г.), у которых новообразования ОЩЖ были обнаружены случайно в ходе операций по поводу заболеваний ЩЖ или при плановом гистологическом исследовании удаленных препаратов. До 1995 г. нами

Таблица 1

Сочетание заболеваний ЩЖ и инциденталом ОЩЖ

Характер патологии щитовидной железы	Локализация опухолей околощитовидных желез		Итого	
	интратиреоидная	экстратиреоидная	Абс.число	%
Узловые формы эутиреоидного зоба	13	12	25	69,4
Рак щитовидной железы	2	3	5	13,8
Аутоиммунный тиреоидит	—	2	2	5,5
ДТЗ	1	2	3	8,3
Токсическая аденома	—	1	1	3
Всего	16 (45%)	20 (55%)	36	100

Примечание. ДТЗ — диффузный токсический зоб.

были зарегистрированы лишь 2 подобных наблюдения. Частота выявления инциденталом ОЩЖ значительно возросла в последние 10 лет, что связано с изменением техники операций на ЩЖ, предполагающей обязательную визуализацию возвратных нервов и всех ОЩЖ. Средний возраст оперированных больных 1-й группы колебался между 23 и 78 годами и составил в среднем $(49,0 \pm 1,5)$ года. Женщин было 32, мужчин — 4. Наибольшее число инциденталом удалено у пациентов в возрасте от 51 до 60 лет.

Все больные 1-й группы были оперированы в связи с различными заболеваниями ЩЖ (табл. 1).

В 16 (45%) из 36 наблюдений опухоли имели интратиреоидную локализацию, т. е. образовались из эктопированных ОЩЖ, что затрудняло их дооперационное выявление. У других 20 (55%) пациентов паратиреоаденомы располагались экстратиреоидно. У 17 больных в ходе операции, помимо заболеваний ЩЖ, хирургами были обнаружены опухоли ОЩЖ. Другие 19 новообразований ОЩЖ, удаленных в ходе оперативных вмешательств, были верифицированы лишь гистологически.

Уровень кальция (табл.2) перед операцией у больных с инциденталомами в среднем составил $(2,42 \pm 0,11)$ ммоль/л (нормокальциемия).

Так как у пациентов 1-й группы паратиреоаденомы были выявлены случайно, определение ПТГ в крови проводилось в послеоперационном периоде — этот показатель был в пределах нормы, в среднем $(36,00 \pm 7,0)$ пг/мл.

Таблица 2

Средний уровень кальция до и после операции

Уровень кальция (ммоль/л)	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=26)
До операции	$2,42 \pm 0,11$	$2,78 \pm 0,13$	$3,2 \pm 0,15$
После операции	$2,32 \pm 0,10$	$2,38 \pm 0,14$	$1,85 \pm 0,12$
Достоверность различий, p	$>0,5$	$<0,5$	$<0,01$

В послеоперационном периоде у оперированных 1-й группы парестезий и судорог не наблюдалось, уровень кальция крови оставался в пределах нормальных показателей, в среднем $(2,32 \pm 0,10)$ ммоль/л.

Размеры удаленных бессимптомных опухолей — инциденталом ОЩЖ составили от 0,2 до 8,0 см в диаметре, в среднем $(0,5 \pm 0,1)$ см, массой от 0,01 до 12,2 г, в среднем $(0,40 \pm 0,20)$ г. При гистологическом исследовании у одного больного оказался рак правого и левого эпителиальных телец, еще у одной пациентки выявлены аденомы двух ОЩЖ. У 34 остальных пациентов 1-й группы удалены светлоклеточные аденомы.

Таким образом, у 36 больных с инциденталомами обнаружены 38 опухолей ОЩЖ без достоверных клинических и лабораторных признаков ГПТ.

Вторую группу составили 20 пациентов, оперированных в период с 1974 по 2004 г., с аденомами средних размеров и умеренно выраженными проявлениями ГПТ. Возраст больных колебался от 17 до 65 лет, в среднем $(49,3 \pm 0,6)$ лет. Мужчин было 5, женщин — 15. У пациентов 2-й группы течение ГПТ было расценено как легкое или среднетяжелое. У 10 пациентов имела место почечная форма заболевания, в 6 — костная, еще у 4 — костная форма сочеталась с почечной. При денситометрии дефицит костной ткани составил от 18 до 52%, в среднем $(32,0 \pm 4,0)\%$. У больных с уролитиазом не было выявлено снижения функции почек.

У больных 2-й группы выявлена гиперкальциемия, в среднем $(2,78 \pm 0,13)$ ммоль/л (см. табл. 2). Повышение уровня кальция было зарегистрировано у 17 из них, у 11 — снижение фосфора крови, а у 4 — при трехкратном исследовании показатели кальция сыворотки крови не превышали нормальные. У 13 больных, оперированных позже 1986 г., отмечено повышение уровня ПТГ в 1,5 раза, в среднем $(95,0 \pm 2,5)$ пг/мл. У всех 20 больных 2-й группы после операции уровень

кальция крови снижался до нормальных показателей, в среднем $(2,38 \pm 0,14)$ ммоль/л, при этом у 18 оперированных отмечались парестезии, а у 6 — судороги.

У всех пациентов 2-й группы паратиреоаденомы были расположены экстратиреоидно. Масса удаленных опухолей колебалась от 0,3 до 4,8 г, в среднем $(0,88 \pm 0,3)$ г. У 18 больных верифицированы светлоклеточные паратиреоаденомы, а у двух пациенток — гиперплазированные ОЩЖ.

В третью группу включены больные с аденомами больших размеров (массой более 8 г) и с клинически выраженным ГПТ, оперированные в период с 1974 по 2004 г. Возраст 26 больных, составивших эту группу, варьировал между 14 и 67 годами, в среднем $(42,0 \pm 0,5)$ года. Женщин было 23, мужчин — 3. Чаще оперировали пациентов в возрасте от 31 до 40 лет.

У 26 пациентов с большими аденомами наблюдалась развернутая клиническая картина заболевания. Частота отдельных симптомов ГПТ представлена в табл. 3.

Несмотря на выраженность проявлений болезни, пациенты поступали в клинику через 1–15 лет с момента манифестации заболевания. У 23 больных на первый план выступали костные проявления ГПТ. Почти у половины оперированных были патологические переломы ребер, бедренных костей, костей таза. Двум больным была выполнена фиксация перелома бедренной кости металлическим стержнем, одной из них остеосинтез производился дважды. Изменения в почках у 10 пациентов проявлялись приступами почечных колик, пиелонефритом. Висцеропатические проявления ГПТ в виде язв двенадцатиперстной кишки имелись у 2 пациенток. Нервно-психические проявления заболевания преобладали в клинической картине у больной, которая длительно наблюдалась в неврологическом отделении и погибла от цереб-

ральных нарушений и пневмонии. На вскрытии у нее была найдена аденома ОЩЖ массой 12 г. Тяжелое течение болезни и выраженное истощение привели к тому, что изменения в костях трактовались либо как метастазы опухоли, либо как остеобластокластомы, или признаки миеломной болезни. Так, больной В., 30 лет, онкологами была выполнена межподвздошно-брюшная ампутация правой нижней конечности, хотя основной причиной деструкции костной ткани были две аденомы ОЩЖ, массой 8 и 14 г. Неправильная трактовка симптомов заболевания, необоснованно долгое наблюдение привели к драматическим последствиям не только у этой пациентки, но и еще у 2 подобных больных.

У всех 26 пациентов с большими аденомами (3-я группа) зафиксировано хотя бы однократное повышение кальция сыворотки крови, а стойкая гиперкальциемия выявлена у 16 из них (максимальный уровень кальция — 5,5 ммоль/л). В среднем уровень кальция составил $(3,2 \pm 0,15)$ ммоль/л (см. табл. 2). Гипофосфатемия была зарегистрирована у 16 больных, гиперкальциурия — у 19.

Определение ПТГ у больных с большими аденомами произведено лишь у 5. Было выявлено его значительное повышение (в 10–17 раз). Остальные наблюдения в 3-й группе относятся к периоду с 1974 по 1986 г., когда определение этого гормона в крови не было доступным.

У оперированных 3-й группы типичное экстратиреоидное расположение паратиреоаденом обнаружено в 16 наблюдениях. У одной больной были удалены две аденомы, исходившие из верхней и нижней ОЩЖ слева. Особый интерес представляют 4 наблюдения с внутригрудным расположением паратиреоаденом. Две больные были оперированы дважды: у одной — при первой операции была выполнена резекция ОЩЖ, а у второй — резекция ЩЖ. Третья пациентка была оперирована трижды — два раза резецированы ОЩЖ. В послеоперационном периоде возникал рецидив ГПТ и при повторной операции (продольно-поперечная стернотомия) из средостения были удалены паратиреоаденомы. В одном наблюдении аденома ОЩЖ находилась внутри вилочковой железы. У самой молодой больной (14 лет) через 3 года после удаления аденомы ОЩЖ развилась клиника миастении. Она была оперирована — удалена тимомы. Представленные наблюдения показывают необходимость тщательной интраоперационной ревизии всех зон возможного расположения паратиреоаденом.

Послеоперационный период у больных с большими аденомами протекал с явлениями выраженного гипопаратиреоза, которые купи-

Таблица 3

Частота симптомов гиперпаратиреоза

Признаки ГПТ	Число больных
Боли в костях	23
Патологические переломы	12
Деформация костей	9
Остеопороз	21
Кисты в костях	17
Краевая резорбция костей	20
Поражение почек	10
Поражение органов пищеварения (язвы двенадцатиперстной кишки)	2
Всего	26

ровались внутривенным и пероральным введением препаратов кальция. Уровень кальция составил $(1,85 \pm 0,12)$ ммоль/л (см. табл. 2). В дальнейшем, в течение 1–5 лет наблюдалось восстановление костной ткани, исчезновение появлений болезни.

Масса больших аденом составила от 8 до 26 г, в среднем $(16,5 \pm 0,5)$ г. У 26 пациентов удалено 27 светлоклеточных аденом.

Таким образом, среди больных со случайно обнаруженными аденомами ОЩЖ — инциденталомы в основном выявлены новообразования небольших размеров, но также имелись наблюдения с опухолями ОЩЖ большой величины (до 8 см в диаметре), тоже не сопровождавшиеся клиническими и лабораторными проявлениями ГПТ. В то же время, паратиреоаденомы средних размеров — $(0,88 \pm 0,3)$ г — у пациентов 2-й группы являлись причиной выраженного ГПТ.

Возможность перехода бессимптомного ГПТ в клинически выраженный является в настоящее время предметом исследований хирургов и эндокринологов. Для ответа на вопрос, являются ли инциденталомы ОЩЖ самостоятельной формой или доклинической стадией ГПТ, необходимо длительное проспективное исследование. Так, по данным S.J Silverberg и соавт. [3], прогноз в отношении функции бессимптомных паратиреоаденом был неблагоприятным — у 14 (27%) из 60 наблюдаемых пациентов в течение 10 лет развился ГПТ. Учитывая нарастание массы паратиреоаденом от 1-й до 3-й группы, мы считаем возможным предположить, что случайно выявленные в ходе операций на других органах шеи аденомы ОЩЖ — инциденталомы являются первой ступенью к осложненному ГПТ. Поэтому обязательная ревизия всех ОЩЖ и поиск их новообразований в ходе вмешательств на ЩЖ вполне оправданы.

Выводы. 1. ГПТ могут вызывать аденомы ОЩЖ любых размеров, однако увеличение массы опухоли повышает вероятность манифестации заболевания.

2. Прецизионная техника оперирования при заболеваниях ЩЖ позволяет, помимо удаления необходимого объема тиреоидной ткани, гарантированного сохранения гортанных нервов и ОЩЖ, выявлять паратиреоидные опухоли на доклинической стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голохвастов Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз. — СПб.: Гиппократ, 2003. — С. 51.
2. Mozes G., Curlee K.J., Rowland C.M. et al. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism // J. Am. Coll. Surg.—2002.—Vol. 194, № 2.—P. 126–130.
3. Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P. et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // New Engl. J. Med.—1999.—Vol. 341, № 17.—P. 1249–1255.
4. Williams J.G., Wheeler M.H., Aston J.P. et al. The relationship between adenoma weight and intact (1–84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism // Am. J. Surg.—1992.—Vol. 163, № 3.—P. 301–304.
5. Yao K., Singer F.R., Roth S.I., Sassoon A. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas // J. Clin. Endocrinol. Metab.—2004.—Vol. 89, № 7.—P. 3208–3213.

Поступила в редакцию 12.10.2005 г.

A.F.Romanchishen, Z.S.Matveeva

CLINICAL SYMPTOMS OF HYPERPARATHYROIDISM AND SIZES OF THE PARATHYROID GLAND TUMORS

Three groups of patients with different degrees of primary hyperparathyroidism were compared: 36 patients with asymptomatic tumors (incidentalomas) of the parathyroid glands, 20 patients with parathyreoadenomas of medium size and mild signs of hyperparathyroidism and 26 patients with large adenomas and severe manifestations of the disease. It was shown that asymptomatic tumors of the parathyroid glands (incidentalomas) might turn into clinically marked hyperparathyroidism as the size of the parathyroid tumors was growing.

Информация о мероприятиях по проблемам эндокринной хирургии и онкологии в 2006 г.

28 мая—1 июня в г. Анапе состоится симпозиум «Опухоли головы и шеи», организуемый МНИОИ им. П.А.Герцена МЗ и СР РФ, Ассоциацией онкологов России. Контактный e-mail: mnioi@mail.ru, для И.В.Решетова.

27 июня—1 июля в г. Праге планируется проведение 3-го Всемирного конгресса специалистов по лечению опухолей головы и шеи. Информация о конгрессе расположена в Интернете по адресу: www.infnos2006.cz

21—24 сентября в г. Баку состоится IV съезд онкологов СНГ. Информация: www.eso.ru

26—29 октября в г. Кливленде (США) состоится конференция, посвященная 100-летию операции Крайла. Адрес веб-сайта в Интернете: www.criile-symposium.com

17—18 ноября в г. Бостоне (США) будет проведен очередной Гарвардский курс по хирургии щитовидной и околощитовидной желез: <http://cme.hms.harvard.edu>

Дополнительную информацию об условиях предоставления тезисов и участия в конференциях и съездах можно найти на сайте www.endocrinesurgery.spb.ru или написав по адресу fromanchishen@mail.ru