

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ



ФАРХУТДИНОВА
Лейла Муратовна,
*доктор медицинских наук,
профессор Института
последипломного образования БГМУ*

Первичный* гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное гиперфункцией паращитовидной железы в результате развития аденомы и характеризующееся нарушением обмена кальция и фосфора.

История вопроса. Первое описание этой патологии принадлежит Реклингаузену, сообщившему в 1891 г. о тяжелом поражении костной системы, в результате которого при патологоанатомическом исследовании кости без усилий резались ножом, а череп легко сдавливался как резиновый мяч, что получило название болезни Реклингаузена. Через 13 лет Ашкенази сообщил об обнаружении опухоли паращитовидной железы при болезни Реклингаузена. В течение последующих 12 лет считалось, что при данном заболевании пораже-

ние костной ткани является первичным, а развитие опухоли – вторичным, и только в 1916 г. Шлагенхауфер впервые высказал противоположное мнение, что в основе заболевания – развитие опухоли паращитовидной железы, которая является причиной разрушения скелета, а следовательно, для лечения необходимо удаление опухоли. Это, к сожалению, не нашло поддержки. В 1924 г. на съезде патологов А.В. Русаков выступил с предложением об экстирпации опухоли паращитовидной железы для лечения этой болезни, что также было отвергнуто. В разрешении этого спора сыграл роль «его величество случай», доказавший справедливость мнений Шлагенфаухера и Русакова. В 1926 г. венский хирург Мандль, обнаружив у пациента с болезнью Реклингаузена опухолевидное образование в области шеи, удалил его, после чего больной выздоровел. Это образование оказалось аденомой паращитовидной железы. С этого момента болезнь Реклингаузена получила современное название, указывающее на первичность поражения паращитовидной железы по отношению к другим проявлениям данного заболевания.

Эпидемиология. Вопреки прежним представлениям, во второй половине XX столетия выяснилось, что заболевание это отнюдь не редкое и относится к наиболее частым эндокринопатиям, занимая по распространенности среди эндокринной патологии третье место после болезней щитовидной железы и диабета и представляя собой основную причину гиперкальциемии. Заболевание чаще развивается у женщин в возрасте 20–50 лет.

* Определение «первичный» связано с тем, что первоначальные изменения при этом заболевании развиваются в паращитовидной железе, в отличие от вторичного гиперпаратиреоза, при котором гиперфункция паращитовидной железы формируется в ответ на дефицит кальция в организме, что чаще всего наблюдается при почечной недостаточности.

Распространенность первичного гиперпаратиреоза составляет 1 – 2 случая на 1000 человек. Вместе с тем, по отчетным данным, в Башкортостане этот показатель составляет до 1 случая на 100 000 населения, что не отражает реальной картины. К сожалению, в настоящее время, как и на рубеже XIX – XX вв., это заболевание диагностируется, как правило, при наличии поражения костной системы, почек, т. е. при далеко зашедшем патологическом процессе. С момента появления первых признаков первичного гиперпаратиреоза до установления диагноза проходит в среднем 10 лет. К этому времени развиваются тяжелые осложнения: больные ПГПТ продолжительно и безуспешно лечатся по поводу тяжелого остеопороза, подвергаются неоднократным оперативным вмешательствам из-за рецидивирующей мочекаменной болезни, становятся инвалидами в связи с множественными переломами, почечной недостаточностью. В то же время своевременная диагностика дает возможность излечить этот контингент тяжелых больных.

Неблагополучие ситуации, безусловно, требует принятия комплекса мер по улучшению диагностики заболевания в ранние сроки для оказания своевременной медицинской помощи.

Анатомо-физиологические сведения

В типичных случаях четыре паращитовидные железы располагаются по задней поверхности щитовидной железы, у ее верхних и нижних полюсов. Это – округлые образования величиной с горошину. Количество паращитовидных желез может варьировать от 3 до 12. В 20 % случаев расположение может быть аномальным – в средостении, в области сосудистого пучка, что затрудняет их выявление.

Основная роль секретируемого паращитовидными железами паратгормона заключается в поддержании постоянного уровня кальция в крови. Это осуществляется, главным образом, благодаря влиянию паратгормона на костную ткань, почки и кишечник* – органы, от которых зависит метаболизм кальция в организме: костная ткань является основным кальциевым депо (99 % кальция содержится в костях), функциональное состояние кишеч-

ника и почек определяет интенсивность всасывания и выведения этого минерала.

Продукция паратгормона регулируется уровнем ионизированного кальция в крови по принципу обратной отрицательной связи, т. е. с уменьшением содержания кальция выработка паратгормона возрастает, и наоборот, с увеличением уровня кальция функциональная активность паращитовидной железы снижается.

Этиопатогенез. Этиология заболевания неизвестна. Провоцирующими факторами считаются интоксикация, лекарственные препараты (соединения лития и алюминия), радиация, неблагоприятные условия окружающей среды, наследственность. В 80 – 85 % случаев первичный гиперпаратиреоз обусловлен развитием аденомы паращитовидной железы, 15 – 20% – гиперплазией, 4 – 5% – множественной аденомой и менее 1 – 3% – карциномой, а также множественной эндокринной неоплазией**. Аденомой поражается, как правило, 1 железа, чаще нижняя, гиперплазия может развиваться в 1, 2, 3 или всех 4 паращитовидных железах. Величина аденом варьирует «от горошины до мандарина» [1 – 9].

В опухолевых и гиперплазированных клетках паращитовидных желез утрачивается регулирующее влияние кальция на продукцию паратгормона, что приводит к неконтролируемой гиперсекреции последнего. Избыток паратгормона стимулирует выход кальция из клеток с деминерализацией костной ткани, усиливает его абсорбцию в кишечнике и снижает экскрецию в почках, что вызывает развитие гиперкальциемии и характерных клинических симптомов.

Клиника. Ранние симптомы первичного гиперпаратиреоза разнообразны, в связи с чем их трактуют как неспецифические. Вместе с тем проведенный автором анализ всего многообразия ранней клинической симптоматики показывает, что в ее основе лежит нарушение кальций-зависимых процессов – мышечного сокращения, нервной возбудимости и свертываемости крови, т. е. с точки зрения нарушения кальциевого обмена, ранние симптомы так же специфичны, как и более по-

* Действие паратгормона на кишечник опосредовано повышенной выработкой витамина D.

** Множественная эндокринная неоплазия – синдром, обусловленный развитием опухолей или гиперплазий в двух и более эндокринных органах.

зднее поражение костной ткани – наиболее известное при данной патологии.

Кроме того, имеющиеся сведения об увеличении проницаемости клеточных мембран для ионизированного кальция [10] и дефиците внутриклеточного кальция при гиперпаратиреозе [11], его ключевом значении в мышечном сокращении, нервном проведении и свертываемости крови [12] позволяют автору заключить, что нарушение перечисленных процессов связано не только с гиперкальциемией, как принято считать, а с выходом кальция из клетки под действием избытка паратгормона. С этих позиций совершенно закономерно, что цитозольный дефицит кальция в мышечной и нервной ткани, а также в тромбоцитах, от активности которых зависит гемостаз, клинически проявляется раньше, чем деминерализация скелета*.

Потери внутриклеточного кальция сопровождаются снижением концентрации цитозольного фосфора, поскольку его движение через клеточную мембрану осуществляется пассивно и определяется током кальция. Дефицит внутриклеточного фосфора усугубляется снижением его общих запасов в организме под действием паратгормона, активизирующего экскрецию этого компонента почками. Это приводит к уменьшению энергетических запасов клетки, т.к. молекулы фосфора играют ключевую роль в передаче энергии внутри клетки [13].

Результатом указанных изменений при гиперпаратиреозе являются утомляемость, слабость, особенно в проксимальной мускулатуре, испытывающей наибольшую функциональную нагрузку, отчего больным трудно садиться, вставать, подниматься по лестнице, мышечная релаксация и боли в стопах из-за развивающегося плоскостопия. При выраженной слабости больные прикованы к постели. Мышечная астения расценивается как «характернейший» симптом гиперпаратиреоза [14].

Наблюдаются изменения в состоянии центральной нервной системы – сонливость, апатия, депрессия. Со снижением процессов возбудимости связывают исключительную терпеливость и спокойствие больных, несмотря на

тяжелое состояние. К характерным сердечно-сосудистым симптомам относятся склонность к брадикардии, укорочение интервала QT на электрокардиограмме, желудочно-кишечным – диспепсия, не поддающиеся лечению запоры, симптомам мочевыделительной системы – полиурия и полидипсия.

Возможно развитие тромбгеморрагического синдрома, при этом очаги кровоизлияний могут формироваться в различных органах и тканях и при обнаружении визуализирующими методами исследования ошибочно трактоваться как новообразования.

При прогрессировании ПГПТ появляются симптомы, связанные с воздействием паратгормона на костную ткань, почки и кишечник. В результате развиваются остеопоретические переломы, почечная недостаточность.

Изменения в костной ткани обусловлены усиленной резорбцией кости с выходом кальция в кровь. В результате деминерализации костной ткани расшатываются и выпадают зубы, появляются боли в костях, «утиная походка», спонтанные переломы, ложные суставы, деформация позвоночника, приводящая к уменьшению роста, корешковым расстройствам, парестезиям, параличам нижних конечностей, дисфункции тазовых органов. Со снижением плотности костной ткани связан так называемый симптом «спелого арбуза» – высокий тимпанический звук при перкуссии (постукивании) костей черепа [15].

В почках паратгормон повышает реабсорбцию кальция, что способствует нефрокальцинозу, а также усиливает экскрецию фосфора. Увеличенное содержание кальция в моче, наряду с выраженной фосфатурией, провоцирует камнеобразование с формированием преимущественно оксалатно-фосфатных, фосфатных и оксалатных камней. Считается, что в 10–15 % случаев рецидивирующий нефролитиаз имеет гиперпаратиреоидный генез.

В кишечнике в условиях гиперсекреции паратгормона увеличивается интенсивность абсорбции кальция, активируется продукция соляной кислоты и пищеварительных ферментов, что провоцирует развитие панкреатита, эрозивного и язвенного поражения желудка и

* Данная ситуация сопоставима с синдромом гипергликемии при сахарном диабете, когда в отсутствие инсулина глюкоза не поступает в клетку. Внутриклеточный дефицит глюкозы влечет за собой повышенный метаболизм жиров и белков, усугубляющий гипергликемию, и обуславливает основные клинические проявления – слабость, жажду, полиурию, похудание.

12-перстной кишки, отличающихся частыми обострениями, выраженным болевым синдромом, резистентностью к терапии, развитием кровотечений и перфораций. Язва желудка в 15 – 27 % случаев может быть единственным клиническим проявлением заболевания.

Гиперкальциемия вызывает кальцификацию (осаждение солей кальция) в органах и тканях. Кальцификаты могут обнаруживаться в коронарных сосудах, клапанах сердца, миокарде, в сосудах и органах желудочно-кишечного тракта, в суставах, коже, ушных раковинах, барабанных перепонках, конъюнктиве и т.д. С кальцификацией сосудов связано обнаружение очагов инфарктов и некрозов в различных органах и тканях, имитирующих новообразования.

Внедрение скрининговых программ по определению уровня кальция в крови за рубежом обнаружило высокий удельный вес субклинической (бессимптомной) формы ПГПТ – 50 – 80 %. Эти результаты позволили заключить, что ПГПТ – медленно прогрессирующее заболевание и в течение ряда лет может оставаться на субклинической стадии [1, 3, 7].

Высокий процент бессимптомного течения первичного гиперпаратиреоза указывает на особую значимость лабораторных методов исследования для диагностики заболевания.

Диагностика. В большинстве случаев является гиперкальциемия. Однако сложность в том, что даже в клинически выраженных случаях гиперкальциемия непостоянна, что требует повторных неоднократных исследований.

Прямым показателем функциональной активности паращитовидной железы является уровень паратгормона в сыворотке крови. Для ПГПТ характерно сочетание повышенного уровня кальция с повышенным или высоконормальным содержанием паратгормона, что свидетельствует о потере регулирующей роли кальциемии на активность паращитовидной железы [13].

Уровень кальция в моче при первичном гиперпаратиреозе может быть как повышенным, так и нормальным, особенно характерно выявление нормокальциурии на фоне гиперкальциемии, что обусловлено способностью паратгормона уменьшать экскрецию кальция [2, 9, 11, 16].

В оценке лабораторных данных важное значение имеет противоположно направлен-

ное действие паратгормона на уровень кальция и фосфора, экскреция которого в почках увеличивается, в связи с чем гиперпаратиреоз характеризуется сочетанием повышенного уровня кальция со сниженным или низконормальным содержанием фосфора в крови, что представляет собой важный диагностический критерий. Результаты исследования фосфора в моче характеризуются гиперфосфатурией.

Специфическим биохимическим маркером гиперпаратиреоза является повышение уровня хлоридов крови, которое отмечается в 60 % случаев.

Для ПГПТ характерно повышение активности щелочной фосфатазы в 3–5 раз, прежде всего ее костной изоформы, что связано с повышением интенсивности костного метаболизма.

Инструментальные методы исследования позволяют визуализировать паращитовидные железы и оценить состояние костной ткани. С целью топической диагностики применяется ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия. Необходимо отметить, что визуализация аденомы при ПГПТ нередко представляет собой сложную проблему, особенно при ее массе до 1 г, атипичном расположении, наличии узлов в щитовидной железе [17].

Рентгенологическими признаками ПГПТ является диффузный остеопороз, периостальная резорбция ногтевых фаланг кисти, их акроостеолиз, очаги просветления. Обнаруживаемые в костной ткани кисты нередко принимаются за злокачественные образования – остеокластобластомы. Однако остеопороз рентгенологически диагностируется, когда потеря костной массы составляет 20 % и более. Наиболее информативны в оценке состояния костной ткани денситометрические методы, которые позволяют выявить изменения в состоянии костной ткани, когда плотность ее уменьшается на 2 % [5, 6, 11, 13, 16].

Из перечисленных методов исследования ключевыми в диагностике первичного гиперпаратиреоза являются лабораторные: определение уровней кальция, фосфора и паратгормона.

Лечение. Эффективность хирургического лечения составляет 95 – 98 %. После оперативного вмешательства большинство клинических симптомов ПГПТ регрессирует. Нормализация уровня кальция и паратгормона про-

исходит через несколько часов после операции, содержания фосфора и щелочной фосфатазы – в течение 6 месяцев. Состояние костной системы значительно улучшается через 6 – 12 месяцев после операции, язвенная болезнь не рецидивирует, прекращается камнеобразование. Трудоспособность восстанавливается при отсутствии до лечения тяжелого поражения костной системы и почек.

Заключение. Многообразие клинических симптомов первичного гиперпаратиреоза затрудняет диагностику заболевания. Следует подчеркнуть, что особая настороженность необходима в случае рецидивирующей мочекаменной болезни, переломах при минимальной нагрузке, частых обострениях язвенной болезни. Вместе с тем данные проявления свидетельствуют о запущенности процесса. С целью своевременной диагностики требуется внимание к ранним симптомам заболевания и гиперкальциемии. Для этого необходимы информированность практического звена здравоохранения о данной патологии, доступность исследования кальция, фосфора и паратгормона.

Кроме того, по опыту зарубежных стран, для выявления первичного гиперпаратиреоза на ранней стадии требуется проведение скрининга на гиперкальциемию. Так, по данным эпидемиологических исследований в США, проведенных в 80-е годы, у 57 % больных диагноз был установлен только на основании стойкой гиперкальциемии.

Помимо исследования кальциемии, возможно проведение скринингового исследования содержания кальция в волосах. Большим преимуществом этого метода является неинвазивность, относительная простота сбора и хранения биологического материала. Как известно, результаты исследования волос отражают долговременные тенденции нарушений минерального обмена в организме, что особенно ценно с учетом непостоянства гиперкальциемии при ПГПТ. Определение уровня кальция в волосах позволит выявить доклинический дефицит макроэлемента и определить группы риска по развитию этого заболевания.

Перспективность и целесообразность такого исследования заключаются также в возможности уточнить роль кальция в развитии

аденомы паращитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе, этиология которого, как отмечалось выше, неизвестна. Автор считает, что длительный субклинический дефицит кальция в организме играет провоцирующую роль в развитии данного заболевания. Дело в том, что ведущее значение в патогенезе аденомы паращитовидной железы при третичном гиперпаратиреозе* принадлежит дефициту кальция, способствующему первоначально паратиреодной гиперфункции, впоследствии трансформирующейся в гиперплазию и аденому. Аналогичный механизм формирования имеет аденома щитовидной железы, развивающаяся в результате персистирующего многолетнего дефицита йода. Подобным образом развивается аденома гипофиза, обусловленная дефицитом гормонов надпочечников, а также гипофункцией щитовидной железы.

В 1904 г. венский патологоанатом Эрдхейм высказал предположение, что гиперфункция паращитовидной железы – компенсаторное явление в ответ на нарушение кальциевого обмена. Это стало теоретическим обоснованием необходимости пересадки паращитовидных желез больным с первичным гиперпаратиреозом, что не давало эффекта. Ошибочность вывода, несмотря на верность теории Эрдхейма, связана с тем, что тогда еще не был известен универсальный принцип автономной саморегуляции, или обратной отрицательной связи, в функционировании эндокринной системы, о чем стало известно в середине XX столетия при изучении щитовидной железы. Понятие о третичном гиперпаратиреозе также появилось в этот период, когда больные с почечной недостаточностью получили возможность продления жизни с помощью гемодиализа.

Изучение микроэлементного состава волос, определяющее многолетние особенности элементного статуса организма человека, с использованием имеющегося положительного опыта подобных исследований должно прояснить значимость кальция в развитии ПГПТ; в случае подтверждения гипотезы о кальциевой недостаточности как патогенетическом факторе возможность профилактики данного заболевания может стать вполне реальной.

* Третичный гиперпаратиреоз – аденома паращитовидной железы, развивающаяся чаще при хронической почечной недостаточности из гиперфункционирующей паращитовидной железы.

Скрининговое определение уровня кальция у жителей республики способно пролить свет на роль микроэлементного состава местности проживания в формировании патологии паращитовидной железы. Исследования, проводимые автором с 2000 г. под эгидой Академии наук Республики Башкортостан, подтвердили влияние региональных особенностей микроэлементного статуса природной среды на ряд заболеваний – эндемический и диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз [19, 20]. Главным источником кальция в процессах биогеоценоза, как и других микро- и макроэлементов, являются горные породы. Наиболее богаты кальцием известняки (CaCO_3) и доломиты (CaMgCO_3). Следует подчеркнуть, что территория Башкортостана, где имеется широкое многообразие геологических условий, представляет уникальную возможность для проведения такого рода исследований, в которых республике принадлежит приоритет.

Автор считает, что внедрение в Башкортостане скрининговых программ по исследованию кальция у населения, привлечение широкого круга специалистов Академии наук РБ – геологов, экологов, химиков – станет важным шагом к решению проблемы первичного гиперпаратиреоза.

Литература

1. *Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю.* Эндокринология. – СПб.: СпецЛит, 2007.
2. *Брикман А.* Нарушения обмена кальция и фосфора у взрослых. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. С. 413 – 455.
3. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. Руководство. – СПб.: Питер, 2006.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Андреева Е.П. и др.* Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. – М.: Литера, 2006.
5. *Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000.
6. *Леонард Р. Сандерс.* Гиперпаратиреоз. Секреты эндокринологии / Под ред. М.Т. Макдермотта. – М; СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2001. – С. 129 – 140.
7. *Мокрышева Н.Г., Гуляева С.С., Рожинская Л.Я. и др.* Тяжелое течение гиперпаратиреоза у пожилых. Клинические наблюдения // Проблемы эндокринологии. – 2009, № 1. С. 33 – 36.
8. *Мохорт Т.В.* Заболевания паращитовидных желез: Справочник по клинической эндокринологии. – Минск: Беларусь, 2004. – С. 116 – 130.
9. *Рожинская Л.Я.* Заболевания околощитовидных желез. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. С. 397 – 433.
10. *Оглуздина М.В., Барабанова В.В., Парастаева М.М.* Уремический токсин – паратиреоидный гормон и фенибут // Нефрология. – 1998. – С. 93 – 98.
11. *Котова И.В., Калинин А.П.* Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза // Проблемы эндокринологии. – 2003. № 6. – С. 46 – 49.
12. *Луценко В.К.* Молекулярная патофизиология. М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2004.
13. *Кеттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – М.: Бином, 2007.
14. *Хворов В.В.* Заболевания околощитовидных желез // Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Васюковой. – М.: Медгиз, 1958. – С. 81 – 104.
15. *Баранов В.Г.* Болезни эндокринной системы и обмена веществ. – Л.: Лениздат, 1955.
16. *Кишкун А.А.* Гормональные и генетические исследования в клинической практике. – М.: Лаборатория, 2007.
17. *Артемова А.М., Солдатова Т.В.* Ультразвуковое исследование паращитовидных желез // Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 172 – 177.
18. *Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Смолярчук М.Я.* Сцинтиграфия околощитовидных желез // Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 161 – 164.
19. *Бахтиярова К.З., Фархутдинова Л.М., Магжанов Р.В.* Геоэкологические аспекты рассеянного склероза в Республике Башкортостан // Экология. – 2007. № 9. – С. 3 – 7.
20. *Фархутдинова Л.М.* Зоб как медико-геологическая проблема. – Уфа: Гилем, 2005.