

ISSN 616-441-092-07-08

Положай В.В.¹, Величко А.В.², Дундаров З.А.¹, Зыблев С.Л.¹¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, БеларусьPohozhai V.¹, Velichko A.², Dundarov Z.¹, Ziblev S.¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Гиперпаратиреоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение

Hyperparathyroidism: Etiopathogenesis, Clinic, Diagnostic, Treatment

Резюме

Гиперпаратиреоз – заболевание, развивающееся в результате поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов.

По международным данным, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) клинически протекает в виде мягких форм, однако в ряде случаев встречается тяжелое поражение органов и систем организма. Симптомы ПГПТ неспецифичны, что требует от врача тщательной диагностики и выбора тактики лечения. Распространенность ПГПТ в разных странах составляет от 0,5 до 34 на 1 тыс. жителей, заболеваемость – 0,4–18,8 случаев на 10 тыс. населения. В настоящее время данная патология занимает 3-е место среди эндокринопатий после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. В данном обзоре освещены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, методов диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), показания и противопоказания к различным видам лечения как хирургического, так и консервативного, а также медикаментозных методов ведения пациентов с мягкими формами.

Ключевые слова: аденома, гиперплазия, парашитовидная железа, гиперпаратиреоз.

Abstract

Hyperparathyroidism (HPT) is the disease caused by a primary lesion of the parathyroid glands (adenoma, hyperplasia, cancer), and the resulting overproduction of parathyroid hormone, and manifest in calcium and phosphorus exchange violation, bone and internal organs lesion.

According to international reports, HPT clinically occurs in mild forms, but in some cases, heavy defeat of organs and body systems are found. Symptoms of HPT are non-specific, which requires careful diagnosis and choice of treatment by the doctor. Prevalence of primary HPT in various countries ranges from 0.5 to 34 per 1000 population, morbidity – 0.4 to 18.8 cases per 10 000 population. Currently, this pathology has

the 3rd rank among the endocrinopathies after diabetes, and thyroid disease. This review describes the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostic methods of primary and secondary hyperparathyroidism (SHPT), indications and contraindications for different types of treatment (surgical and conservative), as well as drugs methods of treatment of patients with mild forms.

Keywords: adenoma, hyperplasia, parathyroid gland, hyperparathyroidism.

Гиперпаратиреоз (ГПТ, фиброзно-кистозная остео дистрофия, болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остео дистрофия, синдром Олбрайта – заболевание, связанное с патологической гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперплазированными или опухолево-измененными паращитовидными железами.

Выделяют первичный, вторичный и третичный ГПТ.

Первичный гиперпаратиреоз – заболевание, развивающееся в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов (в первую очередь почек и ЖКТ) [1–3].

Вторичный гиперпаратиреоз – это реактивная гиперпродукция ПТГ гиперфункционирующими и/или гиперплазированными ОЩЖ в условиях длительной гиперфосфатемии. В отличие от ГППТ, функциональная активность ОЩЖ при ВГПТ остается в жесткой зависимости от регулирующего влияния внеклеточного кальция: гипокальциемия вызывает повышение продукции и секреции ПТГ, увеличение концентрации кальция в сыворотке крови, под влиянием медикаментозного лечения приводит к уменьшению поступления гормона из ОЩЖ в кровь [1, 5]. ВГПТ нередко развивается при недостаточности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при хронической почечной недостаточности у пациентов, получающих хронический гемодиализ [6, 7]. Гипокальциемия при этом обусловлена недостаточным образованием активного метаболита витамина D₃ – кальцитриола в поврежденных почках, в связи с чем нарушается всасывание кальция в кишечнике. ВГПТ развивается при различных заболеваниях системы пищеварения, приводящих к нарушению всасывания кальция в тонкой кишке, таких как хронический неспецифический энтерит, глютензависимая энтеропатия, хронический панкреатит, состояние после высокой резекции или экстирпации желудка (как причина развития синдрома мальабсорбции), билиарный цирроз печени. В более редких случаях к развитию ВГПТ приводят алиментарные и наследственные факторы [5, 8, 9].

Третичный гиперпаратиреоз (ГППТ) – состояние, связанное с развитием аденомы ОЩЖ и ее автономным функционированием в условиях длительного ВГПТ по принципу «гиперфункция – гиперплазия – опухоль». Это патологическое состояние ОЩЖ, при котором секреторная активность железы в той или иной степени утрачивает зависимость от регулирующего влияния внеклеточного кальция [1, 4]. Переход ВГПТ в ГППТ связывают с трансформацией диффузной гиперплазии железистой ткани в узловую под влиянием длительной стимуляции пролиферативной активности ОЩЖ, что сопровождается подавлением чувстви-

способности рецепторного аппарата паратиреоцитов к внеклеточному кальцию [5, 10].

История изучения

Изучение ПГПТ началось немногим больше века назад. Впервые околощитовидные железы были описаны в 1852 г. при вскрытии индийского носорога, умершего в Лондонском зоопарке. Бесспорно, открытие парашитовидных желез связано с именем немецкого патологоанатома Frederic D. von Reclinghausen, который в 1891 г. при аутопсии 40-летнего мужчины с множественными переломами костей описал своеобразное генерализованное кистозное поражение скелета. Автор назвал эти изменения *osteitis fibrosa cystica*. Он не связал эти изменения с заболеванием ОЩЖ, однако в протоколе вскрытия описал найденное им на шее больного опухолевидное образование, которое принял за лимфатический узел. В 1896 г. Vasale и Generali продемонстрировали, что паратиреоидэктомия индуцирует тетанию у собак, а в 1906 г. MacCallum и Voegtlin обнаружили, что подобную тетанию возможно купировать внутривенным введением кальция. Связь между опухолью ОЩЖ и болезнью Реклингхаузена на основании аутопсийного материала предположил в 1904 г. M. Askanazy. Спустя 11 лет, в 1915 г., F. Schlagenhauser предложил удаление аденомы ОЩЖ в качестве патогенетически обоснованного метода лечения ПГПТ. В 1925 г. А.В. Русаков описал взаимосвязь между аденомой ОЩЖ и поражением костей. Впервые ПТГ был частично получен из бычьих ОЩЖ в 1923 г., а в 1925 г. J. Collip с успехом использовал данное вещество для лечения пациента с тетанией. Однако до 1959 г. не удавалось получить полностью очищенный гормон и описать его структуру, свойства и функции. И только в 1970 г. первичная структура ПТГ была описана Аурбахом [11]. Первое успешное удаление аденомы ОЩЖ у 38-летнего больного, страдавшего болезнью Реклингхаузена, выполнил в 1925 г. венский хирург Felix Mandl.

Значительный вклад в становление и развитие представлений о ППТ внесли отечественные исследователи: В.И. Корхов (1960), А.Л. Стуккея (1966), О.Л. Тиктинский (1972), Н.С. Коссинский (1973), О.В. Николаев и В.Н. Таркаева (1974), А.П. Калинина и соавт. (1992) и др. Они внесли неоценимый вклад в понимание многих теоретических вопросов ППТ, изучение патогенеза и клинической картины, диагностику и лечение данной патологии и, что особенно важно, познакомили с этим сложным для распознавания заболеванием широкий круг практических врачей различных специальностей.

В 60-х гг. прошлого века впервые был применен радиоиммунологический анализ для определения содержания ПТГ в крови, и его методика совершенствуется в настоящее время. До 70-х гг. XX в. ПГПТ рассматривали как редкое нарушение фосфорно-кальциевого обмена, сопровождающееся специфическими симптомами. Обязательным для данного заболевания считали поражение органов-мишеней – почек и костей.

Однако существенное изменение в представлениях эпидемиологии произошло в 1974 г., после введения определения уровня кальция крови в стандартное биохимическое исследование. Именно в этот период в практику были введены такие методы диагностики, как иммунометри-

ческое определение гормонов и биологически активных веществ, в том числе и ПТГ, витамина D, цАМФ и др., появились новые возможности исследования на клеточном, субклеточном, молекулярном и генетическом уровнях. В клиническую практику были введены новые методы лабораторной и инструментальной диагностики ГПТ, в том числе и скрининговые методы исследования больших групп населения на предмет ПГПТ. Все это позволило существенно дополнить представление о природе, частоте встречаемости, патогенезе, клинических формах ГПТ, выработать новые подходы к диагностике и лечению данного заболевания [3, 5, 10].

Эпидемиология

Современные представления о частоте ГПТ, который многие годы считался достаточно редким заболеванием, были получены при обследовании пациентов с гиперкальциемией, выявленной в результате определения содержания уровня ПТГ и кальция в крови, а также с гистологически подтвержденной гиперплазией или аденомой ОЩЖ в больших рандомизированных исследованиях.

В настоящее время нет сомнений в широком распространении ПГПТ – он занимает 3-е место среди эндокринопатий после сахарного диабета [12, 10] и заболеваний щитовидной железы [13, 10].

Однако разнообразие клинических форм заболевания, зачастую мягкое, бессимптомное течение болезни и отсутствие многоцентровых крупных международных исследований по единым, строго согласованным критериям приводят к широким колебаниям показателей эпидемиологических данных в разных странах и различных популяциях. По данным современных исследователей, распространенность ПГПТ в различных странах составляет от 0,5 до 34 на 1 тыс. жителей, заболеваемость – 0,4–18,8 случаев на 10 тыс. населения в год [12, 14, 15]. В среднем по популяции распространенность составляет около 1%, а среди лиц старше 55 лет – около 2%, при этом женщины страдают данным заболеванием в 2–3 раза чаще, чем мужчины (мужчины 1:2000, женщины постменопаузального периода 1:500). В США ежегодно регистрируется около 100 тыс. случаев ПГПТ, что составляет 15,4 на 100 тыс., а среди пожилых людей – 150 случаев на 100 тыс. человек. В Европе этот показатель выше и составляет в среднем 300 случаев на 100 тыс. человек [10, 16, 17]. По данным исследований, проведенных в 2008–2009 гг. в разных городах Российской Федерации, частота гиперкальциемии колебалась от 3 до 9%, что позволило авторам сделать вывод о том, что средняя частота гиперкальциемии составляет 5% [15].

Среди всего многообразия клинических форм ПГПТ обусловлен возникновением солитарной (одиночной) аденомы ОЩЖ – 80–85%, множественными аденомами – 4%, гиперплазией – 10%, раком ОЩЖ – около 1–5% [18].

Классификация

В настоящее время существуют различные вариации формирования классификации ПГПТ [2, 5, 10, 15]. Но все они включают в себя следующие рубрики: этиологические формы, морфологические формы, клинические формы и стадии и в отдельных случаях – осложнения заболевания. В зависимости от времени составления классификации они дополнялись

и совершенствовались. Так, к примеру, в классификации О.В. Николаева и В.Н. Таркаевой (1974 г.) внесены МЭН-синдромы I и II типа (синдром Вернера и синдром Сипла) как патогенетический фактор развития заболевания, в то время как в более поздних классификациях, к примеру Голохвастова, данные симптомы вынесены в самостоятельную группу наследственных этиологических факторов. Некоторые классификации дополнены более точными и детальными морфологическими аспектами заболевания (поражение солитарное, 2, 3 либо всех 4 ОЩЖ).

Наибольшее расхождение выявляется при классификации клинических форм течения заболевания. Так, некоторые авторы выделяют лишь 2 формы течения заболевания: бессимптомную и манифестную, в то время как наиболее распространенной является дополнение малосимптомной формой ПГПТ. Данное дополнение появилось лишь в конце 70-х гг. прошлого века, после того как в широкой практике появился биохимический анализ кальция крови пациентов и в более поздние сроки добавился и анализ на уровень ПТГ крови [5, 15]. Выявление бессимптомных или малосимптомных форм заболевания некоторые исследователи относят в группу «мягких» форм. Малосимптомные формы – клинические проявления неспецифических нарушений, к примеру психоэмоциональной сферы.

По природе поражения органов-мишеней выделяют следующие формы: костная (в том числе и остеопоротическая, фиброзно-кистозный остеит, «педжетоидная» форма), почечная, висцеральная, мышечная, нейропсихическая и смешанная. Ряд авторов включает также и редкие формы, такие как коричневая опухоль нижней челюсти, сердечно-сосудистая форма, метаболическая форма (гиперкальциемический синдром), лентовидная кератопатия.

По течению заболевания выделяют острое и хроническое развитие. Гиперкальциемический криз одни авторы относят к клиническим формам течения заболевания, а другие – к осложнениям хронически протекающего ПГПТ.

Этиология

В настоящее время общепризнано, что существует спорадический и наследственно обусловленный ПГПТ. Достоверная причина спорадического ГПТ пока не установлена, однако в исследованиях некоторых авторов [10] прослеживается прямая корреляция с воздействием таких внешних факторов, как техногенные катастрофы, радиотерапия, воздействием ионизирующего излучения, длительным приемом литиевых препаратов.

По данным ряда ретроспективных исследований, у пациентов от 30 до 40 лет риск развития аденомы ОЩЖ после облучения головы и шеи в дозах, превышающих 1200 рад, повышался более чем на 50%.

Независимо от источника излучения (рентгеновское, гамма-излучение или другие виды излучения, например при катастрофах), заболевание может проявляться в последующие 5–16 лет у лиц до 35 лет в 1% случаев, в более старшем возрасте – в 5%.

Данный тип заболевания встречается наиболее часто и составляет порядка 95% пациентов с ПГПТ. В большинстве наблюдений спорадического ПГПТ (77–88%) выявляется солитарная аденома ОЩЖ, в 3–5% слу-

чаев источником гиперкальциемии являются аденомы 2 и более ОЩЖ. При этом остальные ОЩЖ остаются неизменными. Их сохранение во время оперативного лечения не создает угрозы в позднем послеоперационном периоде. В последнее время предполагают, что нарушение физиологического действия витамина D также предрасполагает к развитию аденомы ОЩЖ [9, 15].

ПГПТ, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, сочетается с наследственными синдромами: МЭН 1, МЭН 2 и МЭН 2b, синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, семейной гипокальциурической гиперкальциемией.

Синдромы МЭН проявляются одновременным образованием опухолей (аденом, рака) и гиперпластических изменений в двух и более эндокринных органах (островковый аппарат поджелудочной железы, опухоли гипофиза, опухоли коры надпочечников, ЩЖ, яичников, феохромоцитомы, невромы слизистых оболочек, а также карциномы различных локализаций). В большинстве случаев они наследуются по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью пораженного гена. Согласно современным представлениям развитие аденомы ОЩЖ связано с 2 типами мутации: 1-й тип – мутация в митотическом контроле и 2-й тип – мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ кальцием. Исследованиями последних лет было доказано, что для этого типа заболевания характерны изменения в виде мутации, или утраты локуса, которые расположены в 11-й хромосоме при МЭН-1 и в 10-й хромосоме при МЭН-2.

Есть предположение, что в норме данный локус отвечает за регуляцию нормальной дифференцировки ткани ОЩЖ. На 11-й хромосоме была также установлена локализация гена, мутационное изменение которого приводит не только к развитию синдрома МЭН-1, но и играет важную роль в возникновении опухолевого изменения поджелудочной железы. Он получил название МЭН-1 туморосупрессорный ген.

В ряде других случаев под влиянием различных факторов (гипокальциемия, низкий уровень кальцитриола) возникает популяция быстропролифилирующих клеток ОЩЖ, что может вызвать гиперплазию или гиперпластическую аденому. В таких случаях развивается поликлональная аденома.

Для наследственного ПГПТ, связанного с МЭН, более характерным признаком является множественное, чаще гиперпластическое, поражение ОЩЖ. Даже те ОЩЖ, которые макроскопически имеют нормальный вид, следует рассматривать как потенциальные источники гиперпродукции ПТГ. У больных с МЭН чаще, нежели чем у пациентов при спорадическом ПГПТ, выявляются 5 ОЩЖ и более. Именно этими характеристиками и обусловлена наиболее высокая частота рецидивов ПГПТ при МЭН, что требует особого подхода к определению хирургической тактики у этих пациентов.

Определенная роль в мутации гена, кодирующего ПТГ, принадлежит специфическому PRAD1-гену, относящемуся к протоонкогенам и локализуемому на плече хромосомы 11q13, на которой также локализуется ген, кодирующий ПТГ-11p15. В последующем было доказано, что онкоген PRAD1 относится к циклинам-регуляторам клеточного цикла. Циклин А участвует в регуляции S-фазы, а циклин В – в регуляции G2-M-фазы кле-

точного цикла. Ген белка PRAD, или циклин D, избыточно экспрессируется в аденомах ОЩЖ [48, 49].

Также ряд авторов выделяет и наследственный ПГПТ, не связанный с МЭН, так называемый семейный изолированный ПГПТ. Это малоизученная и редкая патология, встречающаяся не чаще чем в 1% наблюдений ПГПТ. Основная ее особенность и отличие от врожденных МЭН-ассоциированных ПГПТ – это то, что она встречается в более зрелом возрасте. По опубликованным данным [50], она ассоциируется с риском развития рака ОЩЖ, нередко в сочетании с патологией ЩЖ, в том числе и с папиллярным раком. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования данного заболевания. При данном типе ПГПТ характеризуется множественными гиперпластическими поражениями ткани ОЩЖ.

Обобщая вышеуказанные факторы развития ПГПТ, возможно выделить 2 варианта морфологических изменений в ОЩЖ при ПГПТ:

- 1) изолированное поражение одной ОЩЖ в виде одиночной аденомы при отсутствии морфологических признаков опухолевого роста или гиперплазии остальных желез;
- 2) множественное поражение ОЩЖ в виде аденомы двух и более желез или их первичной гиперплазии [2, 15, 16, 27].

Патогенез

Большая часть патологических изменений при ПГПТ обусловлена гиперкальциемией. Основная масса кальция в организме человека сосредоточена в костной ткани. Единственный метод поступления его в организм – алиментарный. Со временем костная ткань – единственный надежный источник поддержания оптимальной концентрации ионизированного кальция в плазме крови, роль которого в метаболических процессах организма сложно недооценить. Ионизированный кальций играет ключевую роль в процессах мышечного сокращения, передачи нервного импульса, поддержании стабильности клеточных мембран, оплодотворения, гомеостаза, свертывания крови, функционировании ЖКТ. Кальций в виде кофактора воздействует на активацию ферментов и белков. Фосфат кальция и гидроксиапатит – основные структурные компоненты костной и зубной ткани. Кальций, связанный с фосфолипидами, нуклеиновыми кислотами и белками цитоплазмы клеток, необходим для устойчивости клеточных структур мягких тканей, а также в связи с его воздействием на характеристики плазматической и внутриклеточных мембран, он воздействует на процессы адгезии и стабильности хроматина.

У человека довольно сложная система гомеостаза кальция крови, которая зависит от функциональной активности почек, костей и кишечника и регулируется путем взаимодействия трех кальцийтропных гормонов – ПТГ, кальцитриола и кальцитонина.

ПТГ – одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 9425 дальтон, который состоит из 84 аминокислот. Его синтез осуществляется ОЩЖ. Биологическая активность ПТГ обеспечивается лишь начальной, так называемой аминотерминальной частью полипептидной цепочки, состоящей из первых 34 аминокислот. Именно данный фермент вступает во взаимодействие со специфическим рецептором ПТГ, который находится на мембране клеток-мишеней, так называемый кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensingreceptor) [10, 48].

Кальцитриол – образуется в организме в результате длинной цепочки метаболических превращений витамина D. Основная биологическая задача данного гормона состоит в регуляции процессов всасывания кальция в ЖКТ. Подобно ПТГ, он участвует в процессах резорбции кости, способствует дифференцировке клеток-предшественников в остеокласты, усиливает реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах. По мнению ряда авторов, кальцитриол увеличивает концентрацию ионизированного кальция в плазме крови, тем самым дополняя влияние ПТГ на обмен кальция [10, 39].

Кальцитонин – пептид, вырабатываемый парафолликулярными клетками ЩЖ. Роль природного кальцитонина в регуляции гомеостаза кальция до сих пор не вполне ясна. Так, парентеральное введение его препаратов приводит к снижению уровня кальция в плазме крови, замедляет процессы резорбции кости и оказывает положительное влияние на костеобразование, подавляя процесс распада коллагена, которые являются, по сути, антагонистами с ПТГ. Отсутствует какая-либо зависимость концентрации кальцитонина в крови от содержания внеклеточного кальция.

Увеличение ОЩЖ приводит к увеличению синтеза и выброса в кровь ПТГ. В настоящее время описана прямая корреляция между объемом паренхиматозной массы ОЩЖ и содержанием ПТГ в плазме крови [5, 27].

Избыток ПТГ в крови при ГПТ приводит к нарушению кальциевого гомеостаза, стимулируя выход кальция из клеток во внеклеточную жидкость [19], снижение внутриклеточного содержания кальция – к нарушению мышечного сокращения, проведению нервного импульса, свертываемости крови [1, 20].

Немаловажное значение в развитии ПГПТ и ВГПТ имеет уровень содержания витамина D в плазме крови. Так, по данным M.S. Rath и G. Resmini, выявляется прямая связь между низким уровнем витамина D и развитием ВГПТ и поражением костной системы [38, 39]. Имеются утверждения о взаимосвязи гиповитаминоза D и развития ПГПТ, однако достоверных данных об их корреляции на данный момент времени нет, а исследование патоморфологической взаимосвязи находится на стадии исследования [9, 40].

Наиболее интересными аспектами в патогенезе ГПТ являются процессы поражения органов-мишеней. Поражение костной системы связано с усилением эндоостальной [15] резорбции кости за счет активирования остеобластов. Данные процессы приводят к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо и дальнейшему усугублению гиперкальциемии [21]. В результате происходит потеря массы кости, что в свою очередь приводит к изменению микроархитектоники костной ткани и ее повышенной патологической ломкости [22]. Поражение почек при ГПТ проявляется в первую очередь канальцевым эффектом ПТГ [5]. К данным эффектам относится снижение реабсорбции фосфора в канальцах, повышение канальцевой реабсорбции кальция, угнетение реабсорбции натрия, воды, гидрокарбонатов [5, 23]. Данные процессы в условиях ГПТ приводят к усугублению метаболических процессов, возникающих на фоне развития поражения скелета, и способствуют развитию органических поражений почек в виде нефролитиаза и нефрокальциноза.

В ЖКТ под воздействием избыточной концентрации кальция усиливается продукция соляной кислоты и пепсина, что в свою очередь приводит к язвообразованию [24], а гиперкальциемия – к кальцификации тканей и сосудов ЖКТ [22].

Влияние гиперкальциемии на ЦНС проявляется в виде различных психических заболеваний с развитием состояния эйфории или депрессивных состояний [25].

По данным M. Procopio и G. Boretta, нарушение метаболизма глюкозы выявляется при всех видах ГПТ как первичного, так и вторичного, что в свою очередь способствует частому развитию СД 2-го типа у данных пациентов [26]. Также в литературе описана взаимосвязь между ГПТ и нарушением липидного спектра в дооперационном и послеоперационном периодах [27].

Клиника

Ранними клиническими проявлениями ГПТ в зависимости от преобладания формы заболевания могут быть нарушения костно-мышечного аппарата, функции почек, органов ЖКТ, нервно-психического состояния, метаболические нарушения, а также стоматологические поражения. В связи с неопределенностью жалоб и симптоматики в начальном периоде ГПТ у абсолютного большинства пациентов наблюдается неправильная и запоздалая диагностика [2].

В связи с неоднозначностью манифестирования заболевания нет и единой точки зрения в проявлении начальных симптомов заболевания. Так, по данным ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий», первыми признаками ГПТ являются костные повреждения [1], которые проявляются остеопорозом и остеоленией с развитием патологических переломов либо без таковых. По мнению других авторов, первые симптомы заболевания – мышечные боли, особенно в нижних конечностях, общая слабость, боли при ходьбе, изменение походки, приобретение «утиной» походки. Все эти симптомы связаны с гиперкальциемией, которая приводит к нарушению нервно-мышечной проводимости и мышечной гипотонии. Ряд авторов относит к ранним признакам заболевания жажду и полиурию со снижением относительной плотности мочи [2]. Однако данные симптомы – лишь признаки гиперкальциемии, и без дополнительных исследований скелета не могут являться условием определения почечной формы заболевания [5]. По данным ЭНЦ, костная форма проявления ГПТ встречается в 90% случаях [1], в то время как по данным Американской ассоциации эндокринологов и Американской ассоциации эндокринных хирургов она составляет 15–20% [28], что является близким показателем к данным Голохвастова в 27% [5]. В.В. Хворов (1940) выделяет 3 вида гиперпаратиреоидной остеодистрофии: остеопоротический, «педжетоидный» типы и фиброзно-кистозную (классическую) форму. Висцеральные нарушения при ГПТ развиваются в 65% случаев, при этом изолированно висцеральная форма наблюдается лишь в 7,5–9% случаев [1, 41]. Наиболее часто, особенно при длительном течении заболевания, встречается смешанная, костно-висцеральная форма (57,1%) [15]. Висцеральная форма с преимущественным поражением почек развивается более чем в 60% случаев ПГПТ [41]. В некоторых случаях уролитиаз может быть

единственным признаком ПГПТ [29]. Считается, что в 10–15% случаев рецидивирующий нефролитиаз – проявление ГПТ [1]. Симптомы поражения ЖКТ появляются более чем у трети пациентов. Наиболее частые проявления – язвенные дефекты желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатиты, панкреокальциноз и панкреокалькулез, калькулезный холецистит. Отмечено, что при развитии панкреатита на фоне ГПТ уровень ионизированного кальция плазмы крови снижается. Возможно, это связано с действием глюкагона, секреция которого при данной патологии резко возрастает [5]. По данным некоторых авторов, частота встречаемости язвенных дефектов ЖКТ – около 30%, при этом в половине случаев отмечается бессимптомное течение [24].

Кроме вышеописанных симптомов, при ГПТ в редких случаях возникают некроз кожи, что связано с избыточным отложением солей кальция, и ободковый кератит вследствие чрезмерного накопления солей кальция в капсуле роговицы глаза.

Диагностика

Проблема заболеваний ОЩЖ характеризуется не только скрытостью их клинического течения и проявлений, но и трудностями раннего выявления и достоверностью топической диагностики.

Диагностический поиск, как правило, начинается с проведения общеклинических и биохимических анализов. В абсолютном большинстве случаев обнаруживается повышение уровня кальция, его ионизированной фракции и ПТГ плазмы крови. В связи с резорбционным действием ПТГ на костную ткань также выявляется повышение уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина крови и остеопротина мочи, гипофосфатемия и непостоянство уровня выделения фосфора с мочой. Также некоторые авторы предлагают использовать определение уровня С-терминального тепептида коллагена 1-го типа, отражающего активность костной резорбции [21].

Влияние повышенного уровня ПТГ на костную ткань реализуется через систему цитокинов, в том числе через ФНО-альфа, интерлейкин-6. Также считается, что в данном процессе принимает участие и система остеопротогерин/RANKL, хотя степень ее участия до конца не ясна [15].

Особенная сложность встает перед клиницистом при бессимптомном варианте течения заболевания, когда уровень кальция плазмы крови находится в пределах нормы. В таких вариантах предлагается трехкратное определение ионизированного кальция крови и проведение функциональных проб с нагрузкой кортизоном, 5%-м раствором натрия хлорида, кальция глюконатом, глюкагоном. Однако в современной клинической практике наиболее часто встречается проба с использованием тиазидных диуретиков.

Рентгенологическое исследование скелета имеет важное, а порой и решающее значение при постановке диагноза. К рентгенологическим признакам поражения скелета при ГПТ относятся поля резорбции и фиброэпителиальной ткани, внутрикостные кисты, изменения по типу гигантоклеточных опухолей, субпериостальная и субхондральная резорбция, рассасывание замыкающей пластинки дистальных фаланг, перестройка структуры костей свода черепа по типу «соли с перцем», утолщение и разволокнение наружной замыкающей пластинки свода

черепе и ряд других. Отличительная особенность костных поражений при ГПТ – выраженные различия в поражении кортикальной и губчатой костной ткани. Однако рентгенологически остеопороз выявляется при потере костной массы на 20% и более [20, 30].

Важный метод диагностики – проведение денситометрии дистального отдела лучевой кости, так как эта область подвергается резорбционному действию ПТГ в первую очередь (81%) [5, 20, 22, 30].

Редкий признак ПГПТ – лентовидная кератопатия, выявляемая при помощи щелевой лампы.

Обязательным в диагностическом поиске является исследование строения функции почек при помощи УЗИ, а также исследования показателей скорости клубочковой фильтрации. По данным Braga и Eisner, обнаружение конкрементов размерами более 0,5 см на фоне повышенного уровня кальция крови даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики – показание к хирургическому лечению.

Для дифференциальной диагностики ПГПТ и ВГПТ используют пробу с тиазидными диуретиками.

По данным ряда авторов, исследование уровня витамина D в крови – важный показатель в диагностике ГПТ. Так, использование теста с альфакальцидолом позволяет провести верификацию ГПТ у пациентов с повышенным ПТГ при нормокальциемии и нормокальциурии. А нормокальциемический вариант ПГПТ обусловлен именно недостатком либо дефицитом витамина D [40].

Наиболее важным этапом диагностического поиска является топическая диагностика ОЩЖ в предоперационном периоде, которая включает в себя УЗИ ОЩЖ, сцинтиграфию с технетрилом, ангиографию ОЩЖ, а при необходимости – КТ и МРТ.

Критерий успешности проведенного оперативного лечения – точная топическая диагностика заболевания, которая основывается на использовании ультразвукового исследования, сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, мульти-спиральной компьютерной томографии с контрастированием и магнитно-резонансной томографии [42].

Использование ультразвукового сканирования ОЩЖ прогностически ценно в 72–89% случаев при солитарной аденоме [41].

Сцинтиграфия с технецием пертехнатом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ считается довольно эффективным методом топической диагностики, и, по данным ряда авторов, при аденоме ОЩЖ чувствительность данного метода составляет 90% [31].

Однако «золотым стандартом» топической диагностики патологии ОЩЖ является сочетание Технеций- $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -сцинтиграфии с УЗИ. Данные методы взаимно дополняют друг друга, а их чувствительность составляет, по мнению M.L. DeFeo и др., от 96 до 100% [32, 41].

МСКТ с контрастированием и МРТ позволяет выявить аденому ОЩЖ при ее размере 2–3 мм и получить отчетливую визуализацию шеи, упрощающую хирургическое вмешательство [33]. Чувствительность данного метода – 70–100% [41].

В настоящее время основным лабораторным методом дифференциальной диагностики патологических образований паращитовидных желез от других образований шеи является определение уровня ин-

тактного ПТГ в сыворотке крови [21, 43, 44] в дооперационном периоде и спустя 20 мин после выполнения паратиреоидэктомии. Результат исследования основывается на разнице показателей до и после удаления паращитовидной железы. Данный метод согласно K. Hallfeldt и G.L. Irvin позволяет в течение от 20 до 60 мин, в зависимости от методики, определить уровень ПТГ, что, в свою очередь, влияет на продолжительность и объем оперативного вмешательства [45, 46].

Достаточно перспективным в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии околощитовидной железы является метод определения уровня ПТГ в смыве с иглы при пункционной биопсии железы. Метод, описанный в 1983 г. J.L. Doppman, применялся для топической диагностики паращитовидных желез и обладает достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью [43, 47].

Также в настоящее время предложен метод интраоперационного исследования уровня ПТГ в смыве с иглы. Доказана прямая связь между уровнем ПТГ и природой изменения железы. Данный метод основывается на измерении уровня ПТГ, благодаря чему возможно провести дифференциальную диагностику между аденомой и гиперплазией железы. Чувствительность данного метода составляет 96% [51].

Лечение

Все методы лечения, как хирургические, так и медикаментозные, преследуют две основные цели: нормализацию либо снижение уровня ПТГ и кальция крови и ликвидацию прогрессирования костно-висцеральных нарушений гиперпаратиреоза.

Выделяют 3 типа лечения ГПТ: немедикаментозное, медикаментозное и хирургическое.

Немедикаментозное лечение назначается пациентам с легкой гиперкальциемией, нормальной либо слегка сниженной массой костей, невыраженной клинической симптоматикой [34]. При этом пациентам рекомендуется увеличить прием жидкости, ограничить прием натрия, белка и кальция.

При мягких формах ГПТ, а также у пациентов более старшего возраста при отсутствии ремиссии в послеоперационном периоде, а также при манифестном ГПТ, но при противопоказании к оперативному лечению либо отказе пациента от таковой применяют консервативную тактику ведения. С целью предотвращения прогрессирования остеопороза все чаще назначают бисфосфонаты (памидроновую кислоту, ризедронат, алендронат). Однако применение данных препаратов не снижает уровень кальция и ПТГ крови [1, 10].

В последнее время появился новый класс препаратов – кальциметики, которые существенно снижают уровень ПТГ крови за счет увеличения чувствительности кальций-чувствительных рецепторов ОЩЖ. Данный метод эффективен в 73% случаев [22].

Единственный радикальный метод лечения ГПТ – хирургическое удаление гиперфункционирующей ткани ОЩЖ.

По данным Консенсуса национального института США (National Institute of Health – NIH) 2008 г., по диагностике и ведению пациентов с ГПТ абсолютными показаниями к оперативному вмешательству является наличие у пациента одного или нескольких из следующих призна-

нов: возраст менее 50 лет; невозможность длительного наблюдения под контролем врача; превышение уровня общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы; снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин; наличие висцеральных проявлений ПГПТ, таких как нефролитиаз, нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; снижение минеральной плотности кортикальных костей более чем на 2,5 SD по Т-критерию [35].

Эффективность хирургического лечения составляет 95–98% [22].

В современной эндокринной хирургии до сих пор нет единого мнения относительно единых подходов к оперативному лечению патологии ОЩЖ.

На данный момент применяются различные виды оперативных вмешательств. Наиболее широко используется классический поперечный доступ к щитовидной железе по Кохеру. К достоинствам данного метода можно отнести возможность широкой ревизии при подозрении на изменения в нескольких ОЩЖ, а также возможность расширения операции при одномоментном оперативном вмешательстве на ЩЖ.

Недостатки: необходимость мобилизации ЩЖ, высокая косметическая травматизация, а также долгий реабилитационный период. Однако данный способ лечения – метод выбора у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на шее.

В настоящее время все большее внимание отводится операциям из мини-доступа либо с использованием эндоскопических и видеоассистированных методик. При этом боковой мини-доступ считается одним из наиболее эффективных, что доказанно снижает время оперативного вмешательства [36].

Применение мини-инвазивных методов не столько косметологически выгодно (доступ около 2,5–3,0 см), сколько менее травматично. Снижается интраоперационная травма тканей, а у врача появляется прямой доступ к ОЩЖ [5]. Также при данном виде оперативного вмешательства возможно применение местного анестезиологического пособия. По данным Jessica Rose и Marlon A. Guerrero, данный вид анестезии применяется достаточно редко. В настоящее время встречаются лишь единичные данные использования местного обезболивания при паратиреоидэктомии [41, 36]. Основное требование к проведению операции из мини-доступа – точность топической предоперационной диагностики с целью точной визуализации патологически измененной ПЩЖ.

Все большее распространение получают малоинвазивные вмешательства под контролем УЗИ. К ним относятся инъекции кальцитриола, чрескожное введение склерозантов в ткань гиперплазированной ОЩЖ, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, криотерапия и радиочастотная абляция. Под воздействием данных методов происходит деструкция ткани ОЩЖ. Эктопия, а также особенности кровоснабжения ОЩЖ определяют выбор метода у каждого конкретного пациента.

Интерстициальная лазерная фотокоагуляция применяется для лечения гиперплазированных и аденоматозных ОЩЖ с тканевым компонентом. Однако однозначных данных, позволяющих широко применять данный метод, нет [37]. К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относятся повреждение возвратного гортанного нерва, транзиторная, или стойкая гипокальциемия, гипомagnesемия, синдром «голодных костей». При этом частота осложнений и смерт-

16. Ning Yu., Peter T. Donnan, Michael J. Murphy, Graham P. Leese. (2007) Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside. Scotland, UK. *Clinical endocrinology*, vol. 71, pp. 485–493.
17. Wermers R., Khosla S., Atkinson E. (2006) Incidence of primary hyperparathyroidism in rochester, minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 21, pp. 171–179.
18. OFP hyperparathyroidism (2005) The American association of clinical endocrinologists and the American association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice*, vol. 11, no 1.
19. LejkokDzh F. (2000) *Osnovy'e'ndokrinologii* [Fundamentals of endocrinology] Moskow: Medicina. (in Russian).
20. Kotova I., Kalinin A. (2003) Sovremennye metody diagnostiki pervichnogo giperparatireoza [Modern methods of diagnosis of primary hyperparathyroidism]. *Problems of Endocrinology*, vol. 6, pp. 46–49.
21. Kaji H., Nomural N., Yamauchi M., Chihara K., Sugimoto T. (2006) The usefulness of bone metabolic indices for the Prediction of changes in Bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Hormmetabres*, vol. 38 (6) pp. 87–92.
22. Bart L., Clarke M.D. (2000) Primary Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism. *Hospital physician*, vol. 2, no 1, pp. 2–12.
23. Kushner D. (2006) Calcium and the kidney. *The American Journal of clinical Nutrition*, vol. 4.
24. Dedov I., Mel'nichenko G., Andreeva E. (2006) *Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij e'ndokrinoj sistemy i narushenij obmena veshhestv* [Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders]. Moskow: Litera. (in Russian).
25. Grechanyj S., Nekrasov M., Minakov A. (2013) Sluchaj giperparatireoza u bol'noj s e'ndogennym psihicheskim zabolevaniem [The case of hyperparathyroidism in patients with endogenous mental illness]. *Social and Clinical Psychiatry*, vol. 23, pp. 84–88.
26. Procopio M., Boretta G. (2003) Derangement of glucose metabolism in Hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 26 (1), pp. 1136–1142.
27. Romanchishen A.F., Matveev Z.S. (2006) Klinicheskie proyavleniya giperparatireoza i razmery opuholej okoloshhitovidnyh zhelez [Clinical manifestations of hyperparathyroidism and parathyroid tumors sizes]. *Journal of surgery*, vol. 2, pp. 37–40.
28. (2005) The American association of clinical endocrinologists and the American association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice*, vol. 11, no 1.
29. Alaev D., Kotova I. (2013) Nefrolitiaz pri pervichnom giperparatireoze [Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism]. *Almanac of clinical medicine*, vol. 28, pp. 58–60.
30. Pronin V., Arhipova A., Pasha S., Kornev A., Chilingaridi K. (2007) Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya bol'nyh s pervichnym giperparatireozom [Modern diagnostics and treatment opportunities of patients with primary hyperparathyroidism]. *Clinician*, vol. 5, pp. 39–45.
31. Iglesias P., Diez J. (2009) Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 85.
32. De Feo M.L., Colagrande S., Biagini C. (2000) Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology*, vol. 214, pp. 393–402.
33. Kuznecov N., Kim I., Kuznecov S. (2012) Metody topicheskoj diagnostiki pripervichnom giperparatireoze. Sravnitel'naya harakteristika [Methods of topical diagnosis in primary hyperparathyroidism. Comparative characteristics]. *Endocrine Surgery*, vol. 2, pp. 4–11.
34. US Department of Health and Human Services (1990). Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Indications for surgical treatment. *NIH consensus statement*, vol. 8 (7), pp. 1–18.
35. (2005) Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *Enocrine practice*, vol. 11, pp. 49–54.

36. Slepcev I., Chernikov R., Bubnov A., Chinchuk I. (2012) Maloinvazivnye operacii v lechenii pervichnogo giperparatireoza [Minimally invasive surgery in the treatment of primary hyperparathyroidism]. *Endocrine Surgery*, vol. 4, pp. 24–33.
37. Pamputis C.N., Patrunov Yu. N., Sshhkshhlova A.G. (2010) Pervye rezul'taty ispol'zovaniya lazernoj destrukcii adenomy okoloshhitovidnoj zhelezy pri pervichnom giperparatireoze [The first results of the laser usage for destruction of parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism]. *Vestnik YuUrGU*, vol. 24, pp. 61–63.
38. Rathi M.S., Gonzalez S., Wright D., Ellis N.R., Peacey S.R. (2014) Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2014. (unpublished).
39. Resmini G., Tarantino U., Iolascon G. (2013) Vitamin D: role and opportunity to prescribe. *Aging Clinical and Experimental Research*, vol. 25, pp. 125–127.
40. Shriiram V., Mahadevan S., Anitharani M., Sathiyasekaran B. (2014) National health programs in the field of endocrinology and metabolism – Miles to go. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 18, pp. 7–12.
41. Jessica Rose, Marlon A. (2012) Management of Primary Hyperparathyroidism. Thyroid and Parathyroid Diseases–New Insights into Some Old and Some New Issues. *Guerrero Department of Surgery*, pp. 203–220.
42. Hindie E., Ugur O., Fuster D. (2009) Parathyroid Task Group of the EANM. EANM parathyroid guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 36, pp. 1201–1216.
43. Kim I., Kuznecov N., Kuznecov S. (2014). Issledovanie paratgormona iz smyva pri punkcionnoj biopsii okoloshhitovidnyh zhelez kak metod topicheskoj diagnostiki pripervichnom giperparatireoze [The study of PTH in the flushing needle biopsy of parathyroid glands as a method of topical diagnosis in primary hyperparathyroidism]. *Endocrine Surgery*, vol. 2, pp. 14–19.
44. Irvin G.L., Deriso G.T. (1994) A new practical intraoperative parathyroid hormone assay. *The American Journal of Surgery*, vol. 168, pp. 466–468.
45. Carneiro D., Irvin G. (2000). Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery*, vol. 128. pp 925–929.
46. Hallfeldt K., Trupka A., Gallwas J. (2002) Intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone during surgery for primary hyperparathyroidism. *ZentralblChir*, vol. 127, pp. 448–452.
47. Kuznecov N., Kim I., Kuznecov S. (2011). Intraoperacionnoe opredelenie paratgormona v strategii hirurgicheskogo lecheniya pervichnogo giperparatireoza [Intraoperative PTH determination in the strategy of surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. *Endocrine Surgery*, no 2, pp. 18–25.
48. Ckripnikova I., Kosmatova O., Organov R. (2011) Innovacionnye metody lecheniya osteoporoza: inhibitory RANKL [Innovative methods for the treatment of osteoporosis: RANKL inhibitors]. *Preserving medicine*, vol. 2, pp. 23–30.
49. Morozov Yu. (2014) Markyory metabolizma kostnoj tkani [Markers of bone tissue metabolism]. *Manual of the CDL head*, vol. 1, pp. 36–40.
50. Agarwal S., Kester M., Debelenko L. (1997) Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Human Molecular Genetics*, vol. 7, pp. 1169–1175.
51. Velichko A., Grosheva O., Dundarov Z., Zyblev S., PohoZHaj V. (2015) Intraoperacionnaya diferencial'naya diagnostika patologii parashhitovidnoj zhelezy [Intraoperative differential diagnosis of the parathyroid gland diseases]. *Surgery. Eastern Europe*, vol. 1 (13), pp. 36–42.

Поступила в редакцию 29.05.2015
Контакты: velichkoav@rambler.ru

Received 29.05.2015
Contacts: velichkoav@rambler.ru