



Министерство здравоохранения РФ  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Самарский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

**И.В. Макаров**

# **ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ИНТЕРНОВ, КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ,  
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ,  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ  
И ХИРУРГОВ

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
**ОФОРТ**

Самара 2014

УДК 616.447-008.6:378(075.8)

ББК 54.5

M15

*Утверждено Центральным координационно-методическим советом  
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (протокол №4 от 19.02.2014)*

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **А.Ф. Вербовой**;

заведующий кафедрой и клиникой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по хирургии министерства здравоохранения Самарской области, доктор медицинских наук, профессор **Е.А. Корымасов**

**Макаров И.В.**

M15 Гиперпаратиреоз: Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов / И.В. Макаров. – Самара : ГБОУ ВПО СамГМУ : ООО «Офорт», 2014. – 132 с.

ISBN

В пособии сконцентрированы основные данные по регуляции кальциевого обмена, анатомии, морфологии околощитовидных желез, с современных позиций освещены вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии и клиники гиперпаратиреоза. В доступной форме изложены основные принципы и методы лабораторной и инструментальной диагностики. Освещены вопросы хирургического лечения больных с гиперпаратиреозом, в том числе и малоинвазивные методики, с определением показаний, противопоказаний, предоперационной подготовки, оперативной техники и возможных осложнений.

Составлено для врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей, хирургов и эндокринологов с целью дополнения к учебно-методической литературе и систематизации современных данных по теме «Заболевания околощитовидных желез».

УДК 616.447-008.6:378(075.8)

ББК 54.5

ISBN

© Макаров И.В., 2014

© ГБОУ ВПО СамГМУ, 2014

© Оформление. ООО «Офорт», 2014

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	7
2 ЭМБРИОЛОГИЯ, АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	14
3 РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ФИЗИОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ .....	22
3.1.1 Паратгормон.....	24
3.1.2 Витамин D3 .....	27
4 ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ .....	30
5 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	37
6 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА .....	44
7 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА .....	55
8 ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ .....	65
9 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ .....	77
9.4.1 Основные этапы стандартной открытой операции.....	87
10 НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ И ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	111
11 ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	123
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Гиперпаратиреоз и, особенно, первичный гиперпаратиреоз является одной из актуальных проблем современной медицины. Последствия данного заболевания касаются врачей многих специальностей и профиля. В то же время, это одна из самых «загадочных» болезней, так как многие медицинские работники не знают или не помнят о ней, или знания о ней отрывочны и скудны. При этом врачи (урологи, травматологи-ортопеды, терапевты, эндокринологи, хирурги и др.) часто сталкиваются с клиническими проявлениями запущенного заболевания, лечат не причину, а его последствия, что приводит к неблагоприятным, а иногда и к летальным исходам. При этом первичный гиперпаратиреоз служит одним из распространенных заболеваний эндокринной системы, которое называют третьей эндокринологической эпидемией после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, однако на практике является случайно обнаруживаемой или даже казуистической. Если в США и в странах Европы ежегодно выявляют до ста тысяч больных первичным гиперпаратиреозом, то почему в России и в Самаре, в частности, нет должной диагностики, у каких специалистов наблюдаются данные пациенты, от каких заболеваний лечатся?

Кроме того, к сожалению сотни больных ХПН нуждаются в проведении гемодиализа, а, как известно, одним из его исходов служит сначала вторичный, а потом и третичный гиперпаратиреоз. И первичный, и третичный гиперпаратиреоз нуждаются в итоге в хирургическом лечении.

Распространенность заболеваний околощитовидных желез в течение последних десятилетий растет и это связано, в первую очередь, с улучшением лабораторной и топической диагностики и выявляемостью данной патологии, которая всегда существовала, но практически очень редко верифицировалась. Именно поэтому основная задача данного пособия – напомнить медицинской общественности и, особенно врачам-эндокринологам, хирургам, урологам, травматологам-ортопедам, гастроэнтерологам, да и терапевтам, о данной патологии.

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз – эндокринное нарушение, характеризующееся избыточным синтезом и секрецией гормона околощитовидных желез (паратгормон). **Паратгормон** является наиболее сильным из трех основных гормонов (гормон щитовидной железы **кальцитонин** и активная форма витамина D **1,25(ОН)<sub>2</sub>-витамин D<sub>3</sub>**, называемый также гормоном D), участвующих в регуляции уровня внеклеточного кальция.

**Первичный гиперпаратиреоз** – эндокринное заболевание, изначально вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких околощитовидных желез, приводящее к нерегулируемой гиперсекреции паратгормона, гиперкальциемии и ряду патологических изменений в органах-мишенях, прежде всего костях и почках.

Выделяют также **вторичный и третичный гиперпаратиреоз** – заболевания, которые отражают цепь поначалу компенсаторных, а затем патологических процессов, развивающихся в ответ на снижение уровня кальция в крови и сопровождающихся гиперплазией околощитовидных желез (*вторичный гиперпаратиреоз*) и в итоге – их аденоматозной трансформацией и автономизацией (*третичный гиперпаратиреоз*).

Первичный гиперпаратиреоз в развитых странах рассматривается как третья эндокринная эпидемия, наряду с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы, имеющими огромное социальное значение в результате распространенности и пагубных последствий для здоровья и жизни пациентов. С начала 70-х годов XX века эта патология перестала считаться редкой благодаря внедрению систематического лабораторного скрининга с применением автоматических анализаторов уровня кальция крови. Будучи преобладающей причиной гиперкальциемии, первичный гиперпаратиреоз стал выявляться с частотой 1-2 случая на 1000 населения.

Длительный скрытый характер развития болезни, отсутствие патогно-моничных симптомов вплоть до развития тяжелой остеодистрофии с разрушением скелета, несовершенство лабораторных

методик, малый клинический опыт врачей в данной сфере привели к тому, что в нашей стране первичный гиперпаратиреоз продолжает считаться редкой патологией.

Удаление патологических околощитовидных желез является единственным видом лечения данного заболевания. Однако кажущаяся простота выполнения операции, отсутствие специфических навыков в хирургии щитовидной и околощитовидных желез, знаний в топографии, патоморфологии и эмбриологии, в патогенезе заболевания могут привести к трагическим ошибкам, тяжелым осложнениям, прежде всего, травмам гортанных нервов, неэффективным первичным операциям, безуспешным повторным попыткам, рецидивам и персистенции болезни.

Предлагаемое учебное пособие – это стремление «познакомить» врачей с данной патологией, разъяснить ее актуальность, ответить на ряд важных вопросов, повысить настороженность в проведении ранней диагностики и предупредить возможные ошибки в диагностике и выборе лечения.

---

# 1 ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

---

История исследования анатомии, физиологии околощитовидных желез, их заболеваний и лечения носит удивительно драматический характер, полный ошибок, исканий, разочарований, заблуждений, самоотверженных усилий ученых-естествоиспытателей, искалеченных судеб, а иногда и утраченных жизней, как пациентов, так и врачей.

Наверное, не имеет смысла искать подтверждение существования болезни в древних источниках или обращаться за первым описанием болезни к Гиппократу. Ясно одно – данная болезнь была свойственна человеку во все времена. Так, археологические раскопки, проведенные в начале XX века в Северной Америке, позволили обнаружить Н. Denninger в 1931 году характерные для первичного гиперпаратиреоза патологические изменения костей скелета у доисторического представителя американских индейцев (Denninger H., 1967). Сохранившиеся описания патологических изменений костей, которые можно трактовать как проявления первичного гиперпаратиреоза, встречаются с 1705 года (Courtial J.), в XIX веке такие клинические описания становятся более детальными и частыми. Однако вплоть до начала XX века попытки объяснить клинические синдромы, связанные с первичным гиперпаратиреозом, носили интуитивный характер и не имели научного обоснования и подтверждения.

Уместным будет вспомнить, что околощитовидная железа (железы) является последним из открытых важных органов человека. Предтечей этого открытия послужила историческая работа английского аристократа Ричарда Оуэна, одного из наиболее выдающихся ученых Викторианской Англии, завоевавшего «титул» нарушителя спокойствия и «плохого мальчика» в ученом мире того времени, прославившегося изучением сравнительной анатомии



Сэр Ричард Оуэн  
1804-1892

ископаемых млекопитающих, анатомией динозавров, сравнительной анатомией обезьян и человека, отрицавшего до последних дней эволюционную теорию своего ученика и конкурента Чарльза Дарвина, пережившего последнего на 10 лет и в сорок лет получившего королевский рыцарский титул.

Ричард Оуэн (Richard Owen, 1804-1892), уже в 23 года занимавший должность помощника куратора Гунтериановской анатомической коллекции Королевского Колледжа Хирургов Англии (Royal College of Surgeons), будучи в 1849 году хранителем музея и профессором колледжа, принял предложение от Лондонского зоопарка исследовать тело умершего большого индийского носорога, прожившего в зоологическом саду 15 лет. Оуэн воспринял предложение как большую честь и редкую возможность. Секционные исследования двухтонного тела носорога проводились прямо в резиденции хранителя музея (!) и продолжались всю зиму 1849-1850 гг. к ужасу окружающих. Они сопровождались кошмарными процессами гниения и разложения трупа животного. Окончательный отчет об исследованиях анатомии умершего носорога был опубликован лишь в 1862 году, оставаясь затем незамеченным в течение нескольких лет (Modarai B. et al., 2004). В нем впервые в строении млекопитающих был описан небольшой железистый орган желтовато-коричневатого цвета, тесно примыкавший и погруженный в ткань верхнего полюса щитовидной железы. Весь препарат гортани, трахеи и щитовидной железы размерами 30x14x 8 см с необычным новым железистым образованием и доселе хранится в музее Колледжа в качестве наглядного примера впервые обнаруженной околощитовидной железы.

Интересно, что Ричард Оуэн описал также и причину смерти носорога. Ей оказались перелом ребра и травма легкого его отломками. Таким образом, не исключено, что носорог стал жертвой наличия у него первичного гиперпаратиреоза. Не случайно символом ассоциации эндокринных хирургов Франции сейчас является сим-

волицеский носорог, держащий в одной руке скальпель, а на ладони другой – аденому околощитовидной железы (рис. 1).

В то же время первое подробное анатомическое описание околощитовидных желез человека, равно как и сам термин «околощитовидная железа», по праву принадлежат шведскому ученому Ивару Сандстрему – Ivar Viktor Sandstrom (1852-1889).

Будучи студентом медицинского факультета университета г. Упсала (Uppsala, Sweden), он привлекался к работе регистратора кафедры анатомии и натолкнулся на околощитовидные железы, препарировав шею собаки. В дальнейшем он идентифицировал эти железы у котиков, кроликов, быков, лошадей. Первая же попытка обнаружить данные образования у человека увенчалась успехом, а на последующих 50 трупах были детально описаны размер, типичное расположение и его варианты, кровоснабжение желез. Последние получили название *glandulae parathyreoidea*, сохранившееся неизменным до сих пор. Сандстрем не был знаком с публикациями Оуэна, он сформулировал свои открытия в научном труде, который оказался отвергнут авторитетным немецким журналом из-за большого объема рукописи и пролежал в редакции несколько лет. Ивар Сандстрем не дождался публикации своего открытия в одном из шведских журналов — он покончил собой в возрасте 37 лет, страдая наследственным психическим расстройством (Modarai B. et al., 2004; Levine M.A., 2005).

Открытие Сандстрема не находило своей оценки вплоть до 1890 г., когда

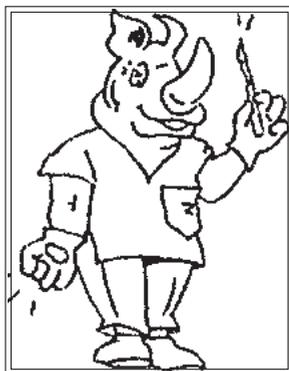


Рисунок 1 –  
Символический логотип  
Ассоциации  
эндокринных  
хирургов Франции –  
носорог и аденома  
околощитовидной  
железы



Ивар Виктор Сандстрем  
(1852-1889)

французский физиолог Евген Глей – Eugene Gley (1857-1930), преемник Браун-Секара в *College de France* не наткнулся на очерки работ Сандстрема в немецком ежегоднике и не заинтересовался функцией новых желез. Его работы заложили основы понимания функции открытого эндокринного органа. Глей доказал, что при удалении щитовидной железы у собак тетания развивается только в результате одновременного удаления околощитовидных желез. К этому периоду уже существовали описания случаев судорожного сокращения мышц после удаления щитовидной железы у человека: Волфлер, первый ассистент Бильбота, отмечал появление тетании после тиреоидэктомии, однако связывал ее с гиперемией мозга. Последующие работы подтвердили правильность предположений Глея: было показано, что судороги эффективно предупреждаются или устраняются введением экстракта около щитовидных желез или пересадкой последних. Однако до понимания центральной роли околощитовидных желез в регуляции гомеостаза кальция еще было далеко (*The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts* (Ed. Bilezikian J.P.), 1994).

Параллельно шло накопление данных о клинических проявлениях первичного гиперпаратиреоза, развитие представлений о связи патологии костной системы и околощитовидных желез. Наиболее систематизированные сведения о характерном симптомокомплексе паратиреоидного поражения костей представил профессор патологии Страсбургского университета Фредерик Даниель фон Реклингхаузен (1833-1910), который описал семь пациентов с тяжелым остеолитическим поражением длинных трубчатых костей, их деформацией, спонтанными переломами, развитием фиброзно-кистозного остейта и бурых опухолей. Данный синдром получил имя автора — *osteitis fibrosa cystica of von Recklinghausen* — и надолго закрепился в клинической практике, хотя и не выявил патогенетическую связь между поражением костей и патологией околощитовидных желез (Levine M.A., 2005).

Только в 1906 году австрийский патолог Эрдгейм (Jacob Erdbeim) предположил, что околощитовидные железы участвуют в кальциевом обмене, а патология костной системы связана с паратиреоидной гиперплазией. В серии работ Эрдгейм показал нарушение кальцификации зубов у паратиреоидэктомированных крыс и увеличение околощитовидных желез у пациентов, умерших с явле-

ниями остеомалации и фиброзно-кистозного остеоита. Эти данные послужили основой для длительного заблуждения – ошибочной трактовки причинно-следственных отношений между изменением скелета и гиперплазией околощитовидных желез. Патологические изменения в околощитовидных железах (их увеличение) стали трактоваться как компенсаторные (в ответ на патологию костной системы), а адекватным способом лечения были признаны подсадки околощитовидных желез или введение их экстракта. Авторитет Эрдгейма был настолько высок, что даже аргументированное мнение его соотечественника – профессора Шлягенхофера (Freidrich Schlagenhauer) из Вены, предположившего в 1915 году, что первичным звеном в кистозно-фиброзном остеоите является патологическое увеличение одной или нескольких околощитовидных желез (он обнаружил у нескольких умерших с тяжелой остеодистрофией увеличение только одной околощитовидной железы), было отвергнуто. Предложение удалять хирургически увеличенную околощитовидную железу для лечения остеомалации и разрушения скелета осталось невостребованным еще десять лет. Больных по-прежнему лечили вытяжками из околощитовидных желез, считая их недостаточность патогенетической основой болезни Реклингаузена (Randolph G.W., 2003; Levine M.A., 2005).

Такой практики не миновал и первый в мире пациент, которому была проведена успешная операция по удалению паратиреоидной аденомы австрийским хирургом Мандлем – Felix Mandl (1892-1957) из университетской хирургической клиники Вены (Mandl F., 1926). Феликс Мандль, первоначально трактуя состояние пациента с тяжелыми проявлениями болезни Реклингаузена, как гипопаратиреоидное, лечил его подсадками околощитовидных желез животных и даже четырьмя железами умершего от несчастного случая человека. После безуспешности проведения такой терапии была предпринята отчаянная попытка диаметрально противоположного по сути лечения – удаление увеличенной околощитовидной железы. Эту операцию провели 30 июля 1925 года. Под местным обезболиванием удалили желтовато-коричневатую опухоль размером 25x12x15 мм, имеющую форму миндального ореха и расположенную позади нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Пациент, к удивлению врачей, демонстрировал очень быстрое улучшение состояния с

нормализацией уровня кальция в крови и моче, восстановлением возможности самостоятельно ходить уже через несколько дней. Он чувствовал себя хорошо в течение последующих шести лет, пока не развился рецидив болезни с гиперкальциемией и камнеобразованием в почке. Феликс Мандль повторно оперировал пациента, но не обнаружил патологической ОЩЖ. Улучшения не наступило, и больной умер в феврале 1936 года.

Так было положено начало сознательному хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза (сам термин появился с подачи американского ученого Henry Dixon из Сент-Луиса, штат Миссури) путем удаления пораженной ОЩЖ. Операции стали выполняться в США, Европе, СССР, однако болезнь продолжала считаться редкой, в связи с чем хирургический опыт накапливался очень медленно.

Следующей важной страницей изучения данной патологии было открытие возможности радиоиммунного определения паратгормона американскими учеными Solomon Berson и Rosalyn Yalow в 1963 году (Berson S.A., 1963). Розалин Сасмен Ялоу – американский биофизик. Впоследствии она получила Нобелевскую премию по медицине (в 1977 году) «За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов». В 80-х годах прошлого века была расшифрована полностью последовательность аминокислот в молекуле паратгормона, клонированы его ген и ген его рецептора, что послужило толчком к более точному пониманию заболевания. Последним важным открытием в данной сфере было обнаружение и клонирование в 1993 г. кальциевого рецептора, позволившее объяснить многие вопросы регуляции паратиреоидной функции.

Настоящая революция в понимании масштабов распространения болезни произошла в 70-е годы XX столетия сначала в США, а затем в Западной Европе, когда с внедрением в медицинскую практику стандартного обследования всех амбулаторных и стационарных пациентов с помощью автоматических биохимических анализаторов крови (одними из основных параметров были концентрации кальция и фосфора в крови) было обнаружено много новых больных гиперкальциемией, у большинства из которых определялось при дообследовании также и повышение уровня паратгормона. Болезнь перешла из категории редких в число распространенных (с частотой выявления 1 : 500 – 1 : 1000). Веду-

щие клиники быстро накопили опыт лечения сотен и тысяч больных, а интерес к проблеме быстро возрос и не ослабевает уже 50 лет (Tibblin S.A. et al., 1982).

К сожалению, консерватизм привычного медицинского мышления приводит к полному игнорированию мирового опыта в изучении околощитовидных желез. И хотя институтские учебники содержат в себе общие данные о первичном гиперпаратиреозе, молодые врачи разного профиля быстро забывают о существовании болезни, не видя реальных клинических примеров. Отечественные эндокринологи по-прежнему склонны считать гиперпаратиреоз редкой формой эндокринной патологии, а эндокринные хирурги (или хирурги, оперирующие на щитовидной железе) не нацелены на дооперационный скрининг гиперпаратиреоза у пациентов и поиск околощитовидных желез во время проведения тиреоидных операций.

Такая ситуация, очевидно, требует значительных коллективных усилий по ее исправлению, чему и посвящено данное учебное пособие.

---

## 2 ЭМБРИОЛОГИЯ, АНАТОМИЯ И МОРФОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

---

Закладка околощитовидных желез и их дальнейшая миграция у плода человека находится в тесной связи с закладкой зачатков щитовидной железы и тимуса, что объясняет впоследствии их топографическую и анатомическую взаимосвязь у взрослого человека и требует совместного рассмотрения.

Происхождение околощитовидных желез берет свое начало из энтодермы третьего и четвертого жаберных карманов (выпячивания примитивной глотки) на 5-й – 6-й неделях развития эмбриона. Нижние околощитовидные железы образуются из дорзальной части третьих жаберных карманов (из вентральной части этих выпячиваний энтодермы вырастает тимус), поэтому их назвали РIII, или тимические околощитовидные железы (Henry J.F., 2003).

Верхние околощитовидные железы, происходящие из дорзальной части четвертых жаберных карманов, обозначают РIV и называют тиреоидными околощитовидными железами, так как они следуют вместе с боковым зачатком щитовидной железы. Срединное выпячивание дна примитивной глотки восьмимиллиметрового эмбриона дает начало основной (центральной) части щитовидной железы. Из слияния четвертого и пятого жаберных карманов берут свое начало парные образования – ультимобрахиальные тельца, из которых впоследствии образуются боковые зачатки щитовидной железы, привносящие в нее С-клетки, продуцирующие кальцитонин (рис. 2.1, 2.2).

Все эти образования не только быстро трансформируются, но и мигрируют, объясняя наблюдаемые клиницистами феномены эктопического или ненормального взаиморасположения органов шеи. Так, начиная с длины эмбриона 13-14-мм, происходит миграция РIII желез вместе с тимусом и РIV желез вместе с ультимобрахиальными тельцами в каудальном направлении (рис.3).

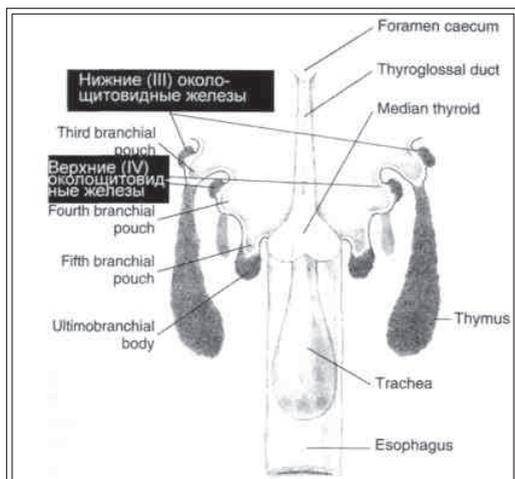


Рисунок 2.1 – Схематическое изображение примитивной глотки с участками закладки околощитовидных желез, щитовидной железы, тимуса у эмбриона размером 8-10 мм (Цит. по: Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia:Elsevier Science (USA), 2003 с разрешения автора)

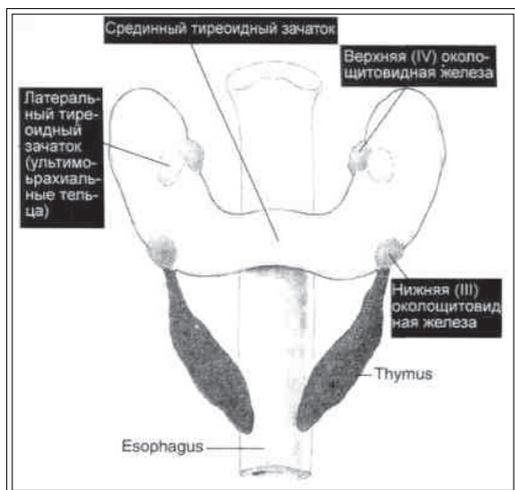


Рисунок 2.1 – Схематическое изображение локализации околощитовидных желез, щитовидной железы (и ее боковых зачатков), тимуса у эмбриона размером 13-14 мм (Цит. по: Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia:Elsevier Science (USA), 2003 с разрешения автора)

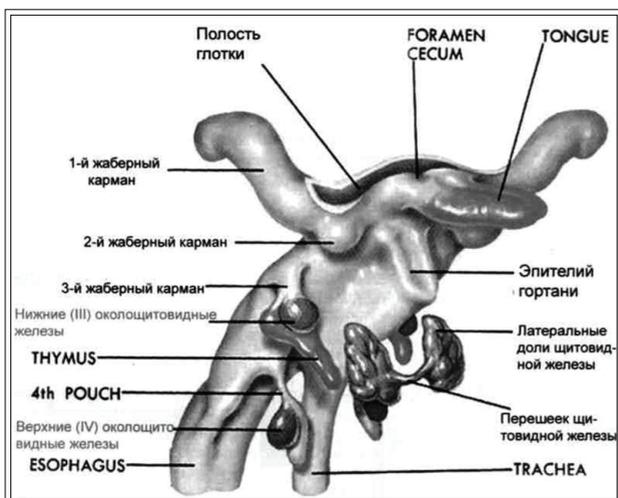


Рисунок 3 – Схема взаимоотношений околощитовидных желез, щитовидной железы и тимуса у 6-7 недельного эмбриона человека

Из-за одновременного разгибания шейного отдела позвоночника и опускания сердца и крупных сосудов миграция комплекса нижних околощитовидных желез и тимуса происходит в направлении переднего верхнего средостения. На этапе длины эмбриона 20 мм связь между тимусом и РIII-железами разрывается, сохраняясь у взрослого человека лишь в виде тиреотимической связки между верхними полюсами тимуса и нижнелатеральными участками обеих долей щитовидной железы.

Верхние, или РIV-железы, опускаются в каудальном направлении, следуя по направлению слияния ульгимобрахиальных телец с основным срединным тиреоидным зачатком. Этот путь миграции относительно короток и заканчивается на границе верхней и средней трети долей щитовидной железы, непосредственно примыкая к задней их поверхности. Таким образом, путь миграции в каудальном направлении обеих пар околощитовидных желез пересекается в районе границы средней и верхней трети по заднебоковой поверхности тиреоидных долей. Это объясняет возможность обнаружения верхних и нижних желез на одном уровне и даже в противоположных их названию уровнях, что может смутить хирурга в

поиске всех четырех желез во время эксплорации шеи при первичном гиперпаратиреозе. Следует помнить о том, что кровоснабжение этих желез будет всегда обособленным, именно это поможет отличить дольчатую (раздвоенную) гиперплазированную железу от двух, близко расположенных.

Такой сложный механизм закладки и эмбриональной миграции околощитовидных желез объясняет многое в особенностях их топографии. Так, варибельность расположения верхних (PIV) желез намного меньше, чем нижних: в 85 % случаев железы размещены на очень ограниченном простран-

стве диаметром 2 см, примыкающем к задней поверхности верхней половины доли щитовидной железы и имеющем центром точку, которая находится на 1 см выше пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии (рис. 4).

В остальных случаях могут наблюдаться большие или меньшие отклонения от этого типичного расположения. Чаще всего они заключаются в области желез на самой верхней части по задней поверхности верхних полюсов или выше них. Только менее 4 % вариантов нахождения верхних околощитовидных желез состоит в истинно эктопическом заднем (дорзальном) расположении, позади глотки или пищевода. В 1-3 % случаев PIV-железы могут не отделяться вовремя от ультимобрахиальных телец и вовлекаться вместе с латеральными тиреоидными зачатками в слияние с основным, срединным зачатком, в результате чего они оказываются под капсулой или внутри ткани щитовидной железы. Иногда их находят в каротидном футляре между сонной артерией и глубокой яремной веной.

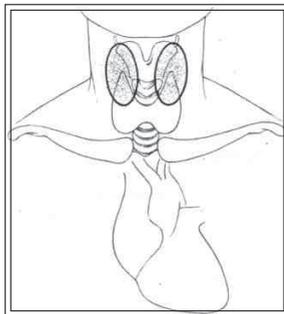


Рисунок 4 -

Варибельность расположения верхних PIV околощитовидных желез, обусловленная их коротким путем эмбриональной миграции (Цит по: Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003)

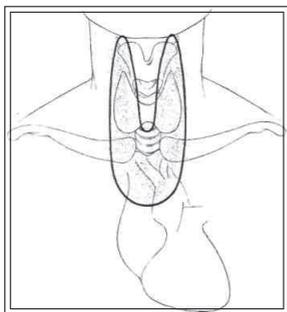


Рисунок 5 – Вариабельность расположения нижних PIII околощитовидных желез, обусловленная их протяженным путем эмбриональной миграции (Цит по: Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003)

В отличие от верхних, нижние (PIII) железы имеют гораздо большее пространство своего нормального обычного расположения (рис. 5). Так, в 61% случаев они определяются на уровне нижних полюсов щитовидной железы, на ее задней, боковой и даже передней поверхности. В 26 % наблюдений PIII-железы залегают в толще тиреотимической связки или верхних полюсов тимуса. Реже они опускаются в составе тимуса или вблизи его капсулы в переднее верхнее средостение. Около 7 % случаев характеризуются более высоким (на уровне средней трети задней поверхности доли щитовидной

железы) положением, что, как уже указывалось выше, может приводить к ошибочной их идентификации как верхних околощитовидных желез (Henry J.F., 2003). Некоторые авторы приводят данные о еще более частом расположении нижних околощитовидных желез в толще тимуса или тиреотимического тракта – 39 % (Akerstrom G., 1984).

Отклонения от нормального расположения околощитовидных желез (как верхних, так и нижних), именуемые эктопией, могут быть врожденными, связанными с нарушением закладки и эмбриональной миграции, и приобретенными, зависящими от действия на патологически увеличенные железы силы тяжести, присасывающего действия грудной клетки вследствие экскурсии легких и глотательных движений гортани и глотки, направленных вверх. Врожденные эктопии являются результатом, как правило, дефекта закладки в эмбриональном периоде (процесс контролируется несколькими генами) либо аномалией миграции – недостаточной миграцией или же (более часто) избыточной миграцией (Mihai R., Farndon J.R., 2000). Наиболее

часто эктопии подвержены нижние железы и их расположение взаимосвязано с миграцией тимуса, крупных сосудов и сердца (около 1 % эктопических желез находятся глубоко в средостении вблизи перикарда и аорто-пульмонарном окне). Тесная пространственная взаимосвязь блуждающего нерва и третьего жаберного кармана может объяснять редкую аномалию – эктопию РIII-желез возле ствола блуждающего нерва на шее или даже в грудной клетке.

Большинство здоровых людей имеют четыре околотитовидные железы – две верхние и две нижние, расположенные относительно симметрично с обеих сторон более чем в 80 % случаев (Gilmour J.R., 1937; Gilmour J.R., Martin W.J., 1937; Adami S. et al., 2002). До 13 % людей имеют более четырех околотитовидных желез, которые могут быть не только рудиментарными остатками нормально заложенных желез (находятся в непосредственной близости к основной железе и имеют массу менее 5 мг), но и истинными добавочными околотитовидными железами, расположенными отдельно от основных и имеющими массу в среднем 24 мг (Adami S. et al., 2002). Описано до 11 околотитовидных желез у одного субъекта, хотя это представляет собой казуистическую редкость. Эти железы чаще всего находятся вблизи нижних полюсов щитовидной железы, в тиреотимической связке или в самом тимусе, что, очевидно, отражает определенные нарушения закладки в процессе эмбриональной миграции (Черенько С.М., 2010).

По данным некоторых авторов, до 3 % людей могут иметь только три околотитовидные железы, но большинство исследователей скептически оценивают такие сообщения, считая попросту не найденной четвертую железу из-за ее малых размеров или эктопического расположения.

Макроскопически железы представляют собой желтовато-коричневатые, очень мягкие образования, имеющие сплюснутую овоидную форму и окруженные капсулой и прослойкой жировой ткани, длиной 4-6, шириной 2-4 и толщиной 1-2 мм (рис. 6).

Консистенция образований очень нежная, практически не ощутимая при пальпации на поверхности щитовидной железы и между пальцами. Масса одной нормальной околотитовидной железы не превышает 60 мг (38-59 мг, а общая масса всех желез составляет  $120 \pm 3,5$  мг для мужчин и  $142 \pm 5,2$  мг для женщин. При этом чистая паренхиматозная масса составляет всего  $82 \pm 2,6$  и  $89 \pm 3,9$  мг, соответственно (Gilmour J.R.,

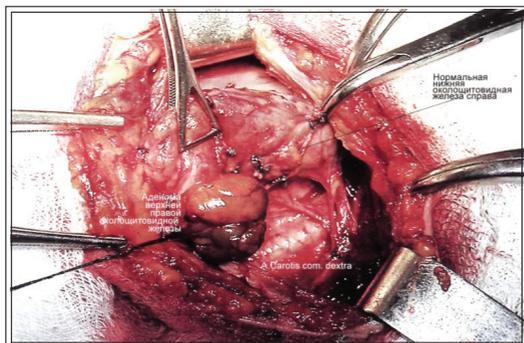


Рисунок 6 – Внешний вид нормальной нижней околощитовидной железы и аденомы верхней околощитовидной железы справа

Martin W.J., 1937; Adami S et al., 2002; Randolph G.W., 2003).

*Верхние околощитовидные железы* наиболее часто проходят по задней поверхности щитовидной железы вблизи места пересечения возвратного гортанного нерва и ствола нижней щитовидной артерии. Редко они значительно отклоняются от своего обычного располо-

жения и могут оказаться позади пищевода или глотки.

*Нижние околощитовидные железы*, как правило, находятся на уровне нижней трети долей щитовидной железы, чаще определяются по ее заднелатеральной поверхности. Различные варианты их расположения зависят от тесного эмбрионального контакта с образующимся и мигрирующим одновременно тимусом. Именно поэтому не менее 1/3 вариантов нормального нахождения нижних околощитовидных желез соответствует их локализация в тиреоидическом тракте либо верхних полюсах тимуса.

Кровоснабжение верхних и нижних околощитовидных желез осуществляется с помощью артериальных веточек от соответственно верхних и нижних щитовидных артерий, при этом верхние железы получают коллатеральное питание также и от нижней щитовидной артерии. Венозный отток направлен в верхнюю и среднюю тиреоидные вены для верхних околощитовидных желез, в нижнюю и среднюю вены – для нижних желез. Сосуды имеют очень малый калибр, что требует точных манипуляций хирурга в процессе проведения идентификации и мобилизации околощитовидных желез при операциях на шее. Лимфатический дренаж осуществляется из субкапсулярного сплетения в верхние глубокие шейные, пара- и претрахеальные, позадиглоточные и глубокие нижние шейные лимфатические узлы.

Несмотря на свой малый размер, околощитовидные железы имеют все элементы изолированных эндокринных желез, собственную капсулу, сосуды, нервы, паренхиматозный и стромальный компоненты. Характерным элементом строения является обильно выраженная жировая ткань, сконцентрированная преимущественно у полюсов желез. Наличие жировой прослойки между паренхиматозной частью и капсулой позволяет часто идентифицировать околощитовидную железу по специфическому признаку – «плаванию» железы в нежной фасциальной оболочке при осторожных смещениях ее инструментом или пальцем (так называемый *gliding sign* или симптом выскользывания, описание которого встречается в специальной иностранной литературе).

Паренхиматозная часть сформирована в клеточные тяжи, разделенные стромальными элементами. Будучи с трудом отличима *визуально* от щитовидной железы, жира или лимфатических узлов, околощитовидная железа легко распознается *микроскопически* по характерной плотной упаковке клеток в отличие от фолликулярной структуры щитовидной железы.

Гистологически паренхима желез состоит из главных и онкоцитарных оксифильных клеток, которые встречаются чаще у людей пожилого возраста. Главные клетки принято разделять на темные, активно секретирующие паратгормон клетки и водянисто-прозрачные (*water-clear*) клетки, которые представляют собой, по-видимому, варианты «отдыхающих» клеток, находящихся в функциональном покое. Большинство аденом состоит из темных клеток, хотя встречаются и водянисто-клеточные, и онкоцитарные аденомы. Главные клетки преобладают, они меньше онкоцитов, темнее, содержат в себе центрально расположенное круглое ядро с грубым хроматином и незаметными ядрышками. Цитоплазма эозинофильно окрашивается, иногда выглядит просветленной.

Онкоцитарные клетки значительные по размеру, имеют грубую гранулярную цитоплазму с большим, чем у главных клеток ядром. Функция их неизвестна, а количество возрастает у подростков в пубертатном возрасте, а также у людей в процессе старения, причем у пожилых часто можно обнаружить онкоцитарные узелки в паренхиме околощитовидных желез (Черенько С.М., 2010).

---

## 3 РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ФИЗИОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

---

### 3.1 ОСНОВЫ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Кальций является одним из необходимых элементов в жизнедеятельности млекопитающих. Он участвует в выполнении ряда важных внеклеточных и внутриклеточных функций, которые принципиально изложены в таблице 1 (Черенько С.М., 2010).

Концентрация внеклеточного и внутриклеточного кальция жестко регулируется направленным транспортом через клеточную мембрану и мембрану внутриклеточных органелл. Такой избирательный транспорт приводит к огромной разнице в концентрациях внеклеточного и внутриклеточного кальция (более чем в 1000 раз).

Всего в организме человека находится около 27 000 ммоль (приблизительно 1 кг) кальция в форме гидроксиапатита в костях и только 70 ммоль во внутриклеточной и внеклеточной жидкостях.

Внеклеточный кальций представлен тремя следующими формами:

- а) неионизированный (или связанный с белками, в основном с альбумином) – около 45-50 %;
- б) ионизированный (двухвалентные катионы) – около 45 %;
- в) в составе кальций-анионных комплексов – около 5 %.

Именно поэтому на общую концентрацию кальция существенно влияет содержание альбумина в крови (при определении концентрации общего кальция всегда рекомендуют корректировать этот показатель в зависимости от содержания альбумина в сыворотке крови). Физиологические эффекты кальция вызываются ионизированным кальцием ( $\text{Ca}^{++}$ ) (Tibblin SA., 1982; Wermers RA., 2006).

Таблица 1 – Основные функции кальция в организме человека

Химическая форма	Расположение	Масса (% от общей массы)	Функция
Внутриклеточная растворимая	Цитозоль, ядро, эндоплазматический ретикулум, митохондрии	0,2 мг	Второй внутриклеточный информационный посредник (мессенджер), потенциалы действия, нервная проводимость, сократимость мышц, подвижность, регуляция обмена веществ, клеточно-скелетная функция, деление клеток, секреция
Внутриклеточная нерастворимая (секвестрированная)	То же	9 г (0,9 %)	Структурная целостность, внутриклеточные запасы
Внеклеточная растворимая	Внеклеточная жидкость	1г (0,1 %)	Свертываемость крови, экзоцитоз, сократимость, межклеточная адгезия
Внеклеточная нерастворимая	Кости, зубы	1 кг (99 %)	Защита, движения, минеральные запасы

Концентрация ионизированного кальция в крови поддерживается в очень узком диапазоне – 1,0-1,3 ммоль/л путем регуляции потока  $Ca^{++}$  в и из скелета, а также через эпителий почечных канальцев и кишечника.

Гомеостаз кальция представляет собой очень сложный сбалансированный и многокомпонентный механизм, основными звеньями которого являются кальциевые рецепторы на клеточных мембранах, распознающие минимальные колебания уровня кальция и запускающие клеточные механизмы контроля (например, *снижение кальция приводит к увеличению секреции паратгормона и уменьшению секреции кальцитонина*), и эффекторные органы и ткани (кости, почки, кишечник), реагирующие на кальцийтропные гормоны путем соответствующего изменения транспорта  $Ca^{++}$ .

Метаболизм кальция значительно взаимосвязан с метаболизмом фосфора (в основном фосфата – P04), а их концентрации в крови находятся в обратной зависимости. Эта взаимосвязь особенно актуальна для неорганических соединений фосфата кальция, которые представляют собой непосредственную опасность для организма вследствие их нерастворимости в крови. Так, *произведение концентраций общего кальция и общего фосфата крови поддерживается в очень строгом диапазоне, не превышающем в норме 4 (при измерении в моль/л)*, так как при значении этого показателя выше 5 начинается активная преципитация солей фосфата кальция, вызывающая повреждение сосудов (и быстрое развитие атеросклероза), кальцификацию мягких тканей и блокаду мелких артерий (Mihai R., Farndon J.R. 2000; Wermers RA., 2006).

Основными гормональными медиаторами кальциевого гомеостаза выступают **паратгормон, витамин D и кальцитонин**.

### 3.1.1 Паратгормон

Паратгормон, вырабатываемый секреторными клетками околощитовидных желез, играет центральную роль в процессе кальциевого гомеостаза. Его действия на кости, почки и кишечник приводят к увеличению транспорта кальция во внеклеточную жидкость и повышению концентрации в крови.

*Паратгормон представляет собой 84-аминокислотный белок массой 9500 Da, кодируемый геном, расположенным на коротком плече 11-й хромосомы. Он образуется в виде 115-аминокислотного пре-про-паратгормона, который попадая в эндоплазматический ретикулум, теряет 25-аминокислотный участок. Промежуточный про-паратгормон транспортируется в аппарат Гольджи, где от него отщепляется гексапептидный N-концевой фрагмент и формируется конечная молекула гормона.*

Паратгормон имеет очень короткий период полураспада в циркулирующей крови (2-3 мин), в результате чего он расщепляется на С- и N-концевые фрагменты. Только N-концевой фрагмент (1-34 аминокислотные остатки) сохраняет физиологическую активность. Непосредственным регулятором синтеза и секреции паратгормона выступает концентрация Ca<sup>++</sup> в крови.

### ***Действие паратгормона на почки***

В дистальном нефроне расположены как рецепторы паратгормона, так и кальциевые рецепторы, что позволяет внеклеточному Са<sup>++</sup> оказывать не только прямой (через кальциевые рецепторы), но и опосредованный (через модуляцию уровня паратгормона в крови) эффект на почечный компонент кальциевого гомеостаза. Внутриклеточным медиатором действия паратгормона выступает *ц*-АМФ, экскреция которого с мочой является биохимическим маркером активности околощитовидных желез. Почечные эффекты действия паратгормона включают в себя увеличение следующих процессов:

- а) реабсорбции Са<sup>++</sup> в дистальных канальцах (в то же время при избыточном выделении паратгормона экскреция Са<sup>++</sup> с мочой возрастает из-за увеличения фильтрации кальция вследствие гиперкальциемии);
- б) экскреции фосфата (действуя на проксимальные и дистальные канальцы, паратгормон ингибирует Na-зависимый транспорт фосфата);
- в) экскреции бикарбоната из-за угнетения его реабсорбции в проксимальных канальцах, что приводит к ощелачиванию мочи;
- г) клиренса свободной воды и, тем самым, объема мочи;
- д) активности витамин D-1 $\alpha$ -гидроксилазы, синтезирующей активную форму витамина D<sub>3</sub>, которая катализирует механизм всасывания кальция в кишечнике.

*Соответственно с вышеизложенным, при первичном гиперпаратиреозе почечные эффекты паратгормона будут проявляться в виде гиперкальциурии, гипофосфатемии, гиперхлоремического ацидоза, полиурии, полидипсии и увеличенной экскреции нефрогенной фракции цАМФ (Tibblin SA. et al., 1982; Thompson G.B. et al., 1999).*

### ***Действие паратгормона на кости***

Паратгормон оказывает анаболический и катаболический эффекты на костную ткань, которые могут быть разграничены на раннюю (*мобилизация Са<sup>++</sup> из костей для быстрого восстановления баланса с внеклеточной жидкостью*) и позднюю фазы действия, во время которой *стимулируется синтез костных ферментов (таких*

как лизосомальные ферменты), способствующих резорбции и ремоделированию костной ткани.

Первичной точкой приложения паратгормона в костях являются остеобласты, так как остеокласты, по-видимому, не имеют рецепторов паратгормона. Под действием паратгормона остеобласты вырабатывают разнообразные медиаторы, среди которых особое место занимают про-воспалительный цитокин интерлейкин-6 и фактор дифференцировки остеокластов, оказывающие мощное стимулирующее действие на дифференциацию и пролиферацию остеокластов. Таким образом, резорбция костей остеокластами стимулируется опосредованно через остеобласты. При этом увеличиваются высвобождение щелочной фосфатазы и экскреция с мочой гидроксипролина – маркера разрушения костного матрикса.

Уникальное двойственное действие паратгормона на костную ткань было открыто еще в 30-е годы минувшего столетия, когда удалось установить не только резорбтивное, но и анаболическое действие его на костную ткань. Однако лишь 50 лет спустя на основе экспериментальных исследований с рекомбинантным паратгормоном стало известно, что длительное постоянное влияние избытка паратгормона оказывает остеорезорбтивное действие, а пульсовое интермиттирующее поступление его в кровь стимулирует ремоделирование костной ткани (Qin L. et al., 2004). Пока еще, как известно, только препарат синтетического паратгормона (*teriparatide*) обладает лечебным эффектом в отношении остеопороза (а не просто приостанавливает его прогрессирование) из числа разрешенных к применению FDA США.

### ***Действие паратгормона на кишечник***

Паратгормон не оказывает прямого действия на желудочно-кишечную абсорбцию кальция. Эти эффекты его опосредуются через регуляцию синтеза активного (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) витамина D в почках.

### ***Другие эффекты паратгормона***

В опытах *in vitro* были обнаружены и другие эффекты паратгормона, физиологическая роль которых еще не вполне понятна. Так, выяснены возможность изменения кровотока в сосудах кишечника, способность усиления липолиза в адипоцитах и глюконеогенеза в печени и почках.

### 3.1.2 Витамин D<sub>3</sub>

Витамин D<sub>3</sub>, уже упомянутый выше, является вторым сильным гуморальным агентом в системе регуляции кальциевого гомеостаза. Его мощное однонаправленное действие, вызывающее повышение всасывания кальция в кишечнике и увеличение концентрации Ca<sup>++</sup> в крови, оправдывает другое название этого фактора – **гормон D**.

*Биосинтез витамина D представляет собой сложный многоэтапный процесс. В крови человека могут одновременно находиться около 30 метаболитов, дериватов или предшественников наиболее активной 1,25(OH)<sub>2</sub>-дигидроксилированной формы гормона. Первым этапом синтеза является гидроксилирование в положении 25 углеродного атома стирольного кольца витамина D, который или поступает с пищей (эргокальциферол), или образуется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей (холекальциферол). На втором этапе происходит повторное гидроксилирование молекулы в положении 1α специфическим ферментом проксимальных почечных канальцев – витамин D-1α-гидроксилазой. Среди множества дериватов и изоформ витамина D лишь три обладают выраженной метаболической активностью – 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, однако только последний действует однонаправленно и оказывается в 100 раз сильнее остальных вариантов витамина.*

Важная роль витамина D в кальциевом метаболизме отражается и на течении *первичного гиперпаратиреоза*. Витамин D не только опосредованно влияет на абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивает гиперкальциемию, но и необходим для полноценного действия паратгормона на органы-мишени. Именно поэтому его запасы быстро истощаются, а прогрессирующая почечная недостаточность при ПГПТ резко уменьшает поступление кальция в организм извне вследствие прекращения образования активной формы витамина D<sub>3</sub>.

#### **Кальцитонин**

Кальцитонин является третьим из основных компонентов гормональной регуляции обмена кальция, однако действие его оказывается намного слабее предыдущих двух агентов. Его гипокальциемическое влияние осуществляется через ингибирование активности остеокластов и увеличение экскреции кальция с мочой (Wermers R.A. et al., 2006).

*Кальцитонин представляет собой 32 аминокислотный белок, который секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение концентрации внеклеточного  $Ca^{++}$ .*

Отсутствие кальцитонина после тиреоидэктомии не сопровождается физиологическими отклонениями и не требует назначения заместительной терапии.

### ***Регуляция секреции паратгормона в норме***

Основным регулятором скорости секреции паратгормона является **внеклеточный кальций**. Даже небольшое снижение  $Ca^{++}$  в крови вызывает мгновенное увеличение секреции паратгормона. Этот процесс зависит от выраженности и длительности гипокальциемии. Первичное кратковременное снижение концентрации  $Ca^{++}$  приводит к высвобождению накопленного в секреторных гранулах паратгормона в течение нескольких секунд. Через 15-30 минут увеличивается истинный синтез паратгормона. Продолжительная гипокальциемия стимулирует гипертрофию и пролиферацию паратиреоцитов через несколько дней-недель (Tibblin S.A. et al., 1982; Mihai R., Farndon J.R., 2000; Wermers R.A. et al., 2006).

Кальций действует на околощитовидные железы (и другие эффекторные органы) через специфические кальциевые рецепторы. Впервые предположил существование подобных структур Brown в 1991 году, а позднее рецептор был выделен, клонирован, изучены его функции и распределение.

*Человеческий  $Ca^{++}$ - рецептор кодируется геном на хромосоме 3q13-21 и состоит из 1078 аминокислот. Молекула белка-рецептора состоит из большого N-концевого внеклеточного отрезка, центрального (мембранного) ядра и короткого C-концевого внутрицитоплазматического хвоста.*

Открытие рецептора позволило объяснить происхождение семейной гипокальциурической гиперкальциемии (обнаружено уже более 30 различных мутаций гена рецептора у носителей этой болезни).

Среди других модуляторов секреции паратгормона следует отметить **магний**. Ионизированный магний обладает действием на секрецию паратгормона, подобным действием кальция, но гораздо

менее выраженным. Высокий уровень  $Mg^{++}$  в крови (при почечной недостаточности) приводит к угнетению секреции паратгормона. В то же время гипомагниемия вызывает не увеличение секреции паратгормона, как следовало бы ожидать, а парадоксальное ее снижение, что, очевидно, связано с внутриклеточным угнетением синтеза паратгормона при недостатке ионов магния.

---

## 4 ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

---

Детальное ознакомление с физиологией кальциевого обмена необходимо для понимания патогенеза патологических проявлений при первичном гиперпаратиреозе, а также для проведения дифференциальной диагностики заболеваний и состояний, сопровождающихся гиперкальциемией.

Будучи заболеванием, требующим обязательного надежного лабораторного подтверждения, первичный гиперпаратиреоз следует в первую очередь дифференцировать от других болезней и состояний, при которых отмечается повышение уровня кальция в крови.

***Гиперкальциемией считается состояние, при котором концентрация общего кальция плазмы крови превышает 2,55 ммоль/л (10,3 мг/дл).***

*В соответствии с физиологией кальциевого обмена непосредственной причиной повышения уровня внеклеточного кальция являются его усиленная мобилизация из костной ткани вследствие остеорезорбтивных процессов, повышенное всасывание кальция в кишечнике или усиленная реабсорбция его почками.* Схематично основные причины гиперкальциемии у человека представлены в таблице 2 (Mihai R., Farndon J.R., 2000).

В общей популяции основной причиной гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз, обуславливающий более 80 % от всех случаев повышения кальция в крови. Среди госпитализированных пациентов в числе причин гиперкальциемии на первое место выходят злокачественные новообразования (50-60 %).

*Первичный гиперпаратиреоз чаще поражает женщин, особенно постменопаузального возраста.*

Таблица 2 – Основные причины гиперкальциемии

Основные причины	Клинические варианты
Первичный гиперпаратиреоз	Первичный гиперпаратиреоз изолированный Первичный гиперпаратиреоз в составе МЭН 1, МЭН 2а Третичный гиперпаратиреоз
Злокачественные новообразования:	
Болезни крови:	Множественная миелома, лимфома Буркита, Ходжкинская лимфома
Солидные опухоли с костными метастазами:	Рак молочной железы, рак легких
Солидные опухоли без костных метастазов:	Гипернефрома, чешуйчато-клеточная карцинома
Гранулематозы	Саркоидоз, туберкулез
Ятрогенные причины	Тиазидовые диуретики, препараты лития, интоксикация витамином D, гипervитаминоз А; молочно-щелочной синдром; иммобилизация
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	
Эндокринные заболевания	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, гипокортицизм, феохромоцитома, акромегалия, избыток уровней соматотропина и пролактина

*Вторичный гиперпаратиреоз* возникает вследствие длительной стимуляции околощитовидных желез сниженным уровнем кальция в крови (первоначально как компенсаторный процесс). Именно поэтому для вторичного гиперпаратиреоза, в большинстве случаев связанного с хронической почечной недостаточностью, характерным является не гиперкальциемия, а гипо- или нормокальциемия.

Повышение уровня кальция в крови возникает на этапе перехода вторичного гиперпаратиреоза в *третичный* (т.е. в процессе развития автономизации гиперплазированных или аденоматозно измененных околощитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе – при этом теряется обратная связь и адекватный синтез паратгормона).

У пациентов, находящихся на лечении в стационаре, причинами возникновения гиперкальциемии чаще всего оказываются различные злокачественные новообразования. Пусковые механизмы формирования гиперкальциемии при злокачественных опухолях неодинаковы, однако *повышенным источником поступления кальция в кровь выступает практически всегда резорбция костного вещества.*

Гематологические опухолевые заболевания – миелома, некоторые виды лимфом и лимфосарком – действуют на костную ткань посредством выработки особой группы цитокинов, которые стимулируют остеокласты, вызывая резорбцию костной ткани, формирование остеолитических изменений или диффузную остеопению. Такие очаги остеолиза следует отличать от фиброзно-кистозного остеита, характерного для тяжелого гиперпаратиреоза. Они имеют обычно четко очерченные границы, часто приводят к патологическим переломам. Типичный вариант очагового остеолитического поражения черепа (круглые «пробоины») и трубчатых костей при миеломной болезни приведен на рисунке 7.

Наиболее частой причиной возникновения гиперкальциемии при злокачественных образованиях выступают солидные опухоли с костными метастазами. Более 50 % от всех случаев злокачественно-ассоциированной гиперкальциемии составляет *рак молочной железы с отдаленными метастазами в кости.*

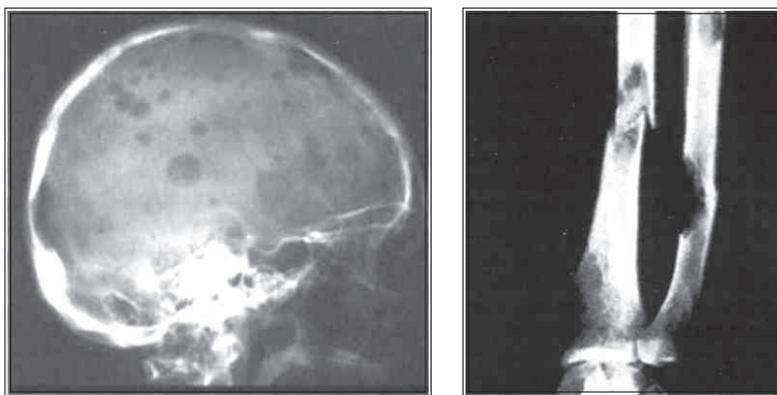


Рисунок 7 – Рентгенологические симптомы поражения костей при миеломной болезни

У таких пациентов остеорезорбция формируется либо вследствие локального синтеза остеокласт-активирующих цитокинов или простагландинов, либо путем прямой деструкции костной ткани метастатической опухолью (Wermers RA., 2006; Черенко С.М., 2010). Такие метастазы обычно бывают множественными и могут быть выявлены при проведении рентгено- или сцинтиграфии.

В ряде случаев гиперкальциемия возникает у пациентов со злокачественными опухолями без костных метастазов. Это характерно для разнообразных чешуйчато-клеточных карцином, почечно-клеточного рака, рака молочной железы или яичников. Ранее считалось, что такое патологическое состояние вызывается эктопической продукцией паратгормона. Однако современные исследования свидетельствуют о том, что злокачественные опухоли очень редко продуцируют истинный паратгормон.

*Паратгормон-подобный пептид был недавно выделен из некоторых форм опухолей, связанных с гиперкальциемией без костных метастазов. Этот пептид значительно больше нативной молекулы паратгормона, но содержит в себе N-концевой фрагмент его цепочки, который и связывается с рецепторами паратгормона в костях и почках, имитируя многие его гормональные эффекты (DeGroot L.J., Jameson J.L., 2006).*

Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 20 %, а с гиперкальциурией – до 40 % случаев. Эти симптомы описаны также и при других гранулематозных заболеваниях, таких как туберкулез, лепра, бериллиоз, гистиоплазмоз, кокцидиомикоз.

Многие эндокринные заболевания могут также протекать с явлениями умеренной гиперкальциемии. К ним относятся *тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, гипокортицизм, феохромоцитома, акромегалия, избыток соматотропина и пролактина*. Причем, если избыток гормонов действует в основном путем стимуляции секреции паратгормона, то недостаток гормонов ведет к снижению процессов минерализации костной ткани. Кроме того, тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды обладают непосредственным остеорезорбтивным действием, стимулируя при этом активность остеокластов (DeGroot L.J., Jameson J.L., 2006).

*К ряду ятрогенных причин относятся передозировка витамина D и A, длительный прием тиазидовых диуретиков, а также препаратов лития.*

*Гипервитаминоз D, как уже указывалось выше, вызывает гиперкальциемию в результате усиления абсорбции кальция в кишечнике и стимуляции остеорезорбции при наличии паратгормона.*

*Тиазидовые диуретики стимулируют реабсорбцию кальция и таким образом повышают его уровень в крови.*

Состояние длительной иммобилизации приводит к гиперкальциемии из-за ускоренной резорбции костного вещества. Этот не вполне объяснимый эффект связан с отсутствием действия силы тяжести и нагрузок на скелет. Гиперкальциемия развивается уже через 1-3 недели от начала постельного режима вследствие ортопедических процедур (гипс, скелетное вытяжение), спинальных травм или неврологических расстройств. С возобновлением физиологических нагрузок состояние кальциевого обмена нормализуется.

Доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия является аутосомно-доминантной наследственной патологией, связанной с мутацией кальций-чувствительных рецепторов, повышающей порог их чувствительности. Заболевание проявляется с самого рождения, поражает более половины кровных родственников и носит мягкий, клинически малозначимый характер. Синдром характеризуется гиперкальциемией (выраженной), гипокальциурией (менее 2 ммоль/сутки), сниженным отношением клиренса кальция к клиренсу креатинина (менее 1 %), умеренно повышенным или верхне-нормальным уровнем паратгормона в крови (Tibblin S.A. et al., 1982; Wermers RA. et al., 2006).

Дифференциальная диагностика первичного гиперпаратиреоза и других гиперкальциемических состояний нередко представляет собой серьезную клиническую проблему, однако некоторые принципиальные положения позволяют резко сузить круг возможных причин патологии.

*Прежде всего, следует учитывать то, что для первичного гиперпаратиреоза характерно неадекватное повышение уровня паратгормона в крови. Одновременное повышение кальция и паратгормона можно обнаружить кроме первичного и при третичном гиперпаратиреозе и семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Однако вторичный и, соответственно, следующий за ним третичный ги-*

*перипаратиреоз имеют длительный анамнез и характерную исходную патологию.*

*При семейной гипокальциурической гиперкальциемии отмечают снижение экскреции кальция с мочой, семейный характер болезни, раннее ее начало, нетипичный для первичного гиперпаратиреоза высокий уровень кальция в крови при незначительном повышении паратгормона крови.*

*Иные формы гиперкальциемических состояний, за исключением редкой эктопической секреции паратгормона нейроэндокринными опухолями других органов, сопровождаются естественной супрессией уровня паратгормона в крови. В случае гуморальной гиперкальциемии при злокачественных опухолях без костных метастазов можно выявить в крови паратгормон-подобный пептид, уровень паратгормона будет близким к нулю.*

*Для ряда заболеваний, связанных с усилением кишечной абсорбции кальция, может лабораторно быть обнаружен повышенный уровень 1,25(OH)<sub>2</sub> – витамина D<sub>3</sub> в крови. Другие методы проведения инструментальной диагностики позволяют обнаружить характерные для первичного гиперпаратиреоза патологические изменения в костях, почках, самих ОЩЖ, помогая тем самым дифференцировать его от других вариантов гиперкальциемии.*

*Схематично многообразие эффектов повышенного внеклеточного Са<sup>++</sup> на организм представлено в таблице 3.*

*Гиперкальциемия вызывает мышечную слабость, утомляемость, гиповолемию, жажду, повышенный диурез, тошноту, рвоту, в особо тяжелых случаях способна привести к коме и смерти. Психоневрологическая симптоматика, которую можно обнаружить даже у так называемых «бессимптомных» пациентов, включает в себя депрессию разной степени, спутанность мыслей, нарушение памяти, концентрации внимания. Эти симптомы порой не замечают сами пациенты из-за их нечеткости и малой выраженности.*

*Увеличение концентрации кальция в желудочном соке и кровотоке приводит к гиперсекреции соляной кислоты и гастрина, способствует появлению пептических язв желудка и 12-перстной кишки. Часто отмечается желчекаменная болезнь, в ряде случаев – хронический и острый панкреатит.*

Таблица 3 – Клинические эффекты гиперкальциемии

Орган или система	Эффекты гиперкальциемии
Центральная нервная система	Умственные нарушения, ухудшение памяти, эмоциональная нестабильность, депрессия, сонливость, заторможенность, кома
Нервно-мышечная система	Проксимальная мышечная слабость, боль в мышцах и суставах, патологические движения ногами во сне
Органы пищеварения	Пептическая язва, желчекаменная болезнь, панкреатит, тошнота, рвота, нарушение аппетита, желудочно-пищеводный рефлюкс
Почки, мочевыделительная система	Мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, полиурия, никтурия, почечная недостаточность, уремия
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия, аритмия, гипертрофия левого желудочка (не связанная с гипертонией), кальциноз сосудов, миокарда и клапанов сердца
Глаза	Конъюнктивит, кератит, катаракта
Кожа	Зуд

Высокая концентрация внеклеточного кальция может приводить к образованию кальциевых депозитов в мягких тканях. Типичным проявлением кальцификации подкожных и кожных структур, сухожилий и хрящей являются упорная боль, иногда жжение и зуд кожи. В целом такие симптомы гораздо более характерны при нефрогенном вторичном гиперпаратиреозе, когда в результате почечной недостаточности в крови избыточно накапливаются также и фосфаты.

---

## 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

---

Первичный гиперпаратиреоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний эндокринных органов с частотой заболеваемости 1-2 на 1000 населения. Болеют преимущественно люди в возрасте старше 50 лет, причем женщины в 3-4 раза чаще, чем мужчины. Первичный гиперпаратиреоз может встречаться в любом возрасте, но дети болеют редко. Наследственные же формы болезни, как правило, проявляются в детском, юношеском и молодом возрасте (Черенько С.М., 2010).

Представление о распространенности болезни кардинальным образом изменилось в начале 70-х годов прошлого века, когда в США, а затем и в Западной Европе в общую медицинскую практику были внедрены автоматические биохимические анализаторы крови, а к числу обязательных компонентов регулярного лабораторного обследования всех амбулаторных и госпитализированных пациентов системой здравоохранения этих стран был отнесен и *уровень общего кальция крови*. Такой инновационный лабораторно-диагностический подход привел к неожиданному выявлению огромного числа, на первый взгляд, «бессимптомных» больных с первичным гиперпаратиреозом, которые вряд ли были бы диагностированы обычным клиническим путем. Заболеваемость за несколько лет выросла в 5 раз, а представление о болезни, традиционно сопровождающейся тяжелыми разрушительными изменениями в костях, камнями в почках, психическими и желудочно-кишечными осложнениями, значительно изменилось. *Стало ясным, что заболевание имеет длительный период скрытого малосимптомного течения, а в структуре патологии преобладают стертые субклинические формы.*

Ежегодно в развитых странах мира стали выявляться десятки тысяч больных гиперпаратиреозом, большинство из которых под-

вергались хирургическому лечению. Такая высокая заболеваемость объяснялась эффектом «захвата» ранее накапливающихся в популяции малосимптомных случаев болезни. К 90-м годам минувшего столетия цифры заболеваемости стали снижаться, однако в странах, где система скрининга кальция крови внедрялась позднее, ситуация с эпидемически возрастающей заболеваемостью повторялась (например, в Пекине, КНР) (Bilezikian J.P., Silverberg S.J., 2004). Современный уровень заболеваемости, оцениваемый по масштабному эпидемиологическому исследованию в Рочестере (штат Миннесота, США), демонстрирует снижение заболеваемости с 75 до 21 случая на 100 тысяч населения, объясняемое «вымыванием» накопленных ранее случаев болезни. Однако недавнее исследование заболеваемости первичным гиперпаратиреозом среди женщин в возрасте 55-75 лет в Европе выявило по-прежнему высокий показатель – 21 на 1000, что в пересчете на общую популяцию составляет 3 случая на 1000 населения (Adami S., 2002).

Не менее интересными являются данные аутопсийных исследований околощитовидных желез у людей, умерших от разных причин. Частота морфологических изменений, соответствующих разным формам гиперпаратиреоза, составляет 5-10 % от всех вскрытий (Калинин А.П. и соавт., 1992).

Обсуждаются несколько факторов, способных повлиять на снижение заболеваемости первичным гиперпаратиреозом. Среди них оказался неожиданно высокий уровень людей, особенно пожилого возраста, с дефицитом витамина D, который сглаживает течение гиперкальциемии (увеличивает число так называемых нормокальциемических случаев первичного гиперпаратиреоза), но приводит к более тяжелым клиническим проявлениям болезни.

К числу других причин относят возможное влияние ионизирующего излучения, которое может вызвать скачок заболеваемости через 30-40 лет латентного периода (например, в связи с техногенными авариями, в том числе последствиями Чернобыльской катастрофы, испытанием ядерного оружия, лечебным облучением в детском возрасте).

Социальные факторы включают в себя неразвитую систему лабораторного скрининга гиперкальциемии в странах с неэффективной экономикой и отсталой системой здравоохранения, а также

сокращение расходов на здравоохранение в развитых странах. Так, в Западной Европе наблюдается постепенный отход от тотального биохимического скрининга кальция в крови, а исследуют его лишь при подозрениях на нарушения метаболизма. Однако все большее внимание уделяется *скринингу остеопороза* у людей старшего возраста, что неминуемо приводит к выявлению большого числа новых пациентов в этой распространенной группе риска (Tibblin S.A. et al., 1982; Adami S. et al., 2002).

Источником повышенного синтеза и секреции паратгормона при первичном гиперпаратиреозе является одна или несколько патологически измененных околощитовидных желез. В 80 % случаев такая патология представляет собой одиночную спорадически возникшую доброкачественную опухоль – аденому околощитовидной железы. Гиперплазия околощитовидных желез, охватывающая, как правило, все железы, встречается в 15-20 % наблюдений. В 3-10 % случаев, по данным разных клинических серий, (Randolph G.W., 2003; DeGroot L.J., Jameson J.L., 2006) причиной первичного гиперпаратиреоза могут быть множественные аденомы (в 99 % – двойные), которые, наряду с гиперплазией околощитовидных желез, формируют группу так называемой мультигландулярной формы болезни. Многие исследователи ставят под сомнение такую высокую частоту или даже саму вероятность возникновения множественных аденом околощитовидных желез, утверждая, что достоверно отличить аденому от гиперплазии практически невозможно. В большинстве случаев мультигландулярное поражение околощитовидных желез представляет собой наследственную семейную патологию.

Редко, не более 1 % или 2-5 % при клинической диагностике болезни, причиной гиперпаратиреоза становится рак околощитовидной железы.

Патоморфологическая классификация опухолей и опухолеподобных образований околощитовидных желез основана на Международной гистологической классификации эндокринных опухолей, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (Soubrierbielle J.C., et al., 2006), и выделяет следующие *варианты патологии* этих желез:

#### **1. Аденома:**

– аденома из главных клеток (*главноклеточная аденома*);

- онкоцитома;
- аденома с вакуолизированными клетками;
- липоаденома.

**2. Атипичная аденома.**

**3. Карцинома (рак) околощитовидной железы.**

**4. Опухолеподобные поражения:**

- первичная главноклеточная гиперплазия;
- первичная гиперплазия из вакуолизированных клеток;
- гиперплазия, связанная с третичным гиперпаратиреозом.

**5. Кисты.**

**6. Паратиреоматоз.**

**7. Вторичные опухоли.**

**8. Неклассифицируемые опухоли.**

Редкой причиной первичного гиперпаратиреоза бывает киста околощитовидной железы. Как правило, клинически и лабораторно такая патология соответствует асимптомному или легкому гиперпаратиреозу, при проведении сонографии отмечается анэхогенное образование, прилегающее к щитовидной железе. При выполнении дифференциально-диагностической пункционной биопсии врача должна насторожить абсолютно прозрачная (кристально-водяная – clear water) аспирационная жидкость, чего не бывает при пункции тиреоидных узлов, где кистозная жидкость имеет желтовато-коричневатый, кровянистый или коллоидный характер. В постановке диагноза может помочь анализ аспирата на содержание паратгормона, который в случае паратиреоидных кист будет резко повышен даже по сравнению с кровью пациента.

Избыточная, неадекватная уровню внеклеточного кальция секреция паратгормона околощитовидными железами, лежащая в основе первичного гиперпаратиреоза, обусловлена либо нарушением (снижением) чувствительности паратиреоцитов к нормальному уровню кальция в крови, либо абсолютным увеличением массы и количества секреторирующих клеток.

Второй пусковой механизм более характерен для гиперплазии околощитовидных желез, первый – значительно универсальнее и объясняет гиперпродукцию паратгормона как аденомами, так и гиперплазированными железами. Это открытие было сдела-

но немногим более десяти лет назад, когда Kifor и соавторы в 1996 году показали, что специфический G-протеин мембраны паратиреоцита, связанный с кальций-чувствительным рецептором, экспрессируется в 2 раза меньше в клетках аденомы по сравнению с нормальной околощитовидной железой. Это, в свою очередь, приводит к гораздо большей концентрации внеклеточного  $Ca^{++}$ , необходимого для угнетения выработки паратгормона. Причины такой аномалии носят преимущественно генетический характер (Mihai R., Farndon J.R., 2000).

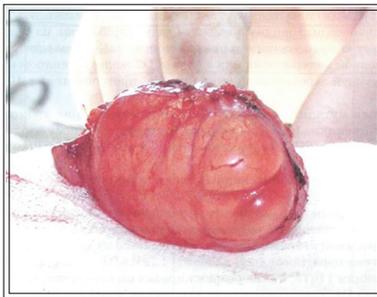


Рисунок 8 – Макропрепарат удаленной кисты околощитовидной железы

Однако, несмотря на очевидные успехи медицинской генетики, этиология большинства случаев первичного гиперпаратиреоза остается неизвестной.

Открыто несколько групп генетических нарушений, приводящих к первичному гиперпаратиреозу или тесно связанных с его развитием. Наиболее изучены генетические основы наследственных синдромных вариантов первичного гиперпаратиреоза: синдромы множественной эндокринной неоплазии – МЭН 1 (MEN 1) или МЭН 2а (MEN 2а), гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти синдром – hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (НРТ-ЖТ).

Генетическую обусловленность имеют семейный изолированный гиперпаратиреоз (ФНПТ), а также особая форма изолированного семейного гиперпаратиреоза — аутосомно-доминантный легкий гиперпаратиреоз или семейная гиперкальциемия с гиперкальциурией (ADMH).

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН) и тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (neonatal severe hyperparathyroidism – NSHPT) также относятся к категории наследственных синдромов, связанных с мутацией гена, кодирующего кальций-чувствительный рецептор (CASR) в третьей хромосоме. При гомозиготном состоянии пациента возникает тяжелый гипер-

паратиреоз новорожденных, ведущий к смерти от гиперкальциемии в первые недели жизни, если не предпринять экстренную тотальную паратиреоидэктомию. Гетерозиготное состояние проявляется семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемией, которую необходимо дифференцировать с первичным гиперпаратиреозом. Она, как правило, не представляет собой опасности для жизни и мало влияет на самочувствие пациентов. Операция при этом варианте наследственной болезни не показана.

*Синдром МЭН 1*, известный как синдром Вермера, является генетически опосредованным наследственным опухолевым поражением нескольких эндокринных органов (*прежде всего околощитовидных желез, гипофиза, эндокринных панкреатических клеток*), причиной которого есть инактивирующая мутация гена MEN 1.

*Синдром MEN 2a*, называемый также синдромом Сиппля, вовлекает в опухолевый процесс щитовидную железу (медуллярный рак из С-клеток), мозговое вещество надпочечников (феохромоцитомы) и околощитовидные железы (в основном гиперплазия или аденома 1-2 желез). Синдром вызывается активирующей зародышевой мутацией Ret протоонкогена в десятой хромосоме.

Для рака околощитовидной железы характерным, но не 100 %-ным генетическим признаком является делеция или инактивация гена ретинобластомы (RB-ген), признанная сейчас важным дифференциальным и прогностическим критерием диагностики. Также высокий риск развития паратиреоидной карциномы (15 %) отмечается при синдроме «гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти» (НРТ-ЈТ).

Ни один из генетических маркеров гиперпаратиреоза не способен помочь отличить аденому от гиперплазии околощитовидной железы, поскольку схожие генетические изменения обнаруживаются как в первом, так и во втором вариантах болезни. Кроме того, не было обнаружено достаточно четкой корреляции между массой аденомы и тяжестью течения гиперпаратиреоза.

Как уже упоминалось выше, вторичный гиперпаратиреоз носит первоначально компенсаторный характер и отражает реакцию околощитовидных желез на сниженное поступление Са<sup>++</sup> в кровь. Основные этиологические причины этого состояния представлены в таблице 4.

Таблица 4 – **Возможные причины возникновения вторичного гиперпаратиреоза**

Хроническая почечная недостаточность
Рахит:
- дефицит витамина D
- синдромы резистентности к витамину D
Расстройства, связанные с почечно-канальцевой потерей фосфата
Остеомаляция
Мальабсорбция
Псевдогипопаратиреоз
Осложнения длительной терапией фосфатами пациентов с X-связанной гипофосфатемией

---

## 6 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

---

В течение первого десятилетия сознательного исследования клинических случаев первичного гиперпаратиреоза практически у всех пациентов наблюдался фиброзно-кистозный остеит, который считался основным и, возможно, единственным специфическим проявлением болезни. Как уже указывалось в историческом очерке, в начале XX века исследователи полагали, что разрушение костей является первичным и лишь затем приводит ко вторичной компенсаторной гиперплазии околожитовидных желез. Только в 1934 году F. Albright отметил, что 80 % больных фиброзно-кистозным остеитом имеют поражение почек в виде мочекаменной болезни либо нефрокальциноза. С подачи этого авторитетного ученого, в последующие 20-30 лет мочекаменная болезнь стала определяющим симптомом первичного гиперпаратиреоза. Позднее, в 1946 году, была прослежена взаимосвязь первичного гиперпаратиреоза и пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Было также установлено частое сочетание болезни с подагрой (вследствие повышения концентрации мочевой кислоты в крови) и псевдоподагрой (в результате отложения кристаллов фосфата кальция).

В 1957 году, суммируя известные клинические симптомы первичного гиперпаратиреоза, W.S. Joer первым предложил емкую мнемоническую характеристику проявлений болезни в виде триады «*stones, bones, and abdominal groans*» (кости, камни, абдоминальные жалобы), позднее дополненной еще одним компонентом – психическими нарушениями, что в оригинале получило рифмующееся звучание: «*stones, bones, abdominal groans and pschical moans*» (Черенько С.М., 2010).

Клиническая картина первичного гиперпаратиреоза сегодня редко укладывается в такую схему. *Преобладающими становятся стер-*

*тые клинические формы*, хотя мочекаменная болезнь продолжает встречаться примерно у 30-50 % пациентов. Достаточно часто (около 5-10 % случаев) в качестве сопутствующего заболевания отмечается желчекаменная болезнь. По данным американских авторов, в 1981 году из 197 обследованных пациентов с первичным гиперпаратиреозом в 51 % случаев определялась мочекаменная болезнь и в 24 % – рентгенологические признаки поражения костей. В конце 90-х годов прошлого века уже только у 20 % отмечался нефролитиаз, вовлечение костей в патологический процесс стало очень редким. Даже в странах, где скрининг гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза находится на низком уровне (в том числе и в России), у пациентов все реже регистрируется яркая симптоматика с тяжелым поражением костей скелета, мочекаменной болезнью, желудочно-кишечными проявлениями, нервно-мышечными и психическими расстройствами.

Резкое увеличение частоты обнаружения заболевания с началом широкого применения в развитых странах биохимического исследования крови на автоматических анализаторах привело к «вымыванию» клинически выраженных случаев первичного гиперпаратиреоза, что, в свою очередь, изменило структуру клиники новых пациентов в сторону огромного преобладания бессимптомных или малосимптомных форм (от 10-20 % до внедрения скрининга гиперкальциемии до 80-95 % таких больных в последние два десятилетия). В связи с этим интерес к описанию клинической картины болезни в современной специальной литературе значительно ослабел.

С практической точки зрения, целесообразным видится использование клинической классификации, предложенной А.П. Калининым (1992) (Комиссаренко И.В. и соавт., 2002), наиболее глубоко исследовавшим данную проблему в СССР и России.

### **I. Клиническая форма**

### **II. Субклинический вариант болезни.**

#### ***Клинический вариант:***

- почечная форма;
- костная форма;
- смешанная форма (включая висцеропатические, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и другие проявления).

Клинические и патологические характеристики гиперпродукции паратормона связаны с его прямым непосредственным дей-

ствием на органы-мишени и вторичными симптомами и состояниями, обусловленными гиперкальциемией. Эффекты паратгормона (прямые – на костную ткань и почки и опосредованные – на кишечник через стимуляцию образования активного витамина D<sub>3</sub> почками) направлены на повышение уровня Ca<sup>++</sup> в крови.

Непосредственное отношение к патологическому действию избытка паратгормона имеют лишь изменения костной системы – системный остеопороз и субпериостальная резорбция длинных костей, которые сопровождаются снижением прочности скелета, повышенной склонностью к переломам, болями в костях. Действие паратгормона на почечные каналы может приводить к снижению почечной функции даже при отсутствии мочекаменной болезни. Обсуждается также возможность прямого действия паратгормона на мышцу сердца, обуславливающего гипертензию, левожелудочковую гипертрофию и недостаточность. Почечный и сердечный синдромы изучаются в контексте обратимости данных патологических изменений после излечения гиперпаратиреоза, однако контролируемых рандомизированных исследований еще не было (Bilezikian J.P. et al., 2009).

Остальные симптомы имеют преимущественно опосредованное (через гиперкальциемию) происхождение. К ним относятся процессы формирования кальциевых отложений (кальциноз паренхиматозных органов, сосудов, роговицы, мягких тканей) и камней в почках, желчных и панкреатических протоках, действие повышенных концентраций внеклеточного кальция на нервно-мышечную проводимость, сократимость мышц, секрецию пищеварительных желез и многие другие физиологические процессы. Характерные жалобы и симптомы приведены ниже.

Как уже указывалось ранее, многие из пациентов сейчас могут не предъявлять конкретных жалоб, даже при нацеленном расспросе. Некоторые больные оценивают свое состояние лишь ретроспективно, после проведения успешного хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, отмечая, что приобрели *«новое, лучшее качество жизни»*, складывающееся из многих компонентов: большая жизненная активность, более высокая физическая работоспособность, позитивное отношение к жизни, улучшение памяти, исчезновение скованности суставов и слабости мышц и т.д.

Таблица 5 – Симптомы и жалобы, которые могут встречаться у больных с первичным гиперпаратиреозом

Системы организма	Симптомы
Мочевыделительная	Полиурия, боль в пояснице, почечная колика, гематурия
Скелетно-мышечная	Боль в костях, особенно в длинных трубчатых, боль в суставах, их припухлость, склонность к переломам, патологические переломы костей (луч, шейка бедра, ключица, плечевая кость и др.
Пищеварительная	Анорексия, тошнота (в тяжелых случаях – рвота), диспепсия, запоры, боль в животе
Психо-неврологическая	Депрессия, слабость, утомляемость, апатия, летаргия, спутанность сознания разной степени выраженности, психозы
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипертензия, брадикардия, аритмия

Показательными являются работы, основанные на принципах доказательной медицины, в которых применялись тонкие инструменты оценки психологического и эмоционального состояния пациентов (наиболее популярный опросник психосоциального благополучия – SF-36 и детализированная шкала оценки психосоматических симптомов – SCL-90R (Taylor S., 1986; Ambrogini E. et al., 2007). Они убедительно показали, что после хирургического излечения первичного гиперпаратиреоза в течение определенного времени (от 6 месяцев до 2 лет) наступают существенные позитивные изменения качества жизни, уменьшение болевых ощущений, повышение жизненного тонуса и другие положительные сдвиги, которые пациент редко может описать самостоятельно. В контрольных же группах больных, находившихся под наблюдением, подобных изменений не происходило.

Результаты исследований динамика состояния пациентов, не получавших лечения, показывают постепенное прогрессирование жалоб или их появление в течение 10 лет наблюдения. В одном из исследований зарегистрированы четкие показания к хирургическому

лечению у 26 % больных и смерть от разных причин у 24 % [96, 75]. В другом длительном проспективном исследовании течения легких форм гиперпаратиреоза установлено прогрессирующее заболевание у 24 %, появление новых конкрементов в мочевых путях, гиперкальциемических кризов, необходимости проведения экстренных паратиреоидэктомий (Silverberg S.J. et al., 1999; Silverberg S.J., Bilezikian J.P., 2001, 2006). Множество работ демонстрирует неуклонное прогрессирующее снижение минеральной плотности костей с увеличением продолжительности болезни, независимо от исходного состояния, пола и возраста больных (Silverberg S.J., Bilezikian J.P., 2006; Ambrogini E. et al., 2007; Bilezikian J.P. et al., 2009). Накопление подобных данных привело к пониманию необходимости разработки единого мнения в отношении показаний к хирургическому лечению асимптомных клинических форм первичного гиперпаратиреоза. Такие консенсусы под эгидой Национального Института Здоровья США (NIH) принимались и исправлялись трижды с 1991 года (последний пересмотр – в 2009 году) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. NIH conference, 1991; Bilezikian J.P. et al., 2009). Суть этих рекомендаций сводится к попыткам объективизировать показания к операции при стертых формах болезни, основываясь на таких критериях, как тяжесть течения гиперкальциемии, выраженность остеопороза, нарушений функции почек, наличие мочекаменной болезни, возраста больных (меньше или больше 50 лет) и их приверженности к тщательному врачебному наблюдению. Кроме того, тщательное исследование психоневрологического состояния пациентов показывает наличие таких «малых» симптомов практически у всех больных, что делает не совсем правомочным понятие асимптомного варианта заболевания (Bilezikian J.P., Silverberg S.J., 2004).

**Почечная форма первичного гиперпаратиреоза** остается одной из наиболее частых, хотя выраженность и частота их снижается. Для этой формы характерны упорно рецидивирующее течение, склонность к коралловидному нефролитиазу, сопровождающимся пиелонефритом и нефрокальцинозом. Больные с почечной формой заболевания подвергаются многократным хирургическим вмешательствам на почках, мочеточниках, мочевом пузыре, литотрипси-

ям. Необъяснимым остается и то, почему не образуются почечные конкременты у ряда больных с длительным анамнезом гиперпаратиреоза, так же, как и отсутствие корреляции между тяжестью гиперпаратиреоза, выраженностью гиперкальциурии и наличием мочекаменной болезни. Образованию камней в почках способствует тубулярный ацидоз, который возникает вследствие повышенной экскреции бикарбоната под воздействием паратгормона. Помимо анатомических изменений в почках (*камнеобразование, нефрокальциноз, вторично-сморщенная почка из-за хронического пиелонефрита на фоне длительно существующей мочекаменной болезни*) для первичного гиперпаратиреоза характерны также функциональные изменения, развивающиеся по мере прогрессирования заболевания и приводящие к ХПН, связанной в основном с поражением проксимальных почечных канальцев. Типичными проявлениями функциональных почечных нарушений являются проксимальный тубулярный ацидоз второго типа, амино- и глюкозурия, полиурия.

**Действие паратгормона на кости**, ранее считавшееся единственным проявлением первичного гиперпаратиреоза, способно продемонстрировать разрушительные последствия у пациентов с очень тяжелым и длительным первичным гиперпаратиреозом, хотя и встречается все реже в виде классической формы фиброзно-кистозного остеоита. По данным зарубежных авторов, если в 30-е годы XIX века частота этого синдрома превышала 80 % , то к 50-м годам снизилась до 50 % , к 70-м – до 9 % , а в эпоху скрининга кальция – почти до нуля (Mihai R., Farndon J.R., 2000).

Очень редко сейчас можно увидеть развернутую рентгенологическую картину костных поражений – *субпериостальную резорбцию костей (особенно дистальных фаланг кисти), резорбцию и сужение дистальных концов ключиц, кистообразование, гипертрофию надкостницы, патологические переломы, диффузную деминерализацию («прозрачные» кости), неравномерное рассасывание и перестройку костного вещества в костях черепа, проявляющиеся рентгенологическим симптомом «соль и перец», развитие кистозных полостей и «бурых» опухолей (brown tumors) в длинных костях, иногда в губчатых (позвонки, нижняя челюсть, подвздошная кость).*

Максимальный остеорезорбтивный эффект наблюдается в костях с выраженным кортикальным строением (длинные трубча-

тые кости), тогда как кости трабекулярного строения (позвонки, гребень подвздошной кости) могут сохранять свою плотность или даже увеличивать ее. Такой эффект имеет определенное дифференциально-диагностическое значение, когда при проведении *рентгеновской абсорбционной денситометрии* у пациентов с первичным гиперпаратиреозом регистрируется снижение плотности костей в зоне лучевой кости, меньше – в бедренной и часто отсутствует в позвонках. В типичном же случае постменопаузального гипоестрогенного остеопороза у женщин в возрасте старше 50 лет определяется снижение плотности, прежде всего, в позвонках.

Таким образом, длительно существующий первичный гиперпаратиреоз чреват катастрофическими последствиями для скелета, независимо от типа строения костного вещества. Кроме риска патологических переломов длинных костей наблюдаются уплощение тел позвонков, кифосколиоз, резкое уменьшение роста пациента. Со стороны позвонков отмечаются их патологические изменения по типу «рыбьих позвонков» в нижнегрудном и поясничных отделах и клиновидные деформации в среднегрудном отделе.

Яркими клиническими проявлениями со стороны костей могут сопровождаться случаи возникновения первичного гиперпаратиреоза у детей. Вообще клинически выраженный первичный гиперпаратиреоз у пациентов в возрасте моложе восьми лет в специальной литературе мы не встретили. Однако, в силу незавершенного остеогенеза, действие избытка паратгормона проявляется у детей быстрее – возникают деформации костей нижних конечностей, позвоночника, переломы, кисты челюстей и т.п. *При этом в последнюю очередь педиатры, травматологи, стоматологи, как правило, подумают о наличии у пациента первичного гиперпаратиреоза, если нет данных о гиперкальциемии.*

Редким, но весьма специфичным рентгенологическим симптомом является образование «бурых» или «коричневых» опухолей (в зарубежной специальной литературе – brown tumors), чаще в губчатых костях – челюстях, ключицах. Эти псевдоопухолевые образования гранулематозного строения имитируют костный неопластический процесс, в результате они становятся причиной трагических диагностических и лечебных ошибок. Так, случается, что из-за постановки ложного диагноза саркомы кости выполняют ампутации,



Рисунок 9 – Псевдоопухоли (гранулемоподобное разрастание) – brown tumor – челюсти у больных с тяжелым первичным гиперпаратиреозом

делают калечащие операции на челюстях, тогда как подобные патологические изменения при гиперпаратиреозе обратимы и требуют лишь устранения причины возникновения первичного гиперпаратиреоза (рис. 9).

Кроме опухолевидных образований челюстей, у больных ППТ часто выявляются зернистая и груботрабекулярная перестройка костной ткани, диффузное разрежение костей лица, очаговая остеоклазия, резорбция замыкающих пластинок зубных альвеол, субпериостальная резорбция коркового слоя нижней челюсти (Котова И.В., 2004).

**Суставы** также являются слабым звеном в организме больных первичным гиперпаратиреозом. Нагрузка на них возрастает вследствие эрозивных изменений в эпифизах, нарушения геометрии костей. Другой патогенетический фактор артропатий – это отложение солей кальция в синовиальных оболочках, хрящах и периартикулярно, что приводит к хронической травматизации и выраженному болевому синдрому.

**Нервно-мышечные изменения** при первичном гиперпаратиреозе проявляются в слабости и утомляемости, касающихся преимущественно проксимальной мускулатуры нижних конечностей. Это обратимый синдром, быстро исчезающий после операции, характеризующийся в ярких случаях типичной жалобой – затруднением встать с кресла без посторонней помощи.

**Психоневрологические расстройства** порой бывает очень сложно оценить из-за индивидуальных или возрастных особенно-

стей пациентов. В целом они отвечают симптоматике депрессивных состояний, патологических изменений личности, ухудшения памяти. Иногда, особенно при значительной гиперкальциемии, могут наблюдаться явные психотические состояния или спутанность сознания, заторможенность, летаргия вплоть до комы. Распознать личностные изменения помогает общение с родственниками или близкими пациенту людьми. Некоторые больные из-за отсутствия своевременной диагностики гиперпаратиреоза становятся зависимыми от антидепрессантов, болеутоляющих средств, нейролептиков и других психотропных веществ.

**Желудочно-кишечные симптомы** могут включать в себя клинику пептической язвы желудка или 12-перстной кишки, гиперацидного гастрита, желчекаменной болезни, хронического, а иногда и острого панкреатита. Нарушения органов пищеварительной системы могут быть как истинными проявлениями гиперпаратиреозидизма и гиперкальциемии, так и следствиями сопутствующей гипергастринемии в рамках синдрома МЭН-1 или синдрома Золлингера-Эллисона.

Не вполне понятна причинно-следственная связь между гиперпаратиреозом и панкреатитом, который наблюдается у 10-25 % пациентов. Вероятными причинами называют гиперацидность желудочного сока и камнеобразование в протоках. Не только наличие гиперкальциемии, но и нормокальциемии при остром панкреатите должны насторожить клиницистов, так как свободные жирные кислоты, вследствие избыточного липолиза, связывают кальций, приводя к снижению его концентрации в крови.

**Артериальная гипертензия** встречается значительно чаще у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, чем в общей популяции, хотя точные механизмы такого влияния болезни остаются недостаточно изученными. Среди возможных причин называют прямое действие паратгормона на сердечную мышцу, левожелудочковую гипертрофию, *кальцификацию клапанов сердца, миокарда и аорты* (более чем у половины пациентов) (Talpos G.B. et al., 2000). Сама по себе паратиреоидэктомия не всегда существенно влияет на дальнейшее течение гипертонии, хотя гипертрофия левого желудочка оказывается обратимой у большинства пациентов (Clark Orlo H., 2003; Nilsson I.L. et al., 2005).

Брадикардия, неприятные ощущения в области сердца, перебои в его работе встречаются часто при первичном гиперпаратиреозе и коррелируют с тяжестью течения гиперкальциемии.

Первичный гиперпаратиреоз, кроме постепенно развивающихся патологических изменений во многих органах и тканях, может вызывать и неотложные угрожающие жизни состояния, основное из которых – это *гипер-кальциемический криз*. Тяжесть течения клинических проявлений обычно хорошо коррелирует с выраженностью гиперкальциемии. Однако встречаются случаи с относительно легким протеканием болезни при показателях кальциемии более 4 ммоль/л, а также случаи с выраженной клинической картиной тяжелой гиперкальциемии при уровне кальция 3,2-3,5 ммоль/л. Это зависит от скорости возрастания концентрации кальция в крови и наличия интеркуррентных заболеваний.

Выраженная гиперкальциемия (как правило, составляющая более 3,5 ммоль/л) приводит к анорексии, тошноте, рвоте, что еще больше способствует повышению концентрации кальция. Слабость и летаргия, связанные с центральным и нейромышечным действием аномально высокого уровня кальция, приводят к необходимости иммобилизации пациента, что усиливает остеорезорбтивные процессы. Постепенно мозговые нарушения усугубляются, наступает спутанность сознания и в дальнейшем – кома (уровень кальция при этом превышает 4,3-4,4 ммоль/л). Если больному в таком состоянии не оказать своевременную помощь, то разовьется олигурическая почечная недостаточность, нарушится сердечный ритм и наступит смерть (Mihai R., Farndon J.R. , 2000; Wermers R.A. et al., 2006).

*В целом даже умеренной тяжести первичный гиперпаратиреоз существенно увеличивает риск преждевременной смерти, в основном от сердечно-сосудистых и циркуляторных осложнений, последствий переломов костей, пептической язвы и, по некоторым данным, возникновения более частых онкологических заболеваний (Hedback G., Oden A., 1998; Talpos G.B. et al., 2000; Clark Orlo H., 2003; Ghosh S. et al., 2009,).*

*Недавние популяционные исследования шотландских ученых на большом массиве данных (более 3000 случаев болезни) показали двукратное увеличение риска развития злокачественных образований и трехкратное увеличение риска смерти для больных первичным ги-*

*перипаратиреозом по сравнению с соответствующими когортами людей без гиперпаратиреоза (Ghosh S. et al., 2009). Характерно, что для пациентов, оперированных в доскрининговый период (т.е. преимущественно с длительным анамнезом и яркой клинической картиной), риск преждевременной смерти сохраняется повышенным в течение 15 лет и более после перенесенной операции. В то же время пациенты, диагностированные на ранних стадиях болезни, с непродолжительным анамнезом, постепенно выравнивают показатели риска преждевременной смерти с популяционными контрольными группами (Nilsson I.L. et al., 2004). Датские ученые подтвердили подобные сведения, установив повышенные риски заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, болезней костей и пептической язвы желудка, причем эти риски уменьшались после проведенного хирургического лечения, хотя и не достигали уровня контрольных групп (Vichera S., 1987). Удалось рассчитать даже математическую зависимость ожидаемого риска смерти от пола, возраста и массы опухоли околощитовидной железы (Hedback G. et. al., 1995).*

Таким образом, первичный гиперпаратиреоз представляет собой хроническое заболевание с многогранной клинической картиной (в настоящее время далекой от классических описаний болезни), вовлекающей в патологический процесс многие органы и системы, приводящей к существенному дефициту качества жизни, повышенному риску преждевременной смерти и риску возникновения злокачественных образований. Ранняя диагностика и проведение своевременного хирургического лечения позволяют значительно снизить или нивелировать перечисленные риски, заметно улучшить качество жизни пациентов.

---

## 7 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

---

Лабораторная диагностика – это основа своевременного распознавания первичного гиперпаратиреоза и максимально широко выявления заболевания в популяции.

Ключевыми критериями лабораторного диагноза первичного гиперпаратиреоза являются два показателя: **повышенный уровень паратгормона и повышенный уровень кальция** в плазме крови. Одновременное обнаружение у пациента этих двух лабораторных признаков практически не оставляет сомнений в диагнозе первичного гиперпаратиреоза.

**Кальций** в крови научились определять в клинике чуть более ста лет назад – в 1907 году. В крови кальций находится в трех основных формах: ионизированная фракция – 50 %, фракция, связанная с белками – 40-45 %, фракция, состоящая из комплексных фосфатных и цитратных соединений – 5 %. Основные клинические лабораторные параметры заключаются в определении концентрации общего ионизированного (или свободного) кальция крови.

Диапазон нормальных значений **общего кальция** составляет **2,1-2,55 ммоль/л; ионизированного — 1,05-1,30 ммоль/л.**

Следует отметить то, что верхняя граница нормальных значений общего кальция пересматривалась неоднократно в течение последних 30 лет, причем каждый раз с корректировкой в меньшую сторону и снизилась с 2,75 до 2,65 и 2,55 ммоль/л в последних руководствах (Jacobs David S. et al., 1996; Cook G.J.R., 1998; Wermers RA. et al., 2006; Bilezikian J.P. et al., 2009).

Общий кальций – наиболее широко применяемый показатель, который используется в качестве одного из главных компонентов комплексных биохимических исследований крови с помощью современных автоматических анализаторов. При такой методике ис-

следования этот параметр является достаточно надежным, так как мало зависит от человеческого фактора при соблюдении стандартных требований к забору крови и определению показателей. Однако в реальной практике отечественной медицины можно чаще встретить ручное биохимическое исследование крови на общий кальций, при котором возможны довольно грубые отклонения как в сторону уменьшения (длительное пребывание крови в пробирке при комнатной температуре, ошибки калибровки и т.п.), так и в сторону увеличения (стеклянная посуда, а не пластиковые вакутайнеры для забора и центрифугирования крови, наличие примесей других реагентов и т.д.).

Кроме того, даже правильно выполненный анализ на определение общего кальция крови требует корректировки по уровню содержания в крови белков, и прежде всего *альбумина*. Чем меньше концентрация альбумина по сравнению с нормой (40 г/л), тем выше должна быть истинная концентрация кальция при сравнении с зарегистрированной и, наоборот, при повышении концентрации альбумина коррекция должна проводиться в сторону снижения уровня кальция в крови. Таким образом, метод требует **поправки на 0,2 ммоль/л на каждые 10 г/л отклонения от средне-нормального значения альбумина**.

*Например, если при лабораторном показателе концентрации общего кальция крови 2,5 ммоль/л уровень альбумина составляет 20 г/л, то скорректированная концентрация кальция будет 2,9 ммоль/л, т.е.  $2,5 + (40-20) : 10 \times 0,2$ .*

Другой метод коррекции показателя общего кальция по уровню протеинов крови подразумевает поправку значения общего кальция в зависимости от концентрации общего белка крови. Формула расчета имеет следующий вид:

$$Ca_{\text{корр.прот.}} = Ca_{\text{общ.}} : (\text{Белок}_{\text{общ.}} : 160 + 0,55),$$

где  $Ca_{\text{корр.прот.}}$  – скорректированный по общему белку кальций крови;

$Ca_{\text{общ.}}$  – общий кальций крови, ммоль/л;

$\text{Белок}_{\text{общ.}}$  – общий белок крови, г/л.

*Например, при показателе общего кальция крови 2,5 ммоль/л и общем белке крови 60 г/л истинный уровень общего кальция составит 2,72 ммоль/л.*

Погрешностей можно избежать путем непосредственного определения *ионизированного кальция крови*. Этот показатель менее вариабельный, однако для его определения необходимо специальное оборудование – анализатор с использованием ион-селективных электродов.

*Правильность определения и трактовки показателя уровня ионизированного кальция зависит от технического состояния и тщательной калибровки аппаратуры, а также от учета влияния на концентрацию кальция уровня рН крови. Кислотно-щелочное состояние влияет на содержание ионизированного кальция в крови путем воздействия на процесс связывания кальция с белками. Ацидоз уменьшает связывание кальция с белками крови и ведет к увеличению уровня ионизированного кальция, в то время, как алкалоз усиливает процесс связывания кальция с протеинами и уменьшает уровень ионизированного кальция. Эта корректировка заложена в автоматическую программу современных анализаторов ионизированного кальция, однако в более ранних моделях не использовалась, что может приводить к неверной оценке показателя и явиться одной из причин задержки в постановке верного диагноза первичного гиперпаратиреоза.*

Основными внешними факторами, влияющими на уровень кальция крови, являются прием витамина D и тиазидовых диуретиков (оба фактора способствуют повышению его).

Второй из основных компонентов лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза – ***уровень паратиреоидного гормона крови*** – также требует грамотной оценки и учета объективных и субъективных факторов, способных исказить его истинное значение.

Нормальный диапазон концентраций ***паратгормона у здоровых людей составляет 10-65 мкг/л (пг/мл) или 12-60 пмоль/дл.***

Обладея несомненными преимуществами перед концевыми фрагментами молекулы паратгормона в плане адекватности параметра исследуемым целям, определение интактного паратгормона сопряжено с целым рядом сложностей. Прежде всего – это очень короткий срок полураспада молекулы в организме (несколько минут) и чувствительность анализа к срокам пребывания крови и сыворотки при комнатной температуре. Вот почему порой так разнятся

анализы, сделанные в один и тот же день в разных лабораториях. Ведь достаточно собрать кровь не в вакутайнер, а в открытую пробирку, оставить пробирку при комнатной температуре на 10-15 минут или использовать неохлаждаемую центрифугу – и результат анализа может существенно измениться в сторону занижения концентрации. Как правило, в практике встречается именно ложное занижение результатов исследования, вот почему из нескольких серийных исследований за короткое время следует доверять наивысшему результату. Именно поэтому критически важным является не только стандартизация самого гормонального исследования, но и этап забора крови и подготовки сыворотки к анализу. Это должно происходить с максимально короткими сроками пребывания крови в неохлажденном виде. Иными словами, чем более стандартизован и автоматизирован процесс забора крови и проведения анализа, тем надежнее, точнее будут результаты (Jacobs David S. et al., 1996; Stefenelli T. et al., 1997; Pagana K.D., 1998).

В последнее десятилетие появились реактивы 2-го и 3-го поколений, а также автоматические аппараты для мгновенного исследования крови на паратгормон, применяемые в основном интраоперационно для оценки радикальности операции. Последняя разработка голландской фирмы Phillips, обнародованная на съезде Европейского общества эндокринных хирургов (ESES-2010, Vienna), обещает до минимума упростить процедуру, автоматизировать все процессы (в аппарат загружается уже не плазма, а цельная кровь!) и сократить время проведения исследования до 3-5 минут (Jarrige V. et al., 2010).

При оценке результатов исследования паратгормона крови необходимо учитывать суточный ритм секреции гормона (с пиком концентрации в 2 часа ночи и минимумом – в 2 часа дня).

По-видимому, наиболее существенное влияние на правильную оценку основной лабораторной пары критериев – кальций/паратгормон – оказывают снижение функции почек и дефицит витамина D, частота которых в значительной степени недооценивается врачами.

Нарушение почечной функции оказывает многогранное воздействие как на постановку первичного диагноза, так и на клиническую оценку течения первичного гиперпаратиреоза. Так, например, снижение показателя клиренса креатинина на 30 %, а в последней редакции руководства по асимптомному первичному гиперпа-

ратиреозу падение уровня клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин признаны показанием к хирургическому лечению малосимптомных вариантов болезни (Bilezikian J.P. et al., 2009).

Однако длительное нарушение функции почек, которое могло быть вызвано прямым действием паратгормона либо явлениями вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, само по себе сопровождается увеличенной потерей кальция с мочой (прежде всего в ответ на сниженную экскрецию фосфата в связи с утратой способности к его выведению пораженными почками). Эти факторы во многом способны объяснить нередкие случаи возникновения нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза либо отсутствие устойчивой гиперкальциемии, что затрудняет постановку правильного диагноза.

**Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз**, по мнению авторитетных современных ученых (Mihai R., Farndon J.R., 2000; Bilezikian J.P. et al., 2009) – это настоящая диагностическая проблема и вызов современной лабораторной диагностике; его необходимо дифференцировать со случаями идиопатической гиперкальциурии, связанной с увеличенным всасыванием кальция в кишечнике, уменьшенной тубулярной реабсорбцией кальция или первичной гиперфосфатурией во избежании ненужных операций. Однако несвоевременно поставленный диагноз первичного нормокальциемического гиперпаратиреоза приведет к нарастанию почечной недостаточности, образованию новых мочевого камней.

Различить эти два патологических состояния, близкие по лабораторным признакам, может помочь проведение пробы с тиазидовыми диуретиками, которые помогут скорректировать течение гиперкальциурии, связанной со «сбросом» лишнего кальция и нормализацией уровня паратгормона. При нормокальциемическом первичном гиперпаратиреозе тиазидовые диуретики будут способствовать развитию гиперкальциемии и не снизят уровень паратгормона.

В связи с этим необходимо упомянуть еще один очень важный критерий лабораторной диагностики – уровень **суточной кальциурии**. Этот показатель носит больше дифференциальное, чем диагностическое значение. Он позволяет отдифференцировать схожее по основным критериям (одновременное повышение уровня кальция

и паратгормона в крови) заболевание – семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию. Эта патология сейчас стала более понятной, она представляет собой скорее не одно, а целую группу состояний, связанных с нарушением регуляции кальциевого обмена, в основе которых лежат мутации гена кальциевого рецептора (их известно уже более 30). Важным отличием этого состояния, при котором будут наблюдаться стабильная гиперкальциемия и незначительное повышение уровня паратгормона, является снижение уровня кальциурии (обычно менее 2 ммоль/сутки), тогда как при первичном гиперпаратиреозе уровень кальциурии остается нормальным или повышается (более 6-8 ммоль/л), в зависимости от тяжести процесса и состояния функции почек.

**Наиболее точный метод оценки кальциурии** – это расчет отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина, так как экскреция кальция напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации. Формула расчета следующая:

$$\text{Клиренс Ca} / \text{Клиренс Cr} = Ca_u \times Cr_s / Cr_u \times Ca_s,$$

где  $Ca_u$  – кальций мочи,  $Cr_s$  – креатинин сыворотки,  $Cr_u$  – креатинин мочи,  $Ca_s$  – кальций сыворотки.

Важно, чтобы все показатели были конвертированы в одинаковые единицы измерения (например, ммоль/л). Дифференцирующим (в пользу семейной гипокальциурической гиперкальциемии) является соотношение 1 : 100 (или 0,01), тогда как при первичном гиперпаратиреозе оно обычно составляет 3 : 100 – 4 : 100.

Поможет в диагностике также исследование кровных родственников (сиблингов первой линии), поскольку заболевание носит аутосомно-доминантный характер и вероятно поражает половину потомков (с развитием лабораторных проявлений уже в раннем детстве). В силу малосимптомного течения болезни лечение, как правило, не требуется, а операция не оказывает существенного клинического эффекта.

Не менее сложным видится воздействие дефицита витамина D на клинические проявления и лабораторную диагностику первичного гиперпаратиреоза.

Витамин D действует в целом синергически с паратгормоном, оказывая гиперкальциемическое влияние. Однако существует и не-

посредственное отрицательное взаимодействие витамина D с паратиреоцитами, угнетающее синтез паратгормона (при избытке витамина) и стимулирующее его выработку (при его недостатке) через молекулярные механизмы транскрипции гена и, возможно, путем непосредственного действия на определенные рецепторы.

Дефицит витамина D, который ранее ассоциировался исключительно с проблемами педиатрии, оказался очень распространенным во всех возрастных группах даже в благополучно развитых странах. Так, среди госпитализированных пациентов в США дефицит витамина D был обнаружен с частотой 57 % (Luman D., 2005). Проблема является настолько актуальной, что дискутируется вопрос о пересмотре нормальных границ концентраций паратгормона в крови (с установлением оптимального минимума и безопасной верхней границы) с учетом степени витамин D-дефицита (Bilezikian J.P. et al., 2009).

Консенсусное руководство по диагностике и лечению асимптомного первичного гиперпаратиреоза призывает к **определению уровня 25(ОН) витамина D** у всех пациентов с подозрением на первичный гиперпаратиреоз. В случае выявления сниженного (менее 20 нг/мл) либо нижненормального уровня 25(ОН) витамина D следует проводить осторожную коррекцию с последующим повторным обследованием для принятия решения о лечебной тактике (Bilezikian J.P. et al., 2009). При этом многие авторы обращают особое внимание на изменение клинического течения первичного гиперпаратиреоза в условиях дефицита витамина D (преимущественно в сторону утяжеления), несмотря на менее выраженные биохимические сдвиги. К сожалению, определение концентрации витамина D остается малодоступным из-за высокой стоимости исследования и выполнения его лишь в коммерческих лабораториях.

К числу первоочередных дополнительных критериев диагностики и дифференцирования первичного гиперпаратиреоза и некоторых других состояний со сходными клинико-лабораторными показателями относится **уровень фосфора в крови**.

Нормальное значение фосфатемии для взрослых находится в пределах **0,85-1,45 ммоль/л**. Для первичного гиперпаратиреоза характерно уменьшение этого показателя до нижней границы нормы или ниже ее при тяжелой гиперкальциемии, что встречается

примерно у 30 % пациентов. Особенно показателен этот параметр при выявлении одновременного повышения почечной экскреции фосфора, связанного с угнетением паратгормоном реабсорбции фосфатов.

Напомним, что уровни кальция и фосфора в крови очень тесно связаны в обратно-пропорциональной зависимости. Показатель **произведения сывороточных концентраций общего кальция и фосфора ( $Ca \times P$ )** является очень важным и устойчивым параметром гомеостаза человека, контролируемым многими системами. *Превышение этого произведения до значений более  $4,5$  (ммоль/л)<sup>2</sup> или  $70$  (мг/л)<sup>2</sup> приводит к массивному образованию в крови нерастворимых фосфатных соединений кальция, которые могут вызвать всевозможные ишемические и некротические поражения.*

Кроме диагностического значения (для подтверждения диагноза первичного гиперпаратиреоза), уровень фосфора в крови служит дифференцирующим критерием для различия между собой первичного и вторичного гиперпаратиреоза, вызванного хронической почечной недостаточностью. В этом случае уровень фосфора имеет тенденцию к повышению в зависимости от тяжести нарушения функции почек, что связано с утратой способности к активному выведению фосфатов.

*Тяжелая гиперфосфатемия при терминальных стадиях хронической почечной недостаточности может корригироваться только гемодиализом, поэтому оценивать показатель нужно перед проведением диализа.*

Помимо гиперфосфатемии отличительной особенностью вторичного гиперпаратиреоза всегда будет *нормальный или сниженный уровень кальция в крови, пока заболевание не перейдет в следующую фазу — третичный гиперпаратиреоз* (развитие аденом на фоне длительной гиперплазии околощитовидных желез с автономизацией их функции).

Дополнительным лабораторным диагностическим критерием служит также умеренная **гиперхлоремия**. Она относится к непостоянным симптомам. Более точным показателем считается соотношение концентрации хлора к фосфору в крови – при первичном гиперпаратиреозе оно превышает 100 при измерении в ммоль/л, а в норме – менее 100.

Полезными для диагностики и установления тяжести заболевания являются **показатели усиленной перестройки костного вещества и остео-резорбции** под действием длительного избыточного выделения в кровь паратгормона. К числу маркеров остео-резорбции относят **повышенный уровень щелочной фосфатазы (ее костной фракции), остеокальцина крови, а также экскрецию с мочой гидроксипролина и циклического аденозин-монофосфата (ц-АМФ)**. Однако эти показатели неспецифичны, могут встречаться при любой форме гиперпаратиреоза и других состояниях, связанных с активной перестройкой костного вещества (например, при болезни Педжета). Их значения более информативны в качестве показателей тяжести поражения костной системы.

**Таким образом, суммируя принципы лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза, можно сформулировать следующие ключевые тезисы (Черенько С.М., 2011).**

1. Скрининг гиперкальциемии – наиболее рациональный метод выявления первичного гиперпаратиреоза в популяции.
2. Наиболее важным диагностическим показателем является одновременное повышение уровней кальция и паратгормона крови. При этом следует учитывать определенные пропорции этого повышения: кальций при первичном гиперпаратиреозе редко превышает уровень 3 ммоль/л; тяжелая гиперкальциемия, как правило, сопровождается очень высоким показателем паратгормона (как минимум, 5-10-кратным).
3. Явственная гиперкальциемия и незначительное повышение уровня паратгормона (или верхненормальные его значения) более характерны для семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Подтвердить ее можно исследованием суточной кальциурии (должна быть снижена), предпочтительно в соотношении с клиренсом креатинина, а также обследованием кровных родственников.
4. Умеренное повышение (или верхненормальные значения) кальция крови и незначительное повышение уровня паратгормона больше свидетельствуют в пользу первичного гиперпаратиреоза (стертых его форм) в связи с несупрессированным уровнем паратгормона, который в норме быстро снижается из-за моментального реактивного уменьшения

его секреции околотитовидными железами в ответ на незначительное повышение уровня кальция крови.

5. Все случаи гиперкальциемии эндогенного (злокачественные опухоли, миеломная болезнь, гранулематозы, тиреотоксикоз и т.д) или экзогенного (гипервитаминоз D, тиазидовые диуретики, молочно-щелочной синдром и др.) происхождения сопровождаются супрессированным или даже нулевым уровнем паратгормона крови.
6. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой диагностическую проблему чаще при первичном дефиците витамина D, когда отмечаются умеренное повышение уровня паратгормона и нормальный показатель кальция в крови. Вторичный гиперпаратиреоз почечного генеза легче диагностировать по наличию гиперфосфатемии и сниженного или ненормального уровня кальция в крови, а также признаков нарушения почечной функции.

*В любом из клинических вариантов болезни очень важны взвешенное решение при постановке окончательного диагноза, серийное исследование параметров, изучение дополнительных диагностических факторов в связи с принципиальными отличиями в лечебной тактике при первичном гиперпаратиреозе и других состояниях.*

---

## 8 ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

---

*Инструментальные методы исследования* позволяют врачам следующее:

- 1) подтвердить диагноз;
- 2) установить тяжесть течения заболевания и степень поражения других органов и систем (костей, почек);
- 3) провести топическую диагностику и визуализацию патологически измененных и гиперфункционирующих околощитовидных желез.

Истинно диагностическая роль инструментальных методов обследования пациентов с подозрением на первичный гиперпаратиреоз невелика. Обнаружение тех или иных косвенных симптомов все равно будет носить вспомогательный характер и не будет правомочным в постановке диагноза без основных лабораторных критериев болезни. В то же время показанием к назначению проведения целенаправленной диагностики все еще служит случайное выявление тех или иных клинико-рентгенологических, сонографических или денситометрических признаков болезни. Именно поэтому в совокупности безусловно стоит учитывать данные ультразвукового исследования брюшной полости и забрюшинного пространства:

- эхопозитивные конкременты в почках и мочевыводящих путях;
- конкременты в желчных путях и желчном пузыре, нефрокальциноз.

Особенно должны настораживать рецидивные камни в почках и коралловидные конкременты. Частота первичного гиперпаратиреоза

реоза среди их обладателей достигает 17 % (Talpos G.B. et al., 2000; DeGroot L.J., Jameson J.L., 2006; Wimmer G.et al., 2010).

**Рентгенологические методы** исследования при первичном гиперпаратиреозе включают в себя обзорную рентгенографию грудной клетки и брюшной полости (позволяют случайно выявить консолидированные переломы ребер, *кальцификацию клапанов сердца, перикарда и аорты*, рентгенпозитивные камни в почках, так называемые «бурые» опухоли или гранулематозные разрастания в губчатых костях – гребне подвздошной кости, ребрах, позвонках, установить кифо-сколиотические искривления позвоночника, обнаружить очаги метастатической кальцификации мягких тканей, кальцификацию сухожилий, синовиальных сумок, суставов), а также целенаправленное рентгеновское исследование костей скелета.

Для уменьшения частоты встречаемости рентгенологических изменений костей при первичном гиперпаратиреозе выделяют следующие критерии (Черенько С.М., 2011):

- 1) диффузное истончение коркового вещества кости;
- 2) остеосклероз (преимущественно костей таза, черепа);
- 3) остеолизис ногтевых фаланг кистей и стоп;
- 4) субпериостальную резорбцию (в первую очередь – лучевых поверхностей средних фаланг пальцев кисти, дистальной части локтевой кости);
- 5) образование костных кист в длинных трубчатых костях и верхней и нижней челюстях, ребрах, ключице;
- 6) патологические переломы и следы их замедленной консолидации.

Одна из характерных особенностей тяжелого вторичного гиперпаратиреоза, что может быть хорошо видно как при обычной рентгенографии, так и при компьютерной томографии, – это массивные диффузные и очаговые отложения нерастворимых кальциево-фосфатных соединений в мягких тканях различной локализации.

Определенное диагностическое значение имеют и **электрокардио-графические** изменения, характерные для первичного гиперпаратиреоза и отражающие преимущественно гиперкальциемическое состояние пациентов, а также гипертрофию миокарда.

К таким изменениям ЭКГ относят **следующие**: укорочение интервала Q-T, удлинение интервала P-R, расширение комплекса

QRS, укорочение интервала ST, уплощение или инверсию зубца T, его расширение.

**Большое** диагностическое и прогностическое значение имеют результаты **денситометрических исследований костей**. Определенные степени плотности костного вещества в отдельных точках скелета и общей его минерализации с помощью проведения высокоточной рентгеновской денситометрии приобрело особую важность в последние два десятилетия, когда для большинства пациентов классические рентгенологические признаки поражения костей потеряли свою актуальность.

В мире получил распространение метод изучения минеральной плотности кости с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray absorptiometry – DXA).

Аппарат представляет собой компьютеризированный комплекс, содержащий в себе два источника рентгеновского излучения разных энергетических уровней, направляемых на определенные участки скелета пациента. После вычитания излучения, поглощенного мягкими тканями, рассчитывается поглощение костной тканью энергии от каждого излучателя и определяется окончательный показатель минеральной плотности кости. Этот метод является не только наиболее точным, стандартизированным, но и не несет в себе риска облучения из-за минимальных дозовых нагрузок (около 1 мкЗв). Обычно исследование направлено на изучение степени минеральной плотности участков скелета, наиболее подверженных переломам вследствие остеопороза (бедро, позвоночки, лучевая кость), но может также быть направлено и на измерение плотности костного вещества всего организма. Важным является не только регистрация уровня снижения минеральной плотности костей, но и точная его оценка, а также реакция костной системы на лечение и динамика изменений при мониторинге пациентов.

Известны и применяются на практике также и другие методы определения массы и плотности костей. К ним относятся следующие:

- периферическая DXA (pDXA), проводящая денситометрию периферических фрагментов костей (пальцы, запястье, пятка);
- периферическая количественная компьютерная томография (pQCT), требующая особого оборудования и использующая-

- ся в основном в исследовательских целях для изучения коркового и губчатого вещества кости;
- количественная компьютерная томография на обычном оборудовании, но со специальными волюметрическими программами;
  - ультразвуковая количественная денситометрия, направленная на изучение дистальных фрагментов костей (пяточная кость, локоть, запястье), использующая приблизительную оценку степени минеральной плотности кости по изменению скорости прохождения ультразвуковых волн (применяется как скрининговый и оценочный метод, дает расчетный показатель, эквивалентный T-критерию);
  - радиографическая абсорбциометрия (или фотоденситометрия), использующая обычное рентгеновское излучение для снимка костей пальцев кисти с последующим программным анализом снимков;
  - одиночная рентгеновская абсорбциометрия (с одним излучателем рентген-лучей), используется для изучения плотности периферических сегментов костей (пяточная кость, запястье), погруженных в водную среду.

### **Топическая диагностика околощитовидных желез**

Последние два десятилетия были ознаменованы революционными изменениями в области клинического применения современных методов визуализации околощитовидных желез. Классическая паратиреоидология скептически оценивает значение методов визуализации для диагностики и повышения эффективности лечения первичного гиперпаратиреоза. В кон-сенсусном руководстве по лечению асимптомного гиперпаратиреоза в 2002 году был еще раз подтвержден известный постулат, что *лучшей технологией обнаружения околощитовидных желез является наличие опытного хирурга, предпринимającego традиционную операцию с ревизией всех четырех околощитовидных желез*. Примером эффективности подобного подхода может быть и опыт одного из корифеев современной эндокринной хирургии J.A.van Heerden, который приводит непревзойденные результаты (99,5%!) хирургического излечения больных первичным гиперпаратиреозом в серии из 384 последовательных

операций, выполненных по традиционной методике за двухлетний период. Все они достигнуты без применения каких-либо технических средств дооперационной визуализации паратиреоидных аденом (Vestergaard P., Mosekilde L., 2003).

Однако развитие новых методов визуализации, прежде всего *сцинти-графии околощитовидных желез с использованием радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$* , дает уникальную возможность верифицировать до операции эктопическое расположение паратиреоидной аденомы, что уже само по себе не может не привлекать хирургов.

В качестве методов визуализации околощитовидных желез применяются следующие:

- *ультрасонография в режиме реального времени с доплеровским исследованием;*
- *сцинтиграфия околощитовидных желез с различными радиофармпрепаратами и изотопами;*
- *спиральная компьютерная томография;*
- *магнитно-резонансная томография;*
- *ангиография сосудов околощитовидных желез;*
- *позитронно-эмиссионная томография.*

Наиболее доступным и привлекательным в силу возможности объемного и структурного исследования патологической околощитовидной железы является *ультразвуковое исследование*, которое способно выявить гиперпластические околощитовидные железы диаметром более 5-7 мм при шейной их локализации. *К недостаткам метода относится его бесполезность при загрудинном (интра-тимическом или медиастинальном) расположении аденом, а также прямо-пропорциональная зависимость успешности локализации от размера железы и опыта врача.*

Чувствительность метода сонографии для проведения визуальной оценки гиперфункционирующих околощитовидных желез составляет в среднем 75-80 % (в пределах от 40 до 86 %, по разным данным). Специфичность метода намного ниже (35-50 %) из-за наличия множества объективных и субъективных факторов (увеличенной щитовидной железы и узлообразования в ней, явлений аутоиммунного тиреоидита, шейного лимфаденита, рубцовых изменений, связанных с предшествующими операциями, индивидуальных особенностей анатомического строения шеи, опыта и

интуиции сонографиста). Следует отметить, что при повсеместном распространении УЗИ-аппаратов в больших и малых городах, в специализированных и неспециализированных учреждениях сохраняется повсеместная «увлеченность» врачей-сонографистов проблемами щитовидной железы с почти полным отсутствием опыта проведения диагностики первичного гиперпаратиреоза и увеличенных околощитовидных желез. Ведь даже при случайном выявлении подозрительного на паратиреоидную аденому образования на шее в стране диагностировались бы тысячи новых пациентов ежегодно с учетом той огромной массы обследований щитовидной железы (зачастую необоснованных и бесполезных), которая выполняется в поликлиниках, диагностических центрах и стационарах. На деле приходится сталкиваться с длительным (иногда в течение 5-10 лет) ультразвуковым мониторингом узловых образований щитовидной железы, часто даже с пункционной биопсией последних (!), которые в действительности являются паратиреоидными аденомами.

Ультразвуковое исследование околощитовидных желез проводится в положении, когда пациент лежит на спине с несколько запрокинутой головой и небольшим валиком под плечами (последнее особенно важно при короткой шее). Используется линейный трансдуктор (аналогичный датчику для щитовидной железы) с частотой 5-7,5 МГц, позволяющий обеспечить оптимальную глубину исследования в 3-5 см. Сканирование проводится систематически, билатерально и сравнительно для обеих сторон. Сначала выполняется поперечное сканирование, затем — продольное. Первоначально исследуется область типичного расположения околощитовидных желез – от длинных мышц шеи сзади до щитовидной железы спереди и от трахеи медиально до сонных артерий латерально. Затем исследование продолжается в более широких границах, захватывая подчелюстные области, сосудистые пучки шеи и передневерхнее средостение (для этого датчик максимально погружается в яремную вырезку). Слева необходимо обязательно исследовать параэзофагеальное пространство, для чего голова пациента поворачивается в противоположную сторону. Изучаются как линейные размеры околощитовидных желез, так и их форма, эхогенность, однородность и расположение. В конце исследование дополняется цветным доплеровским картированием для оценки васкуляризации, взаиморасположения с крупными

сосудами. Кроме того, изучается структура щитовидной железы, определяется наличие в ней очаговых образований, возможного интратиреоидного расположения околощитовидных желез.

В типичных случаях заболевания ультразвуковая картина при одиночной аденоме околощитовидной железы является достаточно характерной и имеет ряд специфических признаков.

*Аденомы, исходящие из верхних околощитовидных желез, расположены, как правило, на уровне верхних двух третей тиреоидной доли, прилегают к задней ее поверхности, часто занимая пространство между боковой*

*поверхностью трахеи и задне-медиальной поверхностью щитовидной железы.* При этом паратиреоидная аденома формируется давлением на нее этих соседних органов и, будучи намного мягче и нежнее их по консистенции, приобретает полигонально-неправильные очертания (чаще треугольные, иногда округлые с перетяжками от проходящих рядом сосудов или возвратного гортанного нерва, расположенного обычно по вентральной поверхности такой аденомы).

Типичная сонографическая картина аденомы околощитовидной железы представляет собой небольшое (1-2 см), четко очерченное гипоэхогенное образование неправильно-овоидной формы с усиленным внутрижелезистым кровотоком, расположенное позади щитовидной железы, отделенное от нее фасциальной прослойкой. Для аденомы (гиперплазии) околощитовидной железы характерна очень низкая эхогенность, которая всегда ниже эхогенности щитовидной железы, иногда почти неотличимая от эхогенности кистозного жидкостного образования. Эхо-структура паратиреоидной ткани очень нежная, мелкозернистая, часто абсолютно гомогенная.

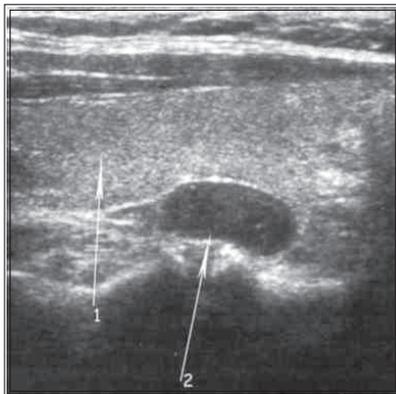


Рисунок 10 – Типичная ультразвуковая картина аденомы околощитовидной железы (1 – тиреоидная ткань, 2 – паратиреоидная аденома)

Исключения составляют длительно существующие аденомы с вторичными изменениями (склероз, кровоизлияния, кальцификаты) либо злокачественные опухоли, которые, как правило, имеют большие размеры (превышают 3-4 см) и сопровождаются клиникой тяжелой гиперкальциемии. Могут возникать трудности в проведении дифференциации интратиреоидной аденомы околощитовидной железы и тиреоидных узлов.

Следует также помнить о том, что естественная миграция аденом верхних околощитовидных желез происходит в направлении верхнего заднего средостения, слева – вдоль трахеоэзофагеальной борозды, справа – ретро-трахеально кпереди от позвоночника. Нижние же аденомы мигрируют в переднее верхнее средостение, располагаясь в более поверхностной плоскости по отношению к передней грудной стенке.

*Патологически увеличенные нижние околощитовидные железы обычно находятся вблизи нижних полюсов щитовидной железы, иногда проходят по задней или по переднебоковой поверхности.* В 40-50 % случаев они находятся в тиреотимическом тракте или верхних полюсах тимуса. В целом, чем поверхностнее находится аденома, тем более вероятно, что она исходит из нижних околощитовидных желез.

*Пункционная биопсия* аденом околощитовидных желез является нежелательным элементом обследования пациента из-за возможного паратиреоматоза (обсеменения клетками опухоли) окружающей клетчатки. Однако если такое исследование было проведено (дифференциация с узлами щитовидной железы), то следует учитывать вероятное сходство цитологической картины с коллоидными либо атипичными (подозрительные на рак) тиреоидными узлами. Дифференцирующим критерием в таких случаях была бы окраска на тиреоглобулин или паратгормон, но реальные возможности таких исследований весьма ограничены и требуют хотя бы изначального подозрения на наличие гиперпаратиреоза.

Вторым по частоте применения и первым по диагностическим возможностям визуализации является ***радиоизотопное скинтиграфическое исследование околощитовидных желез с использованием радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .***

Скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  носит определенный функциональный характер, хотя и не является абсолютно специфической для паратиреоидной ткани, так как органически связанный изотоп имеет тропность

и к другим тканям с высокой митохондриальной активностью (в зоне шеи – это щитовидная и околощитовидные железы, слюнные железы). Изображения, получаемые при сканировании, могут представлять собой статичную плоскостную картинку или быть совмещенными с компьютерной томографией (так называемая однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ или *single photon emission computerised tomography, SPECT*), дающей трехмерное изображение. Для получения изображения околощитовидных желез используют либо двухфазный протокол исследования, либо двухизотопный (субтракционный, основанный на вычитании изображений) протокол.

*Двухфазный протокол* основан на разной скорости вымывания изотопа из щитовидной и околощитовидных желез. Статичные снимки делаются на 10-15, 60 и 120-й минутах исследования после внутривенного введения 740 МБк  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Позитивным результатом считается задержка изотопа в зоне возможной локализации паратиреоидной аденомы на отсроченных снимках. Важно делать снимки и на 60-й и на 120-й минутах, так как скорость вымывания изотопа может варьировать в значительных пределах.

*Субтракционный протокол* сцинтиграфии основан на «вычитании» из изображения, полученного при использовании  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  (накапливается и щитовидной и околощитовидными железами) изображения щитовидной железы, полученного при использовании тропного только к ней изотопа – предпочтительней использовать йод-123 или технеций-99т-пертехнетат натрия. Для этого первоначально назначают 12 МБк йода-123 за 2 часа до исследования. Через два часа выполняют первое сканирование, затем вводят 740 МБк  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  и повторяют его. Изображение оценивают после «вычитания» нормализованных по положению пациента снимков. Позитивным считается очаг накопления, полученный после «вычитания».

**ОФЭКТ** (или **SPECT**) – исследование можно проводить при наличии обоих вариантов протоколов сцинтиграфии, проведенной через 45 минут после инъекции  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Сканирование захватывает не только область шеи, но и область средостения и грудной клетки. *Огромным преимуществом метода является возможность оценить взаимное расположение щитовидной и околощитовидных желез, а также очаги эктопического накопления изотопа с точной их привязкой к анатомическим структурам.*

Очаги локального накопления изотопа классифицируют как задние и передние (по отношению к задней поверхности щитовидной железы), что более информативно. Фронтальная плоскость, проходящая через верхушку нижнего полюса доли щитовидной железы, отделяет задние (почти всегда соответствуют верхним околощитовидным железам) фокусы захвата изотопа от передних (чаще соответствуют нижним околощитовидным железам).

Серийные снимки при ОФЭКТ-исследовании значительно точнее, чем плоскостная сцинтиграфия.

Эффективность метода достигает 80-95 %, однако существенно снижается при низкой гормональной активности и размерах аденомы, при гиперплазии околощитовидных желез или поражении нескольких желез. Так, чувствительность для обнаружения одиночных паратиреоидных аденом достигает 95-100 %, при гиперплазии железы снижается до 50-62 %, а при множественных аденомах — до 37 % (Randolph G.W., 2003; Clark O.H., Duh Q., Kebebew E., 2005). При этом нужно помнить о возможности ложно-отрицательных данных при двойной аденоме, когда крупная и более активная опухоль доминирует на снимке и имитирует одиночное поражение, хотя верное обнаружение двойных аденом не является редкостью (рис. 11, Черенко С.М., 2011).



Рисунок 11 – Макропрепарат (слева) выявленных двойных аденом (нижней правой и верхней левой околощитовидных желез) на сцинтиграмме (справа)

В настоящее время проводятся исследования других радиофармпрепаратов, обещающих большую диагностическую эффективность по сравнению с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI – это соединения технеция-99m с тетрофосмином и фурифосмином, однако в клиническую практику они еще не внедрены.

Другие визуализационные методы исследования имеют существенно меньшую чувствительность, значительно меньшую специфичность и используются в основном при неэффективности вышеописанных методов.

Так, **спиральная мультidetекторная компьютерная томография** при использовании срезов толщиной 3 мм и внутривенном контрастном усилении (нужно помнить о затруднении последующего радиоизотопного исследования щитовидной железы) демонстрирует показатели чувствительности в обнаружении паратиреоидных аденом до 56-60 и 40 % – для гиперплазии околощитовидных желез (Randolph G.W., 2003).

**Компьютерная томография** может оказаться полезной при ложно-отрицательных результатах сцинтиграфии и сомнительных данных сонографии (наличие сопутствующего многоузлового зоба) даже при шейной локализации паратиреоидной аденомы.

При эктопическом внутригрудном расположении компьютерная томография обеспечивает более точную топографию опухоли по отношению к сосудам средостения.

**Магнитно-резонансная томография** не имеет существенных преимуществ перед компьютерной томографией и используется реже. К ее недостаткам относится, как и при компьютерной томографии, появление артефактов, связанных с глотанием, дыханием и другими движениями пациента, а также низкая специфичность результатов.

**Ангиография** сосудов, питающих околощитовидные железы, используется казуистически редко и преимущественно при безуспешной локализации рецидивной или персистирующей опухоли (иногда совместно с забором крови на определение сравнительной концентрации паратгормона из правой и левой яремных вен для локализации стороны поражения).

Необычайную популярность и перспективность получил в последние годы метод **позитронной эмиссионной томографии**

(ПЭТ), который уже при первых сравнительных исследованиях с  $^{18}\text{F}$ -фтор-дезоксиглюкозой (FDG) показал более высокую чувствительность по сравнению со сцинтиграфией, так же, как и с использованием  $^{11}\text{C}$ -метионина (Neumann D.R., 1996; Cook G.J.R., 1998). ПЭТ относится к двухфотонным радионуклидным методам, позволяет проводить одновременную регистрацию двух гамма-квантовых частиц, выделяющихся в противоположных друг другу направлениях, возникающих при аннигиляции позитронов. Позитроны возникают при бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится пациенту перед проведением исследования. При одновременной регистрации частиц запускается механизм срабатывания сигналов-совпадений. Посредством математической методики реконструкции данных они преобразуются в томографическое изображение, и создается трехмерная количественная картина распределения радиофармпрепарата в теле пациента. Препятствием к широкому внедрению метода ПЭТ остается высокая стоимость исследования.

В последние несколько лет появились сообщения о возможности совмещения (компьютерное слияние – fusion) изображений, полученных с помощью нескольких визуализационных методов – сцинтиграфии, компьютерной томографии, ПЭТ, ангиографии, сонографии. Такой «виртуальный» образ, по данным ряда авторов, позволил значительно повысить эффективность лечения рецидивов первичного гиперпаратиреоза.

Кроме перечисленных ранее преимуществ верной дооперационной локализации патологически измененных околощитовидных желез следует упомянуть, что положительные и совпадающие (УЗИ + сцинтиграфия) результаты визуализационных исследований являются непреложным условием выполнения мини-инвазивных хирургических вмешательств при первичном гиперпаратиреозе, ставших столь популярными в последнее десятилетие (в специализированных клиниках на долю этих операций приходится 45-80 % всех вмешательств).

---

## 9 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

---

Отсутствие эффективной альтернативы хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза, равно как и разрушительное действие заболевания на многие системы организма при его длительном течении, делают операцию единственно верным тактическим вариантом ведения пациентов после установления диагноза. Этому способствуют также успехи в совершенствовании методики хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, высокий уровень излечения (до 99 %) и низкий риск осложнений.

*Опыт хирурга в операциях на околощитовидных железах, как и 80 лет назад (при становлении паратиреоидной хирургии), остается главным, определяющим успех хирургического вмешательства, фактором. Это наглядно иллюстрируют следующие высказывания корифеев изучения первичного гиперпаратиреоза.*

*«Успех паратиреоидной хирургии должен опираться на способность хирурга распознать околощитовидную железу, когда он ее увидит, знать вероятные места скрытного расположения желез, а также его деликатную технику оперирования, которая позволит применить эти знания» (Edward D. Churchill, 1931; Randolph G.W., 2003).*

*«Обнаружение аденомы околощитовидной железы опытным парати-реоидным хирургом является более эффективным, чем использование тестов предоперационной визуализации; паратиреоидэктомия должна выполняться только наиболее опытными хирургами-экспертами в данной области, на них ложится ответственность за подготовку нового поколения экспертов в паратиреоидной хирургии» (John P. Bilezikian, 2002).*

*«Паратиреоидная хирургия требует участия только исключительно опытного в этой сфере специалиста, иначе частота неудачных операций и уровень осложнений окажутся недопустимо высокими» (John P. Bilezikian, 2009).*

***Целью хирургического вмешательства является удаление одной или нескольких патологически увеличенных околощитовидных желез, обеспечивающее восстановление постоянной нормокальциемии. Операция должна сопровождаться минимально-возможной травмой окружающих тканей и нормальных околощитовидных желез.***

Несмотря на очевидные преимущества быстрого и эффективного излечения первичного гиперпаратиреоза хирургическим путем, для ряда пациентов остается актуальным вопрос взвешенного определения показаний к операции. Поводом для этого стали несколько обстоятельств: возрастающее число малосимптомных или асимптомных случаев болезни, очень медленное ее прогрессирование у 2/3 пациентов с асимптомным вариантом заболевания, потенциальные (пусть и невысокие) риски хирургического вмешательства и последствия анестезии, которые могут возрастать при интеркуррентных патологических состояниях.

Значимость данного аспекта проблемы подтверждается тремя международными консенсусными руководствами по ведению пациентов с асимптомным первичным гиперпаратиреозом, подготовленными под эгидой Национального Института Здоровья США (NIH) и опубликованными в 1991, 2002 и 2009 годах (National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. NIH conference, 1991; Bilezikian J.P. et al., 2002, 2009).

## **9.1 ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ**

*Операция показана при всех клинических симптомных формах первичного гиперпаратиреоза, т.е. при лабораторно подтвержденном заболевании, имеющем типичные клинические проявления или последствия длительно существующей гиперкальциемии или повышенного уровня паратормона.*

Беременность не является противопоказанием к хирургическому лечению. Предпочтительней оперировать во втором триместре, но в случае тяжелой гиперкальциемии срок беременности не должен играть роли в связи с трансплацентарным негативным влиянием высокого уровня кальция и риском осложнений для плода (80 %), угрозой невынашивания беременности, родовой слабости

и других осложнений для матери (67 %) (Schnatz P.F., 2002). Операция в последние недели беременности показана при критической гиперкальциемии с одновременным рассмотрением вопроса о родоразрешении путем кесарева сечения.

Чем выше уровень кальция в крови, тем более безотлагательной должна быть операция, так как прогнозировать развитие гиперкальциемического криза – потенциально летального осложнения – очень сложно.

Больные с выраженными нарушениями функции почек должны оперироваться в условиях возможности проведения гемодиализа в связи с риском временного ухудшения почечной фильтрации.

При выборе **тактики лечения для больных с истинным асимптомным течением первичного гиперпаратиреоза** следует опираться на рекомендации международной рабочей группы, впервые собранной под эгидой Национального института здоровья США в 1990 году. Третий пересмотр подобных рекомендаций, состоявшийся на встрече в 2008 году, был изложен в печати в 2009 году (Bilezikian J.P. et al., 2009).

Будет интересно проследить за тенденциями в лечении асимптомного гиперпаратиреоза за последние 20 лет путем сравнения предшествующих и текущих рекомендаций, как это изложено в таблице 6.

Авторы неоднократно подчеркивают в данных рекомендациях, что лишь хирургическое лечение является исчерпывающим и окончательным, поэтому при выборе наблюдательной лечебной тактики важно не только строго придерживаться предложенных критериев, но и учитывать необходимость регулярного мониторинга основных показателей (уровень кальция, паратгормона, скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина, а также динамика минеральной плотности костей), не менее 1 раза в год.

*Кроме того, следует обращать особое внимание на то, что для пациентов, в возрасте моложе 50 лет, всегда предпочтительней будет операция, так как неуклонное снижение минеральной плотности костей с возрастанием риска переломов и пожизненный риск развития других необратимых системных изменений более актуален для больных этого возраста.*

Таблица 6 – Сравнение предшествующих и новых рекомендаций относительно показаний к хирургическому лечению асимптомного первичного гиперпаратиреоза<sup>1</sup>

Показатель измерения	1990	2002	2008
Сывороточный кальций (> верхней границы нормы)	1-1,6 мг/дл (0,25-0,4 ммоль/л)	1,0 мг/дл (0,25-0,4 ммоль/л)	1,0 мг/дл (0,25-0,4 ммоль/л)
Кальций в суточной моче (за 24 часа)	>400 мг/сутки (>10 ммоль/сутки)	>400 мг/сутки (>10 ммоль/сутки)	Не указывается <sup>2</sup>
Расчетный клиренс креатинина	Сниженный на 30%	Сниженный на 30%	Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин
Минеральная плотность костей (BMD)	Z-критерий <-2,0 в области предплечья	T-критерий <-2,5 в любом месте <sup>3</sup>	T-критерий <-2,5 в любом участке скелета, 3 и/или предшествующие переломы хрупкости
Возраст (лет)	<50	<50	<50

Примечания:

1 Операция также показана всем пациентам, для кого медицинское наблюдение нежелательно либо невозможно.

2 Многие врачи по-прежнему считают суточную экскрецию кальция с мочой >400 мг показанием к операции.

3 Поясничные позвонки, вся бедренная кость, шейка бедра или 33 % (1/3) лучевой кости.

4 В соответствии с рекомендациями Международного Общества Клинической Денситометрии (International Society for Clinical Densitometry) использование Z-критерия вместо T-критерия более целесообразно для оценки BMD у пременопаузальных женщин и мужчин в возрасте моложе 50 лет.

Другой серьезный критерий – *степень гиперкальциемии*. Уровень кальция, превышающий верхнюю границу нормы более чем на 0,25 ммоль/л (т.е. > 2,8 ммоль/л) несовместим с понятием асимптом-

ного первичного гиперпаратиреоза и выбором иной, кроме хирургической, лечебной тактики.

Особое внимание уделено характеристике *почечной функции*. В соответствии с рекомендациями K/DOQI было решено расценивать величину расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (т.е. третья стадия хронической болезни почек), как серьезный аргумент в пользу выполнения операции, несмотря на то, что причины, влияющие на функцию почек, могут быть связаны не только с гиперпаратиреозом (Bilezikian J.P. et al., 2009).

Наиболее аргументированными выглядят положения, касающиеся необходимости назначения операции в случае прогрессирования остеопороза при первичном гиперпаратиреозе. В их основу положено несколько рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих, во-первых, мнение о том, что прогрессирующее снижение минеральной плотности костей наблюдается и при легком асимптомном первичном гиперпаратиреозе, а во-вторых, что лишь операция может остановить развитие и привести к регрессии остеопороза при гиперпаратиреозе.

## 9.2 ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ

Большинство пациентов с первичным гиперпаратиреозом не нуждается в какой-либо специальной подготовке к операции. Во многих странах мира, где стоимость лечения в основном определяется длительностью пребывания в стационаре, такие операции выполняют амбулаторно либо требуют госпитализации всего на 1-3 дня. Исключения составляют пациенты с тяжелым течением гиперпаратиреоза, его осложнениями или серьезными интеркуррентными заболеваниями.

*Высокая гиперкальциемия* (более 3,5 ммоль/л) требует энергичных мер коррекции водно-электролитного состояния пациента. Однако при крайне высокой гиперкальциемии, гиперкальциемическом кризе такие действия должны выполняться только в качестве предоперационной подготовки к неотложной операции (часто в течение первых суток). Основным терапевтическим средством является проведение инфузионной регидратирующей терапии физиологическим раствором, назначение петлевых несолевых диурети-

ков (фуросемид) с контролем диуреза и коррекцией уровня калия в крови (Черенько С.М., 2011).

Количество вводимой жидкости может достигать 4 л в сутки (300-500 мл/час) при значительном обезвоживании, при этом диурез должен быть не менее 200-300 мл/час. Таким способом удастся незначительно понизить уровень кальция в крови (обычно не более чем на 0,25-0,5 ммоль/л). Другие препараты (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, глюкокортикоиды) дают менее выраженный эффект и отсроченное на 2-е-3-е суток действие.

Наиболее опасным осложнением первичного гиперпаратиреоза является *гиперкальциемический криз* (или гиперпаратиреоидный криз) – термин, который принято употреблять по отношению к резко возникшему эпизоду угрожающей жизни гиперкальциемии на фоне существующего первичного гиперпаратиреоза. Это острое неотложное состояние характеризуется комплексом неврологических и системных нарушений, связанных с резким повышением уровня сывороточного кальция, прежде всего ионизированной его формы. Как правило, *уровень кальция при этом превышает 3,5 ммоль/л (ионизированный – выше 1,8 ммоль/л), а уровень паратгормона возрастает по сравнению с нормой не менее, чем в 20 раз*, хотя иногда и не наблюдается прямой зависимости этих показателей.

Патофизиологические реакции и клинические симптомы гиперкальциемического криза связаны непосредственно с высокой концентрацией кальция во внеклеточной жидкости и проявляются спутанностью сознания, ступором, комой (в 40 % случаев) на фоне неукротимой рвоты, слабости, боли в мышцах и суставах, лихорадки, судорог.

При развитии клинической картины гиперкальциемического криза кроме интенсивной регидратационной терапии с форсированным диурезом следует оценить возможности и доступность иных лечебных мероприятий неотложного порядка. Наиболее эффективным может оказаться проведение экстренного гемодиализа с безкальциевым диализирующим раствором.

Среди препаратов, позволяющих снизить уровень кальция, рекомендуют кальцитонин, митрамицин (пликамицин), глюкокортикоиды, бифосфонаты, но их гипокальциемическое действие незначительно, носит отсроченный характер и малоэффективно

в ургентных состояниях. Именно поэтому главной задачей врачей интенсивной терапии является скорейшая подготовка больного к операции – экстренному удалению опухоли околощитовидной железы, единственному спасительному для пациента способу лечения (Черенько С.М., 2011).

### **9.3 ОБЕЗБОЛИВАНИЕ**

В большинстве случаев операции выполняются под эндотрахеальным комбинированным наркозом с использованием миорелаксантов короткого спектра действия. Хорошая релаксация мышц шеи необходима для создания достаточного обзора операционного поля и зоны ревизии околощитовидных желез при относительно небольшом разрезе кожи. При значительном нарушении функции почек необходим внимательный контроль водного баланса, электролитов, азотистого обмена, а также возможность обеспечения гемодиализа при неожиданном нарастании почечной недостаточности.

Гиперкальциемия усиливает сократимость миокарда. Хотя в эксперименте введение больших доз кальция вызывает сокращение диастолы и остановку сердца в систоле, в клинической практике у больных гиперпаратиреозом плазменные концентрации очень редко бывают настолько высоки, чтобы существенно повлиять на сердечную мышцу. Следует помнить об усилении токсичности препаратов дигиталиса на фоне гиперкальциемии (Mihai R., Farndon J.R., 2000).

### **9.4 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**

Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза является единственным исчерпывающим и окончательным методом лечения, однако только в том случае, когда правильно определена форма заболевания – поражение одной либо нескольких (чаще всех) околощитовидных желез (в английском языке это общепринятое разделение на формы звучит как унигландулярное или мультигландулярное заболевание). С этим связано определение верного объема операции – удаление одной или нескольких околощитовидных желез.

Именно поэтому **основные вопросы, стоящие перед хирургом, оперирующим пациента с первичным гиперпаратиреозом**, заключаются в следующем:

- действительно ли у пациента первичный гиперпаратиреоз?
- у больного одиночное или множественное поражение околощитовидных желез?
- как найти и где искать околощитовидные железы?
- как отличить здоровую железу от патологически измененной?
- как отличить гиперплазию околощитовидной железы от аденомы?
- как определить, верхняя ли это околощитовидная железа или нижняя?
- что делать в случае, если не обнаружены все (минимум 4) околощитовидные железы?
- что делать, если среди обнаруженных желез нет патологически увеличенной? (Черенько С.М., 2011).

Первые два вопроса должны быть решены преимущественно еще до операции. Все случаи одновременного или последовательного поражения всех околощитовидных желез (при исключении вторичного гиперпаратиреоза и литий-индуцированного первичного гиперпаратиреоза) вызываются генетическими причинами – наследственными или приобретенными мутациями ряда генов. Наиболее агрессивными оказываются случаи МЭН-1 синдрома, которые дают рецидивы с частотой более 50 % через 12 лет после изначально успешно выполненной субтотальной паратиреоидэктомии (Randolph G.W., 2003). Высокоагрессивными в отношении последующего (асинхронного) развития рецидивов первичного гиперпаратиреоза в оставшихся железах оказываются также случаи семейного изолированного гиперпаратиреоза и тяжелого гиперпаратиреоза новорожденных. К числу менее агрессивных синдромов относят МЭН-2а синдром, случаи спорадической гиперплазии околощитовидных желез, двойных аденом (которые многие считают лишь первым проявлением мультигляндулярной болезни всех желез). При этих вариантах удаление лишь увеличенных макроскопически желез (как правило, двух) ведет к приемлемым отдаленным результатам. Частота рецидивов составляет около 9 % (в пределах от 1 до 16 %, по разным данным) со средним временным промежут-

ком, прошедшим после перенесенной первой операции, в четыре года (Randolph G.W., 2003).

На результатах оценки частоты рецидивов строится и представление о возможности одновременного развития истинных аденом двух околощитовидных желез. Так, частота рецидивов после удаления двойных аденом сравнима с частотой рецидивов после одиночной опухоли и составляет 1-2 % , что значительно ниже частоты рецидивов после операций, выполненных по поводу мультигландулярной болезни. Т. Brothers и N.W. Thompson(1987) считают, что у пациентов в возрасте старше 65 лет частота двойных аденом возрастает существенно и составляет 9 %.

Очень важно обращать внимание на клиничко-анамнестические данные и проводить клиничко-генеалогическое исследование с использованием простых доступных маркеров болезни (кальций и паратгормон крови, кальций суточной мочи) среди кровных родственников пациента при малейшем подозрении на возможную наследственную форму недуга. По данным специальной литературы, наследственный характер болезни (а следовательно, и мультигландулярная форма) может быть обнаружен у 15-20 % пациентов с первичным гиперпаратиреозом. При этом причиной заболевания будет МЭН-1 синдром с мутацией соответствующего гена в 11-й хромосоме. Подозрительными на возможную наследственную природу болезни следует считать все случаи заболевания у пациентов в возрасте моложе 30-40 лет, признаки наличия соответствующих компонентов известных синдромов, данные о характерных клинических симптомах у родственников, длительный анамнез с началом проявлений в молодом возрасте, все случаи рецидивов заболевания (Agarwal S.K. et al., 1997; Carling T., Udelsman R., 2005; Черенько С.М., 2011).

Другими свидетельствами множественного поражения околощитовидных желез до операции могут быть результаты визуализационных исследований – обнаружение более чем одной увеличенной околощитовидной железы при УЗИ или скинтиграфии является существенным аргументом в пользу мультигландулярной болезни и должно стать причиной для детального клиничко-генеалогического исследования доступных кровных родственников пациента еще до выполнения операции. Дальнейшие шаги дифферен-

циации одиночного или множественного поражения околощитовидных желез связаны с интраоперационным и послеоперационным этапами диагностики.

К счастью, основным морфологическим вариантом первичного гиперпаратиреоза (80-90 % случаев) является одиночная аденома околощитовидной железы. Выявление одиночной аденомы, совпадающее по локализации с результатами дооперационной визуализационной диагностики (сонография + сцинтиграфия), с большой вероятностью (90-95 %) свидетельствует в пользу унигландулярной формы болезни (Silverberg S.J. et al., 2009).

Еще 10-15 лет назад хирургам во время операции приходилось руководствоваться только макроскопической визуальной оценкой околощитовидной железы и срочным гистологическим исследованием ее фрагмента, которое могло подтвердить наличие гиперплазии на основании увеличенной пролиферативной активности (цитоз) и уменьшения содержания стромального жира. Это давало основание поставить интраоперационный диагноз гиперплазии околощитовидной железы, заподозрить вероятную мультигландулярную форму заболевания и решить вопрос об объеме операции – удалении одной или нескольких желез. Последующее взвешивание удаленных желез считалось дополнительным критерием диагностики, если масса железы превышала верхнюю границу нормы – 60-70 мг. Еще одним относительным критерием служит, по мнению некоторых авторов (Wang C., 1976), проба с опусканием околощитовидной железы (отделенной от окружающего жира) в воду – гиперплазированная железа тонет, а нормальная всплывает на поверхность из-за большего содержания в ней интерстициального жира. На основании такого комплексного диагностического подхода частота выявления мультигландулярного варианта первичного гиперпаратиреоза с гиперплазией нескольких околощитовидных желез составляла около 15 %.

Хирурги склонны в большей степени полагаться на функциональную диагностику одиночного либо множественного поражения околощитовидных желез, основанную на ***интраоперационном этапном определении уровня паратгормона в крови***. Снижение уровня паратгормона по сравнению с дооперационным на 50 % и более (с достижением нормального диапазона концентраций) через

5-15 минут после удаления патологически измененной железы считается доказательством полноты операции, т.е. удаления всех гиперфункционирующих желез (Randolph G.W., 2003).

Подтверждением большей аргументированности такого функционального подхода к интраоперационной диагностике является тот факт, что далеко не все гиперплазированные околощитовидные железы являются источником выработки избытка паратгормона. В препаратах щитовидной железы после тиреоидэктомии нередко обнаруживают случайно удаленные околощитовидные железы с морфологическими признаками гиперплазии, которые, однако, не вызывали первичного гиперпаратиреоза. В то же время и метод интраоперационного экспресс-определения концентрации паратгормона в крови не лишен ошибок, а критерии оценки его продолжают обсуждаться как в отношении временного интервала (5-10-15-30 минут), так и в отношении градиента снижения концентрации (40-50-60 % или до нормальных значений) (Randolph G.W., 2003). Стоимость подобных интраоперационных исследований остается достаточно высокой.

*Таким образом, несмотря на научно-технический прогресс в технологическом обеспечении выполнения операций по поводу гиперпаратиреоза, основная роль в определении характера изменений околощитовидных желез и объема их резекции при первичном гиперпаратиреозе по-прежнему принадлежит хирургу и зависит от его личного опыта, клинической, макроскопической и гистологической оценок обнаруженных патологических изменений.*

#### **9.4.1 Основные этапы стандартной открытой операции**

Операция осуществляется с использованием хирургического доступа, аналогичного доступу к щитовидной железе. После воротникообразного разреза кожи и платизмы вдоль нижней шейной складки (обычно на 2 см выше яремной вырезки) длиной 5-8 см (разрез Кохера) верхний лоскут кожи вместе с платизмой отпрепаровывается кверху на 5-7 см (обычно до вырезки щитовидного хряща), а нижний – до яремной вырезки рукоятки грудины. Претиреоидные мышцы не пересекаются в поперечном направлении, а разбеждаются по средней линии (вдоль белой линии шеи) на всем протяжении от верхнего края щитовидного хряща до яремной вырезки грудины.

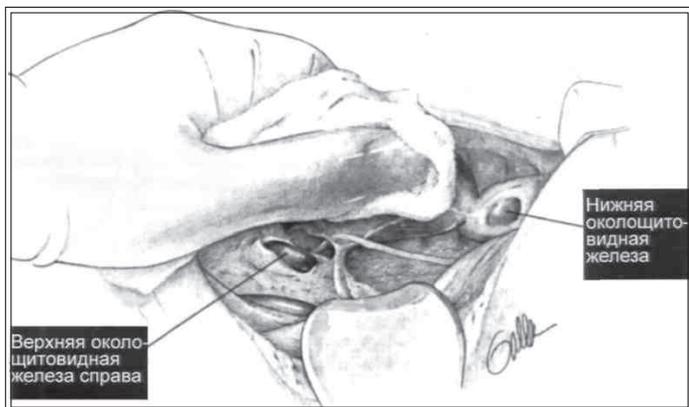


Рисунок 12 – Вид на боковую поверхность щитовидной железы после пересечения срединной вены (начало ревизии околощитовидных желез в типичных местах их локализации).  
(Цит. по: Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003)

Четко ориентируясь в расположении листков глубокой фасции шеи, двигаясь между передней поверхностью щитовидной железы и париетальным листком глубокой фасции хирург проводит осторожную мобилизацию претиреоидных мышц в стороны (латерально) с ретракцией этих мышц вместе с грудино-ключично-сосцевидными (кивательными) мышцами крючками латерально. Операционное поле на этом этапе представляет собой ромбовидное пространство, ограниченное с боков отведенными претиреоидными и кивательными мышцами, сверху — щитовидным хрящом и верхним лоскутом кожи, снизу – яремной вырезкой рукоятки грудины. Дно раны образовано перстневидным хрящом и предгортанной клетчаткой (краниально), передней поверхностью щитовидной железы и претрахеальной клетчаткой с верхними полюсами тимуса (каудально), как это схематично изображено на рис. 12 (Черенько С.М., 2011).

Следующим этапом будет *ревизия зон типичной локализации верхних и нижних околощитовидных желез* с каждой стороны. Начинать следует с той стороны, где, по результатам дооперационного осмотра, находится увеличенная околощитовидная железа. Всегда

необходимо помнить о том, что данные методов инструментальной локализации околощитовидных желез могут оказаться неточными или ошибочными, иными словами, хирург (а в случае предполагаемой первоначально малоинвазивной операции и пациент) должен быть готов к последовательному поиску и визуальной оценке всех околощитовидных желез. Для доступа к заднелатеральной поверхности обеих долей щитовидной железы и осмотра ретротиреоидного пространства необходимо пересечь среднюю щитовидную вену. После этого щитовидную железу следует пальцем или инструментом сместить в противоположную зоне осмотра сторону. Проводится бескровная, очень осторожная и последовательная ревизия зон типичного расположения верхней и нижней околощитовидной железы с каждой стороны. Если на этом этапе сразу же не обнаружены патологические или нормальные околощитовидные железы, то затем следует отыскать возвратный гортанный нерв для проведения постоянного контроля за его целостностью в процессе диссекции тканей, а также для определения принадлежности обнаруженной околощитовидной железы к верхней или нижней паре.

Напомним, что наклонная плоскость возвратных гортанных нервов по отношению к трахее разделяет верхние и нижние околощитовидные железы таким образом, что нижние всегда находятся над этой плоскостью (вентральнее), а верхние – под ней (дорзальнее).

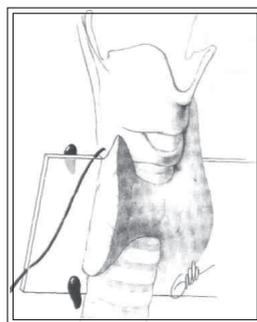
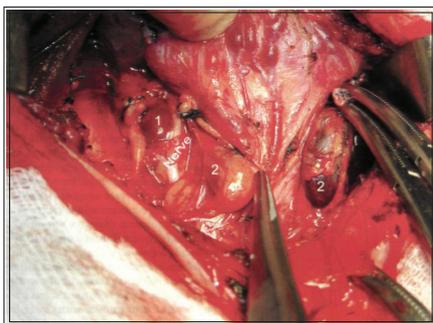


Рисунок 13 – Расположение верхних (1) и нижних (2) околощитовидных желез по отношению к фронтальной плоскости прохождения возвратных гортанных нервов (Цит. по: Randolph G. W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003)

Этот дифференциальный признак является очень важным и стойким анатомическим критерием, который хорошо иллюстрирует схема и интраоперационное фото, на котором аденомы верхней (1) и нижней (2) околощитовидных желез разделены возвратным нервом (рис. 13).

Дальнейший ход операции зависит от того, насколько успешным будет поиск обеих нижних и обеих верхних околощитовидных желез в местах их типичной локализации и *идентификация* патологически измененной железы (желез).

Напомним, что *верхние околощитовидные железы* (или PIV) эмбриологически связаны с закладкой бокового зачатка щитовидной железы (С-комплекса). Их путь эмбриональной миграции от IV жаберного кармана более короткий, чем для нижних околощитовидных желез, а соответственно и вариабельность расположения незначительна. Нормальным положением для верхних околощитовидных желез считается приближенность к сочленению перстневидного и переднего рога щитовидного хряща (в радиусе 1 см). Эта точка является более устойчивым ориентиром, чем точка пересечения нижней щитовидной артерии и возвратного нерва, также используемая для описания нормального положения верхних околощитовидных желез. По мнению многих авторов, они расположены в 80 % случаев на 1 см краниальнее этого перекреста, вблизи заднебоковой поверхности щитовидной железы. В менее типичном варианте (15 %) верхние железы непосредственно прилегают к заднелатеральной поверхности верхней половины доли щитовидной железы, порой – очень близко к точке впадения возвратного гортанного нерва в гортань. Если верхняя околощитовидная железа не видна на боковой поверхности верхней половины тиреоидной доли, то ее нужно искать глубже, для чего необходимо тщательно освободить поверхность щитовидной железы от фасциальных листков вплоть до истинной капсулы щитовидной железы, иногда – до видимости боковой поверхности хрящей гортани. Околощитовидная железа находится в окружении рыхлой жировой клетчатки, которую следует осторожно раздвигать диссектором или пинцетом. В ряде случаев место расположения верхней околощитовидной железы прикрыто отростком тиреоидной ткани, именуемым бугорком Цукеркандля. Его нужно осторожно мобилизовать и приподнять, так как под ним проходит обычно дистальный отрезок возвратного

гортанного нерва. Иногда для облегчения поиска, особенно между щитовидной железой и гортанью, приходится лигировать верхние сосуды тиреоидной доли. В 3-4 % случаев верхние околощитовидные железы могут располагаться на большем отдалении от заднебоковой поверхности щитовидной железы (ретроэзофагеально, ретротрахеально, позади гортани либо выше верхнего тиреоидного полюса). (Черенько С.М., 2011).

*Эктопическое расположение верхних околощитовидных желез* ассоциируется с неполной либо избыточной эмбриональной миграцией, т.е. может представлять собой расположение между латеральной поверхностью щитовидной железы и сонной артерией (иногда непосредственно прилегая к сонной артерии в ее футляре) или же оказываться погруженной в ткань щитовидной железы на уровне средней трети боковой доли.

**Нижние околощитовидные железы** (РІІІ) имеют более вариабельное, чем верхние железы, расположение на шее, что связано с их достаточно длинным путем эмбриональной миграции от ІІІ жаберного кармана вниз совместно с зачатком тимуса до уровня нижних полюсов щитовидной железы. В типичных случаях (около 50 %) РІІІ железы расположены в радиусе 1 см от нижнего полюса – ниже, латерально или дорзально по отношению к нему. В 8 % наблюдений отмечено расположение нижних околощитовидных желез кнутри от нижнего полюса, между ним и трахеей, в 10-12 % случаев – снаружи от нижнего полюса, в виде отдельно лежащего образования. Как правило, околощитовидные железы находятся внутри дольки рыхлой жировой ткани, частично просвечивая через нее в виде более коричневатых, чем жир, овоидных образований. Будучи интимно связаны с миграцией тимуса, нижние железы в значительном по частоте количестве случаев (в пределах от 25 до 39 %) располагаются вблизи нижних полюсов щитовидной железы в толще или на поверхности правой или левой тиреотимических связок – рудиментарных (у взрослых) остатков верхних полюсов тимуса, которые претерпевают с возрастом естественную жировую дегенерацию.

*Эктопическое расположение нижних околощитовидных желез* может быть обусловлено их неполной или избыточной эмбриональной миграцией. Около 3 % нижних околощитовидных желез перемещаются книзу в переднее верхнее средостение, более или менее

глубоко в грудную клетку, но обычно находятся в составе тимуса. Очень редко аденомы из нижних околощитовидных желез обнаруживают вне тимуса в переднем средостении в аортопульмонарном окне. Высокая эктопия нижних околощитовидных желез (иными словами, недостаточная их миграция) встречается реже – в 1 % случаев, и всегда ассоциируется с участком ткани тимуса, оставшейся на пути его миграции. Место расположения такой эктопии большей частью связано с бифуркацией сонной артерии, хотя может находиться и выше – вплоть до угла челюсти, рядом с подъязычной костью (Черенько С.М., 2011).

Около 1 % случаев расположения нижних околощитовидных желез приходится на интратиреоидную их локализацию. Парадоксально, но более часто интратиреоидное расположение касается нижних, а не верхних желез, хотя последние и проходят свой эмбриональный путь вместе с боковым зачатком щитовидной железы. Интересную интегральную картину интратиреоидной локализации паратиреоидных аденом продемонстрировали испанские исследователи, охарактеризовав вероятность расположения различных околощитовидных желез внутри паренхимы щитовидной железы фразой: «Чаще справа и чаще нижняя» (Ros S. et al., 2008).

Кроме эктопии, обусловленной эмбриональной миграцией околощитовидных желез, существует высокая вероятность **эктопии, вызванной** так называемой **приобретенной миграцией**, что связано с длительным существованием увеличенной околощитовидной железы и действием на нее силы тяжести, движений скелетных мышц, глотательных и дыхательных движений, присасывающего отрицательного давления в грудной клетке, а также вертикальным шейно-медиастинальным направлением фасциальных слоев. Приобретенная миграция имеет специфическое различное направление для верхних и нижних околощитовидных желез. Ее особенностью и отличием от эмбриональной эктопии является сохранение естественных источников кровоснабжения. Так, верхние околощитовидные железы, особенно склонные к такой миграции, устремляются вдоль превертебральной фасции книзу и кзади, заканчивая свой путь в пара- и ретроэзофагеальном пространстве, иногда между пищеводом и трахеей. При этом возвратный гортанный нерв

оказывается на поверхности аденомы, что делает его уязвимым при удалении опухоли, особенно справа.

Нижние околощитовидные железы менее склонны к такой миграции. Направление их смещения обычно бывает книзу в передне-верхнее средостение – либо в пространство между трахеей и тимусом, либо в толщу тиреотимической связки и тимуса.

Наглядную классификацию нормального, расширенного нормального, эктопического и мигрирующего (приобретенная миграция) положения околощитовидных желез приводит G.W.Randolph (2003) (табл. 7).

Таким образом, данный этап хирургической операции, заключающийся в поиске всех (как минимум — четырех) околощитовидных желез, осмотре и верификации признаков патологических изменений в них, должен в большинстве случаев закончиться **успешной локализацией аденомы (гиперплазии) околощитовидной железы и ее удалением**, что и составляет смысл хирургического лечения.

Первоначальный осмотр и исследование мест типичной (нормальной) локализации околощитовидных желез выглядит настолько логичным и естественным, что, казалось бы, и не требует дополнительного обсуждения. Однако большая часть ошибок, повлекших за собой выполнение нерадикальной операции и, соответственно, вызвавших необходимость повторного хирургического вмешательства, связана не с атипичным или эктопическим расположением околощитовидных желез, а с невнимательным обследованием мест их обычной локализации. Именно поэтому очень важно тщательное, бескровное, осторожное последовательное обследование позиций обычного расположения околощитовидных желез. В 85-90 % случаев в результате таких действий будет обнаружена патологически измененная околощитовидная железа, ставшая причиной возникновения первичного гиперпаратиреоза у данного пациента, если не было весомых аргументов в пользу множественного поражения желез (мультигландулярное заболевание). При отсутствии подозрения на мультигландулярное заболевание обнаружение патологически измененной железы на фоне двух других желез, имеющих нормальный вид, как правило, бывает достаточным для завершения операции, даже если четвертая железа не была визуализирована (Henry J.F., 2006).

Таблица 7 – Локализация околощитовидных желез в соответствии с их эмбриологической закладкой и приобретенной миграцией

Тип околощитовидных желез	Нормальное и эмбриологически обусловленное положение			Приобретенная миграция аденом
	Нормальное	Расширенное нормальное	Эктопическое	
Верхние (РIV)	80 % в окружности 1 см от перстне-видной щитовидной хрящевой сочленения (1 см краниальнее точки пересечения нижней щитовидной артерии и возвратного нерва)	15 % на заднебоковой поверхности верхней половины боковой доли ЩЖ; 3 % ретрозофагеально, ретро-ларингеально; 1 % выше верхнего полюса боковой доли	< 1 % – интра-тиреоидно; < 1 % – вблизи сонной артерии или в клетчатке впереди от лестничных мышц	Часто. Пара- или ретрофарингеально, ретроэзофагеально. Может оказаться ниже, чем нижние (РIII) железы
Нижние (РIII)	50 % в окружности 1 см от нижнего полюса боковой доли щитовидной железы (ниже, латеральнее, кзади)	25-30 % в тирео-тимическом тракте (связке); 10-12 % – >1см латеральнее нижнего полюса; 8 % медиально на трахее	3 % – в переднем средостении в составе нижней части тимуса; 1 % неопустившиеся (связаны с сонной артерией на уровне ее бифуркации, выско на шее на уровне угла челюсти или подязычной кос-ти, часто прилегают к остаткам зачатков тимуса); 1 % – под капсулой ЩЖ	Редко. Опускаются в переднее средостение внутри или латерально от тимуса

Если среди обнаруженных четырех желез не определяются признаки гиперпластической патологии (размер, форма, цвет, гистологические признаки гиперплазии, масса), то остается подозревать наличие дополнительной, пятой околощитовидной железы (обязательно после повторной ревизии обнаруженных образований и верификации каждого из них как околощитовидной железы). Если же найдено менее четырех желез и патологически измененной среди них нет, то следует перейти к следующему этапу – **расширенному поиску околощитовидных желез** в позициях их более редкой локализации, местах приобретенной миграции увеличенных желез и, наконец, в местах истинно эктопического эмбрионального расположения. Для того чтобы такой расширенный поиск был систематическим и осознанным, необходимо определить, какая именно околощитовидная железа не найдена: верхняя или нижняя, справа или слева.

Если в результате такого поиска «пропавшая» околощитовидная железа не найдена, стоит рассмотреть возможность **интратиреоидного расположения** железы (более характерного для нижних желез) – от субкапсулярного до полностью внутрипаренхиматозного. *При этом отдается предпочтение рассечению щитовидной железы – тиреотомии, а не удалению доли и тем более не тиреоидэктомии.* Гемитиреоидэктомия увеличивает образование рубцов в зоне операции, что усложняет возможные повторные вмешательства. Кроме того, удаление части или целой щитовидной железы уменьшает васкуляризацию оставшихся нормальных околощитовидных желез, что может стать причиной постоянной гипокальциемии после удаления паратиреоидной аденомы.

При решении вопроса о возможном интратиреоидном расположении околощитовидной железы целесообразно ориентироваться на результаты дооперационного ультразвукового исследования, а если они противоречивы – воспользоваться возможностями интраоперационного УЗИ (для этого необходимо переносное оборудование и специальный датчик). При имеющихся технических возможностях для экспресс-определения концентрации паратгормона в крови стоит использовать последовательную пальпацию доли щитовидной железы – после этого концентрация паратгормона возрастает в 1,5-3 раза, что подтверждает наличие интратиреоидной околощитовидной железы.

Если в результате расширенного поиска «пропавшая» околощитовидная железа была найдена и оказалась патологически измененной, операция может быть закончена ее удалением.

Если найденная четвертая околощитовидная железа оказывается нормальной, стоит еще раз взвесить **вероятность существования пятой, дополнительной** железы. Статистика лидеров в области изучения первичного гиперпаратиреоза свидетельствует о том, что при доказанном диагнозе первичного гиперпаратиреоза и нормальных четырех обнаруженных железах пятая околощитовидная железа окажется скорее всего аденомой, чем гиперплазией. Хотя дополнительные нормальные околощитовидные железы удается верифицировать в 5 % наблюдений, частота аденомы пятой железы как причины возникновения первичного гиперпаратиреоза очень низка. Так, С. Russel и соавт. среди 2000 пациентов, оперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза, установили в качестве причины болезни аденому пятой околощитовидной железы лишь в 0,7 % случаев (Russel C.F., Laird J.D., Fergusson W.R., 1990). При мультигандулярном варианте гиперпаратиреоза, особенно при вторичном гиперпаратиреозе, где каждая клетка-паратиреоцит имеет стимул к росту и делению, частота выявления дополнительных околощитовидных желез оказывается намного выше – до 13-25 % случаев, что связано с гиперплазией так называемых рудиментарных околощитовидных желез (массой не более 5 мг), расположенных вдоль пути эмбриональной закладки околощитовидных желез, обычно в жировой клетчатке в непосредственной близости к нормально расположенным и анатомически развитым основным четырем железам. Такую цепочку микроскопических скоплений клеток-зачатков околощитовидных желез образно называют *«жемчужным ожерельем»* из-за характерной проекции их на контур шеи.

В большинстве случаев локализацией дополнительных околощитовидных желез оказывается тимус или тиреотимическая связка, поэтому двустороннее удаление верхних рогов тимуса показано при безрезультатном поиске причины гиперпаратиреоза.

После выполнения всех вышеизложенных хирургических процедур, направленных на выявление причины возникновения первичного гиперпаратиреоза и удаление патологических желез, может оказаться, что все четыре железы найдены, а патологически изме-

ненных среди них нет. В таком случае наиболее целесообразным решением будет прекратить дальнейшие поиски и закончить операцию закрытием операционной раны. Продолжать поиск аденомы глубоко в средостении и грудной клетке, используя стернотомию, будет необоснованно на этом этапе (Черенько С.М., 2011).

Вероятность внутригрудного медиастинального расположения паратиреоидной аденомы действительно существует, и частота ее может достигать 5-21 % , по данным разных авторов (Tibblin S.A. et al., 1982; Henry J.F., 2006), однако большинство из этих образований находятся в пределах тимуса или тиреотимического тракта и могут быть удалены через цервикотомный доступ совместно с максимально возможным удалением тимуса. Если это уже было выполнено, а аденома не найдена, то операцию лучше закончить, а в послеоперационном периоде еще раз проверить возможность диагностической ошибки (прежде всего дифференцируя с семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемией). В ряде случаев даже при негативных результатах интраоперационного поиска паратиреоидной аденомы после перенесенной операции у пациента отмечается выздоровление или улучшение в результате возможной деструкции околощитовидной железы или ее кровоснабжения. Повторные визуализационные обследования больного с персистирующим первичным гиперпаратиреозом, возможно, помогут установить истинную локализацию «пропавшей» околощитовидной железы, которая может оказаться не связанной с тимусом, а находиться вблизи общей сонной артерии, дуги аорты, ее ветвей, в аортопальмонарном окне и даже на перикарде.

### **Основные принципы выполнения стандартной открытой операции по поводу первичного гиперпаратиреоза:**

- нежно и бережно относиться к тканям шеи;
- бескровно манипулировать и проводить диссекцию тканей;
- ограниченно доверять результатам визуализационных методов обследования;
- иметь в виду возможность множественного поражения околощитовидных желез;

- своевременно визуализировать возвратные гортанные нервы (как с целью предохранения их, так и для дифференцирования верхних желез от нижних);
- использовать правило симметричного расположения околощитовидных желез с обеих сторон (в 80 % случаев);
- начинать поиск патологической железы со стороны ожидаемого расположения (по данным дооперационного обследования), в местах типичной локализации, потом – в местах расширенного нормального расположения, затем – в местах возможной приобретенной миграции увеличенных желез и эмбриональной эктопии;
- учитывать возможность наличия дополнительных околощитовидных желез, прежде всего в тимусе;
- использовать экспресс-биопсию, но с осторожностью, не повреждая основную ткань железы;
- никогда не удалять внешне не измененную железу;
- избегать эмпирической резекции щитовидной железы;
- использовать интраоперационное экспресс-определение концентрации паратгормона в крови.

## **9.5 ОПЕРАЦИЯ ПРИ МУЛЬТИГЛЯНДУЛЯРНОМ ПОРАЖЕНИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

Мультигландулярное поражение околощитовидных желез, с патологическим увеличением двух и более желез, установленное до или во время операции, требует иного подхода в вопросе выбора оптимального объема операции. Поиск желез при этом осуществляется в изложенном выше порядке, с акцентом на обязательную визуализацию всех четырех околощитовидных желез, даже при обнаружении одной или двух увеличенных и третьей – нормальной. Более того, следует исключить возможность существования дополнительных желез в непосредственной близости к основным четырем железам и в пределах верхних полюсов тимуса.

После внимательного осмотра всех околощитовидных желез хирург принимает решение об объеме удаляемой и оставляемой их ткани. При этом непременно учитывается агрессив-

ность заболевания, вызвавшего мультиглиндулярное поражение околощитовидных желез. При наименее агрессивных формах заболевания (двойная аденома, спорадическая гиперплазия околощитовидных желез, МЭН 2а синдром) можно ограничиться удалением только увеличенных желез (как правило, двух или трех). В случаях же наиболее агрессивных вариантов, таких как МЭН 1 синдром, тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных, семейный изолированный гиперпаратиреоз, а также вторичный гиперпаратиреоз с неустраняемой патогенетической причиной (хроническая почечная недостаточность) прибегают к субтотальной паратиреоидэктомии или даже к тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией паратиреоидной паренхимы в мышцы.

Под субтотальной паратиреоидэктомией подразумевают удаление трех самых увеличенных ОЩЖ и части четвертой, наименее патологически измененной, с сохранением васкуляризованного остатка железы в объеме нормальной (50-60 мг). Очень важно правильно выбрать железу, планируемую для оставления *in situ*. Она должна быть не только наименее увеличенной, но и не содержать в себе микроаденом (микроузелковой гиперплазии), способных вызвать быстрый рецидив заболевания. Для этого выполняют экспресс-биопсию части железы вдали от питающих ее сосудов. Целесообразно вначале найти и выделить все околощитовидные железы, удалить верхние полюсы тимуса (возможны дополнительные железы), сформировать культю оставляемой железы, и лишь потом удалять оставшиеся три, проконтролировав предварительно состояние васкуляризации остатка (Черенько С.М., 2011).

Признаком критической ишемии ОЩЖ является ее резкое потемнение (изменение цвета от желтовато-коричневатого до темно-коричневого) и отсутствие кровотечения при надсечении скальпелем ее капсулы. Оставляемую часть железы необходимо маркировать (цветная капроновая лигатура, титановая или танталовая клипса на дистальной части лигатуры), что может облегчить впоследствии поиск гиперплазированной железы при повторной операции по поводу рецидива гиперпаратиреоза (рис. 14).

Таблица 8 – Хирургическое лечение пациентов с наследственными формами первичного гиперпаратиреоза

Заболевание	Доминирующий признак	Лечение	Примечательные особенности
MEN1 (МЭН 1) синдром	Первичный гиперпаратиреоз	Тотальная парасти-реоидэктомиа с поиском дополнительных желез; удаление тимуса из шейного доступа парати-реоидная ауто-трансплантация (или субтотальная парати-реоидэктомиа)	Риск рецидива не может быть предотвращен
MEN2A (МЭН 2a) синдром	Медулярная карцинома щитовидной железы	Удаление увеличенных желез; тотальная парати-реоидэктомиа с ауто-трансплантацией в мышцы предплечья	Мягкий гиперпаратиреоз; часто бессимптомный
HRPT-IT (синдром первичного гиперпаратиреоза – опухоли нижней челюсти)	Тяжелая гиперкальциемия; кистозные опухоли околощитовидных желез; опухоли нижней челюсти	Чаше поражается одна железа, но предпочтительнее выполнять тотальную парати-реоидэктомию (может уменьшить риск рака в оставшихся)	Очень редкое заболевание (30-40 семей известно); 15-30 % – риск рака околощитовидной железы
FNPT (семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз)	Клинически выраженный гиперпаратиреоз	Индивидуальный подход: одиночная аде-нома удаляется; при множественном поражении желез – суб-тотальная парати-реоидэктомиа	Связан с MEN1 геном, HRPT геном, мутацией гена CASR
ADMN (семейная гиперкальциемия с гиперкальциемией)	Клинически выраженный гиперпаратиреоз	Субтотальная парати-реоидэктомиа	Мутация гена CASR (кальций-чувствительного рецептора)

Заболевание	Доминирующий признак	Лечение	Примечательные особенности
FHН (семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия)	Обычно протекает бессимптомно; гиперкальциемия с рождения, но влияние на здоровье несущественное	При мягких формах и небольшим увеличении железа нет эффекта от операции; тотальная паратиреоидэктомия с ауто-трансплантацией при тяжелых формах	Мутация гена CASR (кальций-чувствительного рецептора)
NSHPT (тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных)	Очень высокий уровень паратормона, тяжелая гиперкальциемия	Тотальная паратиреоидэктомия в течение первых месяцев жизни (состояние часто летальное)	Мутация гена CASR (кальцийчувствительного рецептора) – гомозиготное состояние

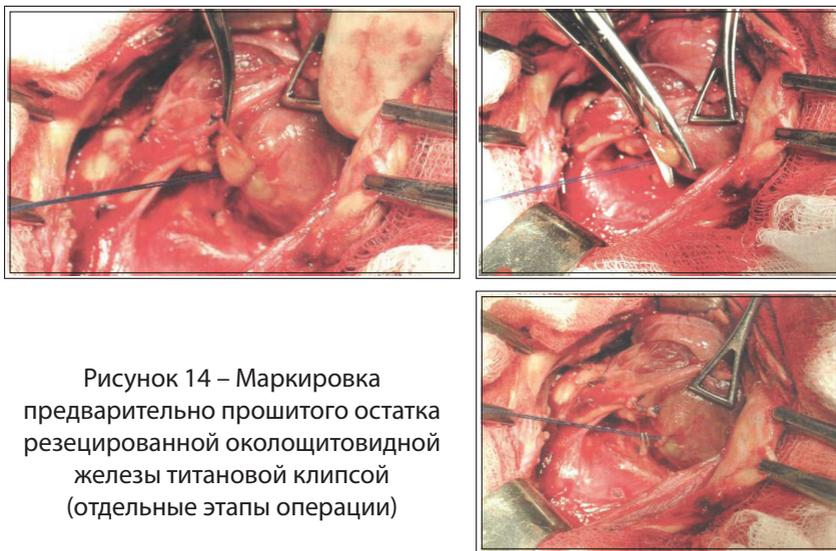


Рисунок 14 – Маркировка предварительно прошитого остатка резецированной околощитовидной железы титановой клипсой (отдельные этапы операции)

Следует помнить о реальном риске возникновения гипопаратиреоза с выраженной стойкой гипокальциемией после перенесенной субтотальной паратиреоидэктомии. Для уменьшения риска формирования постоянного гипопаратиреоза с успехом применяется криоконсервирование части паренхимы удаляемых желез (по возможности лишенной аденоматозной трансформации) с целью отсроченной аутоотрансплантации паратиреоидной ткани.

Временное гипокальциемическое состояние в период первых 1-3 месяцев компенсируется назначением препаратов кальция, витамина D (предпочтительно кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D3), тиазидовых диуретиков.

В случае выполнения операции в объеме тотальной паратиреоидэктомии с одновременной аутоотрансплантацией паратиреоидной ткани в мышцы следует взвешенно отнестись к выбору места для аутоотрансплантации. Обычно для этого используется кивательная мышца либо мышцы недоминирующего предплечья. На предплечье легче контролировать возможную избыточную гиперплазию остатка, осуществляя отдельный забор крови из обеих локтевых вен. В то же время это требует дополнительного разреза кожи.

Место трансплантации должно быть легко доступным при возможной повторной операции, а каждый из мышечных карманов для подсадки паратиреоидной ткани (в виде кубиков 1x1x1 мм) маркирован нерассасывающейся цветной нитью (Randolph G.W., 2003; Ambrogini E. et al., 2007).

Интегральная схема возможных генетических вариантов мультигандулярной формы первичного гиперпаратиреоза с предпочтительными оперативными вмешательствами, их возможными результатами и особенностями заболевания представлена в таблице 8 (Carling T., Udelsman R., 2005; Черенко С.М., 2011).

## 9.6 РЕЦИДИВ ИЛИ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

*Персистирующий первичный гиперпаратиреоз* определяется как гиперкальциемия, сопровождающая гиперпаратиреоз и продолжающаяся в течение шести месяцев и более со времени первой перенесенной операции. *Рецидив* заболевания описывается как появление гиперкальциемии спустя шесть месяцев после возникновения нормокальциемии.

Следует отметить меньшее диагностическое значение в определении рецидива гиперпаратиреоза повышенного уровня паратгормона после выполнения операции. Умеренная гиперпаратиринемия (обычно менее двукратного значения верхнего уровня гормона) наблюдается у многих пациентов в ответ на относительное (по сравнению с дооперационным) и абсолютное снижение уровня кальция крови. Именно *поэтому только повышенный уровень кальция наряду с повышенным показателем паратгормона будет свидетельствовать о рецидиве болезни.*

Перед тем, как принимать решение о назначении повторной операции по поводу первичного гиперпаратиреоза, необходимо понять причину неудачи первичной операции.

*Персистирующий первичный гиперпаратиреоз* может быть связан с неполным обнаружением околощитовидных желез или недостаточной их резекцией, неадекватной для данного конкретного варианта болезни. Таким образом, персистирующий первичный гиперпаратиреоз может возникнуть в результате допущенных диа-

гностических или технических ошибок во время проведения первой операции. Очень редкой причиной персистенции заболевания является истинная эктопия околощитовидной железы или существование добавочных желез (Randolph G.W., 2003; Henry J.F., 2006).

Причины возникновения *рецидива* первичного гиперпаратиреоза более многообразны. Значение интервала нормокальциемии в шесть месяцев между первой операцией и возникновением рецидива довольно сомнительно. Трудно бывает однозначно ответить на вопрос: был ли первичный гиперпаратиреоз излечен при первой операции или же его персистенция скрывалась под маской временной нормокальциемии? Рецидив может развиваться и после периода нормокальциемии – через несколько лет. Основную группу случаев рецидивов составляют мультигландулярные варианты болезни, чаще всего связанные с гиперплазией всех околощитовидных желез. Повторное развитие аденомы в прежде ревизованной нормальной околощитовидной железе – большая редкость.

Персистирующий первичный гиперпаратиреоз как причина, требующая проведения повторной операции, встречается гораздо чаще, чем истинный рецидив: 80-90 % против 10-20 % (Henry J.F., 2006).

Причиной как возникновения рецидива, так и персистенции первичного гиперпаратиреоза может стать редкая форма первичного гиперпаратиреоза: *рак околощитовидной железы*. Гистологическая диагностика паратиреоидной карциномы бывает настолько трудна, что только после появления рецидива первичного гиперпаратиреоза или метастазов можно пусть с опозданием, но установить верный диагноз.

Локальный рецидив обычно происходит из-за разрыва капсулы железы или в результате инвазии опухоли в окружающую ткань при карциноме. Разрыв капсулы доброкачественной опухоли – аденомы – также может вызвать обсеменение операционного поля с мультифокальным разрастанием паратиреоидной паренхимы (так называемый паратиреооматоз).

Редкой для первичного гиперпаратиреоза (гораздо чаще это встречается при вторичном гиперпаратиреозе) причиной возникновения рецидива могут быть избыточная регенерация и разрастание аутоотрансплантата одной из околощитовидных желез в мышцах

шеи или предплечья, когда операцией выбрана тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией части одной из них. Как правило, уже сама патологическая природа подсаженной ткани становится причиной последующего разрастания. *При вторичном гиперпаратиреозе причиной формирования избыточной гиперплазии является непрекращающийся стимул к гиперфункции околощитовидных желез в виде низкого уровня кальция в крови.*

Среди множества причин возникновения персистенции гиперкальциемии после неудачно проведенной первичной операции не последней является семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, которая не была своевременно установлена на дооперационном этапе.

В редких случаях в качестве причины персистенции гиперпаратиреоза может быть *опухоль непаратиреоидного происхождения*, относящаяся к так называемым нейроэндокринным опухолям, выделяющая избыток паратгормона. Такие опухоли имеют общее происхождение (из клеток первичного нервного гребешка) и могут возникать в любом органе, чаще слизистой желудочно-кишечного тракта, островках поджелудочной железы, бронхах, тимусе. Обнаружить их очень трудно из-за небольших размеров. Применение комплекса визуализационных методов (сцинтиграфия к рецепторам соматостатинового гормона, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) – единственный путь к правильной диагностике этой причины гиперпаратиреоза.

*Каждый случай рецидива или персистенции должен быть по-новому подтвержден в соответствии с принципами лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза.*

Поскольку нередко в основе рецидива и персистенции лежит мультигландулярное поражение околощитовидных желез (имеющее обычно наследственную природу), следует тщательно проанализировать семейный анамнез и проверить наличие других возможных компонентов наследственных синдромов.

Следующий этап выбора лечебной тактики и подготовки к повторной операции – ревизия протоколов первичной операции и пересмотр гистологических препаратов.

*При рецидиве или персистенции заболевания важным элементом диагностики является максимально полное использование воз-*

*возможностей визуализационных методов, прежде всего сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и сонографии. Если эти методы оказываются неэффективными или существует подозрение на эктопическое расположение опухоли околощитовидной железы в средостении, полезную информацию может дать компьютерная томография и магниторезонансная томография. В отсутствие каких-либо данных по результатам визуализационных исследований определенную пользу может принести забор крови на исследование уровня паратгормона из внутренних яремных вен с каждой стороны, что позволит сузить зону поиска. Иногда помочь отличить околощитовидную железу от смежных органов (тиреоидные и лимфатические узлы) может нацеленная пункционная биопсия, прежде всего при подозрении на интращитовидное расположение аденомы (Kwah J.Y. et al., 2009). Комбинированное использование нескольких визуализационных методик (особенно с эффектом компьютерного слияния изображений) дает наилучшие результаты дооперационного поиска причины возникновения рецидива или персистенции.*

При отсутствии сомнений в диагнозе рецидива (персистенции) первичного гиперпаратиреоза необходимо проанализировать преимущества и риски операции, ведь повторные хирургические вмешательства чреваты осложнениями в значительно большей степени. Так, известный французский эндокринный хирург J.F.Henry (2006) оценивает среднее количество послеоперационных осложнений в 20 %, в том числе 10 % постоянного паралича возвратного гортанного нерва и 19-20 % постоянного гипопаратиреоза. G.W.Randolph (2003) указывает на возможность формирования послеоперационного пареза гортани у 6-7 % оперированных больных при тщательном ларингоскопическом обследовании. Для ряда пациентов с мягким гиперпаратиреозом, высоким риском хирургических осложнений и наличием интеркуррентных заболеваний может быть избрана выжидательная тактика (тщательное наблюдение) или консервативное лечение (кальциймиметики и др.).

Повторные операции требуют высочайшего мастерства и опыта хирурга. Они могут быть дополнены специальными техническими средствами, повышающими эффективность и снижающими опасность хирургического вмешательства, такими как интраоперационное ультразвуковое исследование, интраоперационное наведение на

аденому с помощью гамма-зонда и радиоизотопной метки, интраоперационное экспресс-определение концентрации паратгормона в крови, интраоперационный электро-физиологический мониторинг гортанных нервов. Эти методы значительно увеличивают себестоимость операции, в то время как их вклад в повышение эффективности повторного хирургического вмешательства оценивается некоторыми исследователями скептически. Несмотря на существующие противоречия в оценке, интраоперационное экспресс-определение паратгормона в крови считается необходимым элементом для оценки радикальности вмешательства, а интраоперационный нейромониторинг, по нашим данным, позволяет минимум раза в три снизить риск повреждения гортанных нервов при проведении повторных операций на щитовидной и околощитовидных железах.

Интраоперационный электрофизиологический мониторинг гортанных нервов (или просто нейромониторинг) занимает особое место среди вспомогательных технических средств при повторных операциях по поводу первичного гиперпаратиреоза, так как не напрямую способствует повышению их эффективности. Нейромониторинг сводит к минимуму риск повреждения гортанных нервов (прежде всего возвратных) путем облегчения их поиска, контроля исходного состояния (по реакции голосовых складок на раздражение блуждающих нервов в составе сосудисто-нервного пучка шеи), мониторинга их состояния в процессе выполнения операции, предвидения дыхательных и голосовых осложнений после вмешательства. Кроме того, с помощью нейромониторинга можно уже в начале операции визуализировать возвратный гортанный нерв и установить принадлежность той или иной околощитовидной железы к верхней или нижней паре по их отношению к фронтальной плоскости нервов (верхние расположены дорзальнее, а нижние – вентральнее нервов). Метод нейромониторинга основан на регистрации электрического и звукового (через компьютерный блок регистрации) сигнала-отклика с голосовых мышц (складок) в ответ на раздражение гортанных нервов (в первую очередь возвратных нервов) постоянным током малой силы (1mA) непосредственно в операционной ране.

**Техника выполнения повторных операций** по поводу первичного гиперпаратиреоза зависит от ряда факторов. Каждый случай

возникновения рецидива или персистенции первичного гиперпаратиреоза предполагает высокую вероятность множественного поражения околощитовидных желез, поэтому нецелесообразно использовать нацеленный малоинвазивный доступ – предпочтение следует отдавать стандартной цервикотомии с доступом по Кохеру. Исключение составляет четко локализованная одиночная опухоль без наличия косвенных признаков мультигландулярной болезни. После мобилизации верхнего и нижнего кожно-клетчаточных лоскутов и обнажения претиреоидных мышц необходимо выбрать наиболее целесообразный путь доступа к предполагаемому месту локализации опухоли.

Существуют два основных варианта (Черенько С.М., 2011) – традиционный доступ, как при операциях на щитовидной железе, с рассечением по средней линии мышц шеи и мобилизацией щитовидной железы, и более нацеленный. Первый метод позволяет шире исследовать зоны возможного расположения патологически измененной околощитовидной железы, однако сопряжен с большей операционной травмой, препятствиями в виде рубцово-измененных тканей, нарушенной анатомии, вызванными последствиями первичной операции (часто и симультанной резекцией щитовидной железы). При этом возрастает риск повреждения гортанных нервов, возникновения кровотечения из мелких сосудов, мешающих дифференциации тканей. Данный вариант подходит для тех случаев, когда нельзя исключить мультигландулярное поражение, либо необходима широкая эксплорация шеи. Такой тип операции предусматривает ревизию всех околощитовидных желез в типичных местах локализации, местах вероятного атипичного расположения, поиск добавочных желез, резекцию верхних полюсов тимуса.

При четкой локализации опухоли в зависимости от предполагаемого отношения ее к верхним или нижним околощитовидным железам выбирают один из наиболее нацеленных вариантов доступа, позволяющих избежать столкновения с рубцово-измененными тканями шеи.

Если опухоль предположительно относится к верхней паре желез и расположена более дорзально, в ретротрахеальном пространстве, следует использовать боковой доступ через претиреоидные мышцы шеи вблизи переднего края кивательной мышцы. Хирург попадает сразу в позадитиреоидное пространство, где почти нет следов пред-

шествующей операции. Идентифицируют возвратный гортанный нерв и нижнюю щитовидную артерию. Ревизия включает в себя зоны позади и латеральнее пищевода, над и под нижней щитовидной артерией. Хирург не должен бояться скользнуть своим пальцем как можно глубже вдоль превертебрального пространства для исследования задневерхнего средостения, куда может мигрировать аденома верхней пары околощитовидных желез под воздействием гравитации. Необходимо тщательно провести диссекцию пространства позади доли щитовидной железы, а также между ней и трахеей. При отсутствии результата необходимо провести диссекцию в сосудистом пучке шеи и вдоль верхней сосудистой ножки щитовидной железы.

Другой вариант прицельного доступа применяется тогда, когда аденома была визуализирована относительно поверхностно (по отношению к коже), у нижнего полюса щитовидной железы или вдоль тиреотимического тракта.

Такая, ранее невыявленная, аденома чаще всего исходит из нижних околощитовидных желез и может локализоваться в тиреотимической связке, тимусе и переднем верхнем средостении. При этом варианте доступа претиреоидные мышцы разъединяются как можно ниже, вплоть до яремной вырезки рукоятки грудины. Подобный прием позволяет избежать диссекции между рубцово-измененными претиреоидными мышцами и сращенной с ними тиреоидной капсулой. Сначала изучается нижний полюс щитовидной железы для определения возможного наличия там околощитовидной железы. Если она не найдена, то необходимо продолжить ревизию вглубь средостения. Тиреотимический тракт исследуется как можно ниже к верхнему полюсу тимуса. Ревизию следует проводить не путем углубления инструментов вниз от яремной вырезки (здесь расстояние между рукояткой грудины и трахеей очень узкое), а с помощью подтягивания верхних полюсов тимуса кверху щадящими постепенными тракциями, что требует последовательной поэтапной перевязки мелких сосудов. Таким образом, тимус должен быть выведен кверху в рану на 8-10 см. Мобилизованные оба верхние полюса тимуса (или весь тимус) должны быть резецированы, так как некоторые аденомы могут находиться в толще его ткани и остаться незамеченными.

При четко установленной локализации аденомы околощитовидной железы в глубине заднего средостения или в переднем сре-

достении ниже дуги аорты шейному доступу следует предпочесть медиастинальный или торакотомический доступ, хотя такая необходимость возникает не более чем в 1% случаев. Важно внимательно изучить полученные результаты компьютерной томографии и сцинтиграфии, чтобы выбрать верный способ операции. В ряде случаев можно заменить травматичную стернотомию боковой межреберной медиастино-торакотомией или левосторонней торакоскопией.

Повторные (особенно неоднократные) операции по поводу первичного гиперпаратиреоза чреваты развитием постоянного гипопаратиреоза с тяжелой гипокальциемией. Это связано как с угнетением и атрофией оставшихся нормальных желез, так и возможным повреждением либо ошибочным удалением здоровых («невинных») околощитовидных желез в ходе предшествующих операций. Именно поэтому целесообразно такие повторные операции заканчивать криоконсервацией ткани одной или нескольких желез (при субтотальной паратиреоидэктомии). Аутоотрансплантацию ткани измельченных околощитовидных желез не стоит проводить в раннем послеоперационном периоде – лучше выждать несколько месяцев (от полугода до года) с тем, чтобы выяснить динамику концентрации паратгормона и истинную необходимость в подсадке. При выполнении повторных операций у пациента с аутоотрансплантированной околощитовидной железой необходимо убедиться в отсутствии рецидива в области аутоотрансплантата. Это можно сделать как путем пальпации и сонографии, так и с помощью отдельного забора крови из вен предплечья с обеих сторон (Henry J.F., 2006).

Результаты повторных хирургических операций при первичном гиперпаратиреозе оказываются существенно хуже первичных операций – число случаев неудачного удаления опухолей (гиперплазии) околощитовидных желез достигает 5-20 % , а частота хирургических осложнений – 20 % . Значительно повышается риск возникновения перманентного паралича возвратного гортанного нерва (до 10 %) в сравнении с первичными операциями. Постоянный гипопаратиреоз встречается в 19-20 % случаев. Трансплантация гиперфункционирующей ткани может привести к рецидиву у 7-17 % пациентов. Нежизнеспособность аутоотрансплантата может встречаться в 6-50 % случаев, более часто – при криоконсервации ткани (Randolph G.W., 2003; Clark O.H., Duh Q., Kebebew E., 2005; Henry J.F., 2006).

---

## 10 НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ И ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

---

Пациентам с ХБП 3-5D и тяжелым гиперпаратиреозом при неэффективности его фармакологической коррекции требуется вмешательство на паращитовидных железах (Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, 2010).

### **Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек Коррекция уровня фосфатов**

*У пациентов с ХБП 3–5 следует поддерживать уровень фосфатов сыворотки крови в нормальном диапазоне (с поправкой на нормы локальной лаборатории), а у больных, находящихся на диализе, – стремиться к понижению концентрации фосфатов до нормальных показателей.*

*Не менее 70% пациентов в диализном центре должны иметь уровень фосфатов ниже 1,9 ммоль/л.*

Хотя проспективных исследований, демонстрирующих достоверное влияние снижения концентрации фосфатов на исходы лечения, не проведено, эпидемиологические данные с очевидностью указывают на то, что превышение рекомендуемого уровня фосфатов в крови ассоциировано с повышенной заболеваемостью и летальностью. При этом даже в пределах нормального диапазона более высокие концентрации фосфатов связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов как с ХБП 3-й – 5-й стадии, так и у больных с нормальной функцией по-

чек и без исходной сердечно-сосудистой патологии. В большинстве крупных обсервационных исследований возрастание рисков началось при уровне фосфора, превышающем 1,6-1,8 ммоль/л.

*Гиперфосфатемия* – важное и почти неизбежное следствие выраженного снижения функции почек. Бороться с ней возможно, ограничивая поступления фосфатов с пищей, уменьшая их всасывание из кишечника и увеличивая выведение на диализе.

Выбор фосфат-связывающего препарата (ФСП) на практике, к сожалению, часто определяется его стоимостью.

Традиционные соли кальция – дешевые и достаточно эффективные препараты. Однако при их назначении необходимо учитывать риск всасывания значительной доли поступающего в желудочно-кишечный тракт кальция, эта доля, по данным фармакокинетических исследований, составляет более половины от всей массы кальция, поступающего в организм больного ХПН. Наиболее изученный бескальциевый ФСП – *севеламера гидрохлорид* – в большинстве контролируемых исследований продемонстрировал способность тормозить процесс кальцификации артерий (в сравнении с солями кальция). К сожалению, пока не вполне ясно, в какой мере это замедление прогрессирования кальцификации способно сказаться на исходах лечения.

- *Кальциевые соли не должны применяться в качестве фосфат-связывающих препаратов при уровне кальция выше 2,6 ммоль/л по результатам двух последовательных определений.*
- *Важной причиной возникновения гиперкальциемии может служить использование диализирующего раствора с высоким содержанием кальция (более 1,5 ммоль/л для ГД и более 1,25 ммоль/л для ПД). Тем не менее, такие растворы могут применяться при отсутствии гиперкальциемии.*
- *Использование кальций-содержащих ФСП должно быть ограничено из расчета 1,5 г элементарного кальция в сутки, а общее потребление кальция – 2 г элементарного кальция в сутки.*
- *После назначения кальций-содержащих ФСП требуется более частый (ежемесячный) контроль за уровнем кальция в крови для исключения появления эпизодов гиперкальциемии.*

Еще одним существенным аспектом в выборе фосфат-связывающего препарата является потенциальная способность всасыва-

ющего кальция дополнительно подавлять функцию паращитовидных желез. При приемлемом уровне кальция в крови и высоких значениях ПТГ эта способность может стать положительным фактором, но при тенденции к низкой активности ОЩЖ их дополнительное угнетение может привести к ухудшению гистологической картины кости – смещению в сторону низкообменных остеодистрофий (остеомалации и адинамической болезни кости). Развернуть такой патологический процесс в обратную сторону не всегда удается. В коротких исследованиях, сравнивавших севеламера гидрохлорид и лантана карбонат с солями кальция, не отмечено негативной динамики гистоморфометрических показателей при использовании не содержащих кальций ФСП.

*Уровень ПТГ менее 100 пг/мл должен служить предостережением против применения солей кальция у пациентов с ХБП.*

Для подавления вторичного гиперпаратиреоза могут использоваться активные препараты витамина D или его аналогов. Как кальцитриол и альфакальцидол, так и «менее кальциемические» активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол, максакальцитриол и др.) в разной степени увеличивают всасывание кальция и фосфатов. Это обстоятельство может поставить врача перед выбором в пользу одной из групп препаратов или существенной коррекции их доз. *В любом случае прием солей кальция и активных форм витамина D не должно осуществляться одновременно*, например: фосфат-связывающие препараты применяются с пищей, а витамин D – на ночь.

Гели алюминия – одна из наиболее эффективных форм фосфат-связывающих препаратов. Однако их широкое использование было ограничено из-за токсичности алюминия, проявляющейся так называемой «диализной» деменцией, нейропатией, микроцитарной анемией и остеомалацией (из-за блокирующего включения алюминия во фронт минерализации остеоида).

Известны некоторые дополнительные факторы, которые могут способствовать усилению всасывания алюминия в желудочно-кишечном тракте: сахарный диабет, терапия витамином D, чрезмерное поступление цитрата в организм больного. С наименьшим риском развития алюминиевой интоксикации связано применение алюминиевых ФСП при выраженном гиперпаратиреозе (в условиях неконтролируемой гиперфосфатемии), тогда как при низкообменных

формах нарушений минерального и костного обмена использование данных препаратов может ухудшить течение костной патологии.

*У пациентов с ХБП 3-5D целесообразно ограничивать потребление фосфатов с целью коррекции гиперфосфатемии.*

Не существует рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих эффективность диеты со сниженным содержанием фосфатов в отношении достижения «твердых конечных точек» (или хотя бы торможения прогрессирования кальцификации). Тем не менее экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на целесообразность уменьшения поступления фосфатов с продуктами питания для предотвращения гиперфосфатемии (особенно на преддиализных стадиях ХБП). При этом показано, что такое ограничение не ухудшает нутриционный статус пациентов.

*Для повышения экскреции фосфатов во время гемодиализа необходимо увеличение длительности и кратности процедур диализа.*

В ходе проведения короткого (4 часа) сеанса диализа существенно увеличить удаление фосфатов едва ли возможно. Известно, что фосфаты из «ближних пулов» организма (кровь, межклеточная жидкость) удаляются быстро, но их уровень также быстро восстанавливается после окончания сеанса из-за перемещения из внутриклеточного пространства. Кроме того, эти вещества имеют склонность к агрегации нескольких молекул, что превращает их в довольно крупные соединения. Именно поэтому не следует рассчитывать на существенное увеличение удаления фосфатов при использовании более высокопоточных диализаторов или гемодиальфильтрации (в сравнении с применяющимися типичными режимами высокоэффективного диализа). Наиболее доказанным способом повышения элиминации фосфатов можно считать увеличение длительности процедуры гемодиализа до 6–8 часов. За это время фосфаты успевают перейти во внутрисосудистый сектор и выйти через мембрану диализатора. Другим направлением экскреции фосфатов является увеличение кратности процедур, что позволяет чаще выводить их из внутрисосудистого сектора.

### **Коррекция уровня кальция**

*У пациентов с ХБП 3-5D следует поддерживать уровень кальция плазмы в нормальном диапазоне (2,15–2,5 ммоль/л), с поправкой на нормы локальной лаборатории.*

*Не менее 80% больных в диализном центре должны иметь уровень кальция ниже 2,6 ммоль/л.*

Большое количество эпидемиологических исследований указывает на границу уровня кальция в крови, после которой начинают расти риски общей и сердечно-сосудистой летальности – это 2,50–2,63 ммоль/л.

Более сложной проблемой является низкий уровень кальция в крови при ХБП. Недостаточно свидетельств об увеличении риска смерти до тех пор, пока концентрация кальция не станет 2,1 ммоль/л и менее. Например, по данным анализа DOPPS 2008 года, гипокальциемия ассоциируется с повышением риска только при сопутствующей гиперфосфатемии или при сочетании низкого уровня фосфора с умеренной активностью ОЩЖ (ПТГ <300 пг/мл).

Ни одно из проведенных исследований не анализировало риски гипокальциемии, возникающей на фоне терапии цинакальцетом, поэтому выводов по данному вопросу сделать пока невозможно. Анализ уровня кальция в крови пациента с ХПН должен в большей мере быть основан на динамике его изменений и на сочетании этого показателя с другими биохимическими параметрами (концентрация фосфатов, ПТГ и т. д.), чем на соответствии концентрации кальция конкретному целевому значению.

*Для лечения пациентов с ХБП 5D рекомендуется использовать диализирующий раствор с концентрацией кальция в пределах 1,25–1,5 ммоль/л.*

*Больным гиперкальциемией следует назначать диализирующий раствор с уровнем кальция не более 1,5 ммоль/л на ГД и не более 1,25 ммоль/л на перитонеальный диализ (ПД).*

Результаты исследования потоков кальция во время проведения сеанса диализа указывают на то, что при его концентрации в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л баланс нейтрален, это позволяет снизить риск возникновения гиперкальциемии. Однако следует учитывать тот факт, что проведение гемодиализа с таким раствором иногда ассоциируется с возникновением аритмий и интрадиализной гемодинамической нестабильностью. Для большинства пациентов оптимальным представляется уровень кальция в диализном растворе (ДР) – 1,5 ммоль/л, а применение раствора с концентрацией кальция 1,75 ммоль/л оправдано редко, так как во

время сеанса гемодиализа с таким ДР развивается существенная гиперкальциемия, что может способствовать смещению в сторону адинамической болезни кости.

Риск гемодинамической нестабильности при проведении перитонеального диализа очень невелик, поэтому для большинства пациентов оптимальной является концентрация кальция в ДР 1,25 ммоль/л. Предостережение же в отношении использования раствора с концентрацией кальция 1,75 ммоль/л при ПД еще более актуально, поскольку в силу не до конца ясных причин адинамическая болезнь кости более распространена среди пациентов, которым выполнялся перитонеальный диализ. Применение ДР с высоким содержанием кальция у больных, получающих ПД, оправдано при выраженном гиперпаратиреозе в сочетании с гипокальциемией, при терапии цинакальцетом и/или лечении бескальциевыми ФСП на фоне гиперпаратиреоза и пониженного или нормального уровня кальция крови.

### **Коррекция уровня паратгормона**

*Оптимальная концентрация паратгормона (ПТГ) на преддиализных стадиях ХБП неизвестна, поэтому у данной категории пациентов при уровне ПТГ, превышающем верхнюю границу нормы, необходимо направить все усилия на коррекцию гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефицита витамина D.*

Повышение уровня паратгормона на ранних стадиях ХБП является компенсаторным механизмом в ответ на уменьшение выведения фосфатов, однако неясно, на каком этапе компенсаторный характер гиперфункции ПЩЖ сменяется патологической секрецией. Кроме того, очевидно, что не в одинаковой ситуации находятся те пациенты, у которых уровень ПТГ пока еще остается нормальным, и те, у кого он уже был повышен и снизился после проведения соответствующего лечения. Важным фактором является и то, что даже на ранних стадиях гиперплазия ткани ПЩЖ может трансформироваться в аденому, поэтому достижение терапевтического результата становится более затруднительным. Все это не позволяет сформулировать однозначные рекомендации в отношении уровня ПТГ у пациентов на преддиализных стадиях ХБП. Тем не менее, следует

считать, что прогрессирующее повышение паратгормона является прямым показанием к терапии, направленной на его снижение. Параллельно с задачей подавления избыточной секреции ПТГ необходимо выявлять все модифицируемые факторы, способствующие развитию ГПТ и проводить их коррекцию.

**Кальций.** Большинство исследований подтверждает эффективность поступления кальция в подавлении секреции ПТГ. Однако, хотя и существует известная настороженность в отношении повышения риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом солей кальция, тем не менее, достоверных доказательств этого нет, так как рандомизированных клинических исследований на эту тему в популяции додиализных пациентов **не проводилось**.

**Гиперфосфатемия.** Только результаты отдельных исследований на додиализной стадии подтверждают возможность добиться понижения уровня ПТГ с помощью адекватного контроля уровня фосфатов.

**Низкий уровень 25(ОН)D.** На додиализных стадиях только отдельные исследования продемонстрировали возможность восполнением дефицита 25(ОН) D подавлять активность ПТГ.

Рабочая группа считает ориентировочными для уровня паратгормона на преддиализных стадиях ХБП следующие целевые значения:

- ХБП 3 35–70 пг/мл (3,85–7,7 пмоль/л);
- ХБП 4 70–110 пг/мл (7,7–12,1 пмоль/л);
- ХБП 5 70–130 пг/мл (7,7–14,4 пмоль/л).

**Если после выполнения доступной коррекции модифицируемых факторов у преддиализных пациентов ПТГ остается стабильно высоким или повышается, целесообразно начинать терапию кальцитриолом или активаторами рецепторов витамина D.**

В отношении использования цинакальцета на преддиализной ХБП выполнено одно рандомизированное клиническое исследование, продемонстрировавшее снижение ПТГ на 43 % в сравнении с контрольной группой (критерием включения был уровень ПТГ более 100 пг/мл в III стадии и более 160 пг/мл в IV стадии ХБП). Подавление секреции ПТГ было достигнуто ценой учащения гипокальциемии (<2,1 ммоль/л) у 62% пациентов, увеличения уровня фосфатов. При этом большинство пациентов в группе цинакальцета лечились

одновременно витамином D и получали добавки кальция. В аспекте результатов этого исследования длительное персистирование гиперфосфатемии в сочетании с применением добавок кальция вызывает определенную озабоченность и не позволяет без дополнительных исследований рекомендовать применение цинакальцета на преддиализных стадиях хронической болезни почек.

***Оптимальным уровнем ПТГ при ХБП 5D-стадии, по мнению экспертов, является 130–300 пг/мл, или 14,4–33,0 пмоль/л.***

***У пациентов, находящихся на диализе, допустимо поддерживать уровень паратгормона в пределах от двух до девяти верхних значений нормы (130–600 пг/мл, или 14,4–66,0 пмоль/л). Каждое существенное увеличение или уменьшение уровня ПТГ должно являться поводом для соответствующего изменения в терапии для предотвращения выхода уровня ПТГ за границы целевого диапазона и развития тяжелых изменений.***

***В выборе тактики лечения большее значение имеет изменение концентрации ПТГ в динамике.***

Целевой диапазон ПТГ в рекомендациях K/DOQI 2003 года был установлен с учетом оценки предсказательной способности этого показателя в отношении риска развития остеодистрофии с низким или высоким обменом кости. По данным современных исследований, предсказательная ценность значений ПТГ ниже 150 пг/мл составляет 83%, а уровня выше 300 пг/мл – только 62% (38% пациентов с ПТГ выше этого уровня имели низкообменную остеодистрофию). Результаты же определения ПТГ в диапазоне 150–300 пг/мл вообще не дают пока возможности предсказать характер костной патологии или риск возникновения переломов. Только в отдельных современных обсервационных исследованиях авторы показали U-образную зависимость описанных рисков от уровня ПТГ. В большинстве же других работ (в том числе в DOPPS 2008 года) точка перелома кривой выявлялась только при превышении уровня 600 пг/мл, а повышение риска при ПТГ менее 100 пг/мл обнаруживалось только в зависимой от времени модели Кокса.

***Уровни ПТГ изменяются не изолированно, а вместе с динамикой других биохимических показателей, соответственно, риски при неблагоприятном сочетании этих изменений могут существенно возрастать.***

**Наиболее значительные риски выявляются при сочетании высоких уровней кальция и фосфатов с низким значением ПТГ, а наименьшие – при сочетании нормальных значений кальция и фосфатов с высоким значением ПТГ.**

В исследовании DOPPS 2008 года гиперкальциемия при ПТГ выше 300 пг/мл связана с повышением риска даже при нормальном уровне фосфатов, равно как гипокальциемия при уровне ПТГ менее 300 пг/мл.

Таким образом, следует стремиться избегать крайних значений уровня ПТГ, адекватно интерпретировать тенденции изменения его концентрации, обязательно в сочетании с оценкой динамики уровня кальция и фосфатов.

**При повышенном или повышающемся уровне ПТГ рекомендуется использовать кальцитриол и активаторы рецепторов витамина D, кальцимитетик или комбинацию этих препаратов.**

Первоначальный выбор терапии следует сделать на основании уровней кальция и фосфатов и других характеристик МКН-ХБП.

Выбор кальций-содержащих или бескальциевых фосфат-связывающих препаратов следует осуществлять таким образом, чтобы терапия гиперпаратиреоза не повлекла за собой неблагоприятных изменений уровня фосфатов и кальция.

При гиперкальциемии дозы кальцитриола или (в меньшей мере) активаторов рецепторов витамина D следует уменьшить или же отменить эти препараты.

При гиперфосфатемии целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D.

При гипокальциемии в зависимости от ее выраженности, сопутствующей терапии и клинической симптоматики целесообразно уменьшить дозу или отменить кальцимитетик.

При падении ПТГ ниже двукратной верхней границы нормы (150 пг/мл) следует уменьшить дозу кальцитриола, активатора рецепторов витамина D и/или кальцимитетика или отменить эти препараты.

На основании исследований костных биоптатов можно сделать заключение о том, что кальцитриол и активаторы рецепторов витамина D улучшают течение фиброзного остеоита и минерализацию кости, а также снижают скорость костного обмена. Для заключения

о влиянии кальцимитетика на параметры костной гистоморфометрии пока данных недостаточно.

Убедительно продемонстрирована способность кальцитриола и его аналогов снижать показатели ПТГ и ЩФ, но такая терапия может вызвать повышение уровня кальция и фосфатов.

Цинакальцет снижает уровни ПТГ, кальция, фосфатов, производство  $\text{Ca} \times \text{P}$  и ЩФ у пациентов с ХБП 5D, однако эффективность его зависит от выраженности гиперпаратиреоза. При ПТГ более 800 пг/мл терапия цинакальцетом достигала результата (снижения ПТГ ниже 300 пг/мл) только в 22% случаев, при ПТГ в пределах 500–800 пг/мл – в 60% наблюдений, при ПТГ в диапазоне 300–500 пг/мл – у 81% пациентов.

В целом доступные свидетельства в отношении терапии различными препаратами (с учетом методологического качества проведенных исследований) не позволили авторам рекомендаций отдать предпочтение какому-либо препарату или их комбинации.

Кроме того, подчеркнуто, что включение ФСП в интегрированную терапию является важным компонентом любого подхода к коррекции активности ГПТ, поскольку коррекция дозы ФСП может предотвратить неблагоприятные изменения уровней кальция и фосфатов, вызываемые препаратами для коррекции ГПТ. Кроме того, фосфат-связывающие препараты снижают уровень ПТГ, и опосредованно кальций-содержащие ФСП увеличивают уровень кальция и подавляют секрецию ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы и все фосфат-связывающие препараты, в основном снижая уровень фосфатов, подавляют продукцию ПТГ на посттранскрипционном уровне.

При низком уровне ПТГ и в условиях отсутствия гиперкальциемии не рекомендуется полная отмена препаратов активной формы витамина D, поскольку лекарственные средства данной группы способствуют формированию костной ткани при адинамической болезни.

### **Вмешательства на парацитовидных железах у больных с хронической болезнью почек**

Не проведено исследований высокого методологического качества, оценивающих влияние паратиреоидэктомии на исходы лече-

ния (летальность, сердечно-сосудистые осложнения, костная морфология, качество жизни) или хотя бы на динамику биохимических маркеров гиперпаратиреоза. Тем не менее, крупные эпидемиологические наблюдения и практический опыт показывают значимое снижение уровня паратгормона, кальция и фосфатов. С успешной паратиреоидэктомией связывают и снижение риска летальности. При этом долгосрочные наблюдения – одно-, двух- и пятигодичные – демонстрируют стабильность эффекта во многих случаях.

Нет свидетельств того, что тотальная паратиреоидэктомия с реимплантацией ткани на предплечье имеет преимущество перед субтотальной паратиреоидэктомией. Кроме того, эпизодические наблюдения массивного разрастания трансплантированной ткани на предплечье ставят под вопрос подобную тактику вмешательства.

Для повышения эффективности паратиреоидэктомии (ПТЭ) целесообразно еще до ее проведения визуализировать железы при помощи сцинтиграфии и УЗИ. Эти методики позволяют при субтотальной ПТЭ обеспечить удаление наиболее активных, а также нетипично расположенных желез и оставить функционирующую ткань с наименьшим риском наличия в ней автономно функционирующих узлов.

На принятие решения о паратиреоидэктомии в реальной клинической практике, безусловно, оказывают влияние не только медицинские, но и экономические причины (доступность современных препаратов для лечения гиперпаратиреоза).

Частым осложнением ПТЭ служит развитие синдрома «голодной кости», характеризующегося гипокальциемией в послеоперационном периоде, а также снижением уровня фосфатов и магния за счет активного включения минералов в формирующуюся костную ткань. Именно поэтому важным компонентом ведения больных после перенесенной паратиреоидэктомии является контроль уровня электролитов и восполнение их дефицита, в первую очередь, кальция.

В раннем послеоперационном периоде показано назначение пероральных препаратов кальция в дозе 2-4 г элементарного кальция в сутки, начиная с того времени, когда пациент может уже глотать. При падении уровня кальция ниже 1,9 ммоль/л показано внутривенное капельное введение препаратов кальция (при инфузии в пе-

рифферические вены безопаснее использовать глюконат кальция). Назначение больших доз неселективных препаратов активной формы витамина D (до 4 мкг/сут и более) может предотвращать развитие постоперационной гипокальциемии и являться важным фактором для увеличения поступления кальция через кишечник. Для коррекции гипокальциемии значительная доля препаратов кальция должна назначаться между приемами пищи с целью увеличения его поступления без связывания с фосфатами. Стойкая гипокальциемия может отчасти определяться дефицитом магния, поэтому некоторым пациентам требуется его дополнительное введение. После коррекции гипокальциемии доза препаратов активной формы витамина D может быть снижена. Даже при очень низких уровнях паратгормона после паратиреоидэктомии не рекомендуется полная отмена лекарственных средств активной формы витамина D, так как его применение является фактором, способствующим формированию кости при динамических состояниях.

Очевидно, что при недостаточном наблюдении пациентов на преддиализных стадиях ХБП сдерживание развития гиперпаратиреоза обеспечивается не в должной мере. Именно поэтому не стали неожиданностью данные российского эпидемиологического исследования 2007–2008 годов, продемонстрировавшего большую, чем во многих странах, распространенность в Российской Федерации вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов, находящихся на диализе. В таких условиях адекватной реакцией на сложившуюся в нашей стране ситуацию, вероятно, должна стать большая активность в отношении вмешательств на паращитовидных железах (наряду с более ранним началом терапии гиперпаратиреоза – еще на преддиализных этапах) (Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, 2010).

---

## II ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

---

Тщательный врачебный контроль и мониторинг показан как пациентам, которые перенесли операцию по поводу первичного гиперпаратиреоза, так и больным с асимптомными мягкими формами болезни, которые предпочли обходиться без операции (либо когда отсутствовали показания к ней (Черенько С.М., 2011).

Для *прооперированных пациентов* цель мониторинга – проследить динамику восстановления нарушенных функций (прежде всего состояния скелета), убедиться в нормализации показателей кальциевого обмена и своевременно диагностировать возможный рецидив болезни.

*Послеоперационный мониторинг целесообразно разделять на два этапа: 1-й год после перенесенной операции и последующее наблюдение.*

В течение первого года, как правило, восстанавливаются нарушенные взаимоотношения различных компонентов кальций-фосфорного гомеостаза. Уровень кальция в крови снижается до нормы в течение первых 1-3 дней после операции, а затем может оставаться на нижней границе нормы или быть умеренно сниженным в течение нескольких месяцев.

В течение первых месяцев после перенесенной операции (иногда до 8-12 месяцев) у большинства пациентов (40-60 %) может наблюдаться транзиторное повышение уровня паратгормона в крови. Такая гиперпаратиринемия обычно не превышает 80-100 пг/мл и связана с относительным повышением порога чувствительности кальциевых рецепторов, воспринимающих нормальный уровень кальция как сниженный. Другим фактором, поддерживающим несколько повышенное содержание паратгормона в крови, является синдром «голодных костей», который способствует сохранению

истинной гипокальциемии благодаря ускоренным процессам минерализации и интенсивному поглощению кальция из крови костным матриксом.

Такое повышение паратгормона после операции может имитировать персистенцию или рецидив первичного гиперпаратиреоза. Вот почему более надежным критерием излеченности является *нормальный (или даже несколько сниженный в первые недели) уровень кальция крови*. Для того чтобы избежать неправильной трактовки незначительного повышения уровня паратгормона в крови у прооперированных пациентов, необходимо, во-первых, исследовать концентрацию паратгормона сразу же (в первые часы-сутки) после операции, когда она будет отражать истинное состояние больного, а, во-вторых, оценивать одновременно и концентрацию сывороточного кальция (общего и ионизированного) и паратгормона. При тенденции к возникновению гипокальциемии повышение паратгормона следует расценивать как реактивное.

Для коррекции умеренной гипокальциемии (и одновременно гиперпаратиринемии) назначают препараты кальция (в дозе до 2-4 г чистого кальция в сутки) и витамина D (предпочтительно в виде активного витамина D3 или его аналогов) в средних терапевтических дозировках. Лечение препаратами кальция продолжают до нормализации уровня паратгормона в крови, однако не менее шести месяцев, так как процессы восстановления костной ткани происходят длительно.

*Первые 5-7 дней после выполнения операции необходим ежедневный контроль концентрации сывороточного кальция. Если она стабилизировалась на нормальных значениях и нет клинических проявлений гипокальциемии (парестезии, судороги, затрудненное дыхание), пациент может наблюдаться амбулаторно с контролем кальциемии один раз в неделю в течение первого месяца, а затем один раз месяц в течение первого года после перенесенной операции.*

*Уровень паратгормона следует проконтролировать сразу же после операции (оптимально – в первые шесть часов), а затем – через 1, 3, 6 и 12 месяцев.*

Типичной картиной динамики концентрации паратгормона после успешной операции по поводу клинически выраженного первичного гиперпаратиреоза является его снижение до нижней гра-

ницы нормы в первые дни с последующим повышением (у ряда пациентов до верхненормального или умеренно-повышенного уровня) в течение 6-9 месяцев и стабильной нормализацией после этого срока. Отсутствие снижения уровня паратгормона до нижнего предела диапазона нормы в первые сутки, равно как и нарастание его концентрации через несколько месяцев после нормализации на фоне отмены лечения препаратами кальция и витамина D, свидетельствуют о вероятной персистенции или рецидиве первичного гиперпаратиреоза.

Исключение составляют случаи развития вторичного гиперпаратиреоза оставшихся (нормальных во время операции) околощитовидных желез вследствие необратимых патологических изменений почек, вызванных длительно существовавшим первичным гиперпаратиреозом, протекавшим с преимущественным поражением мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, нефрокальциноз). Хроническая почечная недостаточность как причина вторичного гиперпаратиреоза при отсутствии адекватной терапии (препараты активного витамина D<sub>3</sub>, кальций, фосфат-биндеры) неминуемо приведет к гиперплазии оставшихся околощитовидных желез и прогрессирующему повышению уровня паратгормона. Отличительными характеристиками в этом случае будут низкий уровень кальция, повышенный уровень фосфора, креатинина, мочевины крови, что поможет избежать ошибочного диагноза рецидива первичного гиперпаратиреоза.

При нормализации показателей кальциевого обмена и паратгормона крови дальнейший лабораторный контроль достаточно проводить один раз в год. Исключение составляют доказанные случаи множественного поражения околощитовидных желез, прежде всего в составе синдрома МЭН 1, где вероятность рецидива болезни очень велика. Для таких пациентов рекомендуется периодический (1 раз в 3-6 месяца) пожизненный контроль уровня кальция и паратгормона в крови.

Важным компонентом послеоперационного мониторинга пациентов с первичным гиперпаратиреозом является костная денситометрия, особенно если до операции отмечалось снижение показателей минеральной плотности костей. Периодичность обследования – 1-2 раза в год.

При неполном восстановлении минеральной плотности костей скелета через год после перенесенной операции целесообразно назначить препараты, традиционно используемые в контроле остеопороза – кальций, витамин D, бисфосфонаты, препараты эстрогенов для женщин в ранней менопаузе.

Восстановлению плотности костной ткани способствует физическая активность пациентов. *Постельный режим недопустим даже при серьезных осложнениях гиперпаратиреоза, так как само обездвиживание приводит к прогрессированию остеопороза.*

Мочекаменная болезнь, хоть и регрессирует после операции, однако оставляет серьезные последствия в виде хронического пиелонефрита, резидуальных (иногда двусторонних коралловидных) конкрементов мочевыводящих путей, хронической почечной недостаточности, требующих наблюдения и лечения урологами (дробление, удаление конкрементов).

Желчекаменная-болезнь и хронический калькулезный холецистит также могут представлять собой отдельную клиническую проблему для пациентов, успешно излечившихся от первичного гиперпаратиреоза и потребовать в дальнейшем проведения хирургической операции.

Гиперацидные состояния, в том числе и язвенная болезнь, после нормализации уровня кальция в крови имеют хороший прогноз спонтанного излечения. Даже в таких тяжелых случаях, как пептическая язва и рефлюкс-эзофагит на фоне гастриномы (или синдрома Золлингера-Эллисона) в рамках синдрома МЭН 1, наблюдается значительное улучшение состояния с более легкой коррекцией гиперацидности ингибиторами протонной помпы (омепразол и др.). Именно поэтому в лечении гастриномы (часто множественной и злокачественной) в составе МЭН 1 синдрома первостепенным компонентом является субтотальная паратиреоидэктомия.

*Мониторинг неоперированных пациентов с первичным гиперпаратиреозом направлен на своевременное выявление признаков усугубления их состояния и установление показаний к операции, если таковых не было ранее.*

*Основными критериями такого мониторинга, в соответствии с рекомендациями последнего руководства по лечению и мониторингу асимптомного первичного гиперпаратиреоза (2009), считают уро-*

*вень кальция в крови, минеральную плотность костей (измеренная в трех основных точках – поясничные позвонки, шейка бедра и дистальная часть лучевой кости) и сывороточный показатель креатинина (и связанная с ним расчетная скорость клубочковой фильтрации).*

Такие исследования должны проводиться, по меньшей мере, один раз в год, хотя более частое обследование (зависящее от региональных возможностей и требований) только поощряется. Предшествующие руководства предусматривали контроль уровня суточной кальциурии, как отдельного критерия показанности операции, однако в настоящее время он признан несущественным.

Напомним, что к асимптомным мягким формам первичного гиперпаратиреоза относят случайно выявленный первичный гиперпаратиреоз без характерных для гиперкальциемии жалоб и проявлений заболевания со стороны скелета и внутренних органов. *Отказ от хирургического лечения считается допустимым при полном соблюдении следующих условий:* возраст пациентов старше 50 лет; >скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/ мин; Т-критерий абсорбционной рентгеновской костной денситометрии > -2,5; превышение нормальной границы общего сывороточного кальция не более, чем на 0,25 ммоль/л и возможность (согласие) пациента находиться под постоянным врачебным наблюдением.

Регистрация ухудшения хотя бы одного из изложенных выше показателей в процессе наблюдения, а также желание пациента быть прооперированным должны быть расценены, как сигнал к назначению планового хирургического лечения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комиссаренко И.В., Кваченюк А.Н. и др. Анализ результатов хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // Клиническая хирургия. – 2002. – №2. – С. 32-34.
2. Калинин А.П., Нурманбетов Д.Н., Лукъянчиков В.С. Первичный гиперпаратиреоз. – Бишкек: Илим, 1992. – 242 с.
3. Котова И.В. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
4. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. – Киев, 2011. – 147 с.
5. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe // J Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17, Suppl 2. – P. 18-23.
6. Agarwal S.K., Kester M.B., Debelenko L.V. et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states // Hum Mol Genet. – 1997. – Vol. 6, № 7. – P. 1169-1175.
7. Akerstrom G., Malmaeus J., Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands // Surgery – 1984. – Vol. 95. – P. 14-21.
8. Ambrogini E., Cetani F., Cianferotti L., Vignali E. et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, № 8 – P. 3114-3121.
9. Berson SA., Yalow R.S. et al. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone // Proc Natl Acad Sci USA. – 1963. – Vol. 49, № 5. – P.613-617.
10. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan Gel-H. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87, № 12. – P.5353-5361.
11. Bilezikian J.P., Khan AA., Potts J.T. Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third

- International Workshop // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 2. – P.335-339.
12. *Bilezikian J.P., Silverberg S.J.* Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, № 17. – P.1746-1751.
  13. *Brothers T., Thompson N.W.* Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in elderly patients // *Acta Chir Scand.* – 1987. – Vol. 153. – P.175-179.
  14. *Carling T., Udelsman R.* Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders // *J Intern Med.* – 2005. – Vol.257, № 1. – P. 27-37.
  15. *Clark O.H., Duh Q., Kebebew E.* Textbook of Endocrine Surgery (2nd. Ed.). – Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. – 674 p.
  16. *Clark Orlo H.* How Should Patients with Primary Hyperparathyroidism Be Treated? // *Journal of Clin Endocrinol & Metabol.* – 2003. – Vol. 88, № 7. – P.3011-3014.
  17. *Cook G.J.R.* Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery // *Eur. J. Endocrin.* – 1998. – Vol.139. – P.195-199.
  18. *DeGroot L.J., Jameson J.L.* Endocrinology (5th. Ed.). – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2006. – 874 p.
  19. *Denninger H.* Osteitis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian. / *Diseases in antiquity.* (Edts. Brothwell D., Sandison A.). – Springfield: CC Thomas, 1967.
  20. *Ghosh S., Collier A., Clark D. et al.* Primary hyperparathyroidism (Nationwide cohort study): an increased risk of cancer and decreased survival // *Endocrine Abstracts: European Congress of Endocrinology 2009 (Istanbul, Turkey 25 April 2009).* – 2009. – 20 HTC2.
  21. *Gilmour J.R.* The normal histology of the parathyroid glands // *Pathol Bacterid.* – 1937. – Vol. 45. – P. 507-522.
  22. *Gilmour J.R., Martin W.J.* The weight of parathyroid glands // *J Patol Bact.* – 1937. – Vol. 44. – P. 431-437.
  23. *Hedback G., Oden A., Tissel L.A.* Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism // *Surgery.* – 1995. – Vol.117. – P.134-139.
  24. *Hedback G., Oden A.* Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism // *Eur J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 28, № 12. – P.1011-1018.

25. *Henry J.-F.* Applied embryology of the thyroid and parathyroid glands / Surgery of the thyroid and parathyroid glands (Ed. Gregory W. Randolph). – Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. – P. 12-23.
26. *Henry J.F.* Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии: Материалы 1-го Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием (13-14 октября 2006 г., Киев, Украина): Киев, 2006. – С. 87-91.
27. *Jacobs David S. et al.* Laboratory Test Handbook. 4th ed. – New York: Lexi-Comp Inc., 1996.
28. *Jarrige V., van Boekel T., van Lippen L. et al.* A fast intraoperative PTH-point-of-care assay on the Philips handheld Magnotech system // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2010. – Vol.395, № 4. – P.478-479.
29. *Kwah J.Y., Kim E.K., Moon H.J., Kim M.J. et al.* Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples // Thyroid. – 2009. – Vol.19, № 7. – P.743-748.
30. *Levine MA.* Primary hyperparathyroidism: 7000 years of progress // Cleve Clin J Med. – 2005. – Vol.72, № 12. – P.1084-1085.
31. *Lyman D.* Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient // Am Fam Physician. – 2005. – Vol.15, № 71(2). – P.299-304.
32. *Mandl F.* Klinisches und experimentelles zur frage lokalisierten und generalisierten ostitis fibrosa // Arch. Klin. Chir. – 1926. – Vol.143. – P.254-284.
33. *Mihai R., Farndon J.R.* Parathyroid disease and calcium metabolism // Br J Anaesth. – 2000. – Vol.85. – P.29-43.
34. *Modarai B., Sawyer A., Ellis H.* The glands of Owen // J R Soc Med. – 2004. – Vol.97, № 10. – P.494-495.
35. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement // Ann Intern Med. – 1991. – Vol.114, № 7. – P.593-597.
36. *Neumann D.R.* Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism // J.Nucl.Med. – 1996. – Vol.37. – P.1809-1813.
37. *Nllsson I.L., Aberg J., Rastad J., Lind L.* Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. // Surgery. – 2005. – Vol.137, № 6. – P.632-638.

38. Nilsson I.L., Wadsten C., Brandt L. et al. Mortality in sporadic primary hyperparathyroidism: nationwide cohort study of multiple parathyroid gland disease // *Surgery*. – 2004. – Vol.136, № 5. – P.981-987.
39. Pagana K.D. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. – St. Louis: Mosby, Inc., 1998.
40. Qin L., Raggatt L.J., Partridge N.C. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol.15, № 2. – P.60-65.
41. Randolph G.W. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. – 620 p.
42. Ros S., Sitges-Serra A., Pereira J.A., Jimeno J. et al. Adenomas paratiroides de localizacion intratiroidica: derechos y bajos (Intrathyroid parathyroid adenomas: right and lower) // *Cirugia Espanola*. – 2008. – Vol.84, № 4. – P.196-200.
43. Russel C.F., Laird J.D., Fergusson W.R. Scan-directed unilateral cervical exploration for parathyroid adenoma: a legitimate approach? // *World J Surg*. – 1990. – Vol.14. – P.406-409.
44. Schnatz P.F. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management // *Obstet Gynecol Surv*. – 2002. – Vol.57, № 6. – P.365-76.
45. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L. et al. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J Clin Endocrinol Metabol*. – 2009. – Vol.94, № 2. – P. 351-365.
46. Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in the United States. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 2nd ed. – San Diego: Academic Press, 2001. – P.349-360.
47. Silverberg S.J., Bilezikian J.P., Bone H.G. et al. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – Vol.84, № 7. – P.2275-2285.
48. Silverberg S.J., Bilezikian J.P. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol.2, № 9. – P. 494-503.
49. Souberbielle J.C., Friedlander G., Cormier C. Practical considerations in PTH testing // *Clin Chim Acta*. – 2006. – Vol.366, № 1-2). – P.81-89.
50. Stefenelli T., Abela C., Frank H., Koller-Strametz J. et al. Cardiac Abnormalities in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Implications for Follow-Up // *J Clin Endocrinol Metabol*. – 1997. – Vol.82, № 1. – P.106-112.

51. *Talpos G.B., Bone H.G. 3rd, Kleerekoper M., Phillips E.R. et al.* Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey // *Surgery*. – 2000. – Vol.128, № 6. – P.1013-1020.
52. *Taylor S.* History of hyperparathyroidism // *Progr Surg (Basel: Karger)*. – 1986. – Vol.18. – P.1-12.
53. *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts (Ed. Bilezikian J.P.)*. – NY: Raven Press, 1994. – 746 p.
54. *Tibblin S.A., Bondeson A.G., Ljunberg O.* Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma // *Ann Surg*. – 1982. – Vol.195. – P.245-252.
55. *Thompson G.B., Grant C.S., Perrier N.D. et al.* Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring // *Arch. Surg*. – 1999. – Vol.134. – P.699-705.
56. *Vestergaard P., Mosekilde L.* Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327. – P.530-534.
57. *Vichera S.* Parathyroid pathology in autopsy series // *Pathol Res Pract*. – 1987. – Vol. 182, № 4. – P. 573-579.
58. *Wang C.* The anatomic basis of parathyroid surgery // *Ann Surg*. – 1976. – Vol.183, № 3. – P.271-275.
59. *Wermers RA., Khosla S., Atkinson E.J., Achenbach S.J. et al.* Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease // *J Bone Miner Res*. – 2006. – Vol.21, № 1. – P.171-177.
60. *Wimmer G., Gabriel M., Sieb M. et al.* CT-MIBI-SPECT image fusion detects abnormal parathyroid adenomas in patients with goiter // *Abstract book of 4th Biennial Congress of European Society of Endocrine Surgeons (Vienna, May 13-15, 2010)*. – P.15.

*Учебное издание*

**Макаров И.В.**

# **ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ИНТЕРНОВ, КЛИНИЧЕСКИХ ОРДИНАТОРОВ,  
ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ,  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ  
И ХИРУРГОВ

Подписано в печать \_\_\_\_\_.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Объем 7,67 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ № \_\_\_\_\_.

Издательство ООО «Офорт».  
443080, г. Самара, ул. Революционная, 70, литера П.  
Тел.: 372-00-56, 372-00-57, 931-98-59.  
E-mail: ofort-samara@mail.ru.

Отпечатано в типографии ООО «Офорт».