

Гиперпаратироз — это заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратгормона и сопровождающееся длительной гиперкальциемией и склонностью к переломам костей.

Этиология: первичный гиперпаратироз (ПГ) чаще всего является результатом избыточной продукции паратгормона (ПТГ) аденомой (одиночная или множественные, обнаруживаются в 80—85 % случаев); в 15—20 % случаев заболевание обусловлено гиперплазией главных и светлых клеток паращитовидных желез; менее чем у 1 % больных ПГ обнаруживается рак паращитовидных желез, ПГ, обусловленный гиперплазией или новообразованиями паращитовидных желез, может быть как спорадическим, так и семейным (с аутосомно-доминантным типом наследования). Наследственный ПГ является одним из компонентов синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН). ПГ имеется у 90 % больных МЭН 1-го типа и у 50 % больных МЭН 2-го А типа.

Вторичный гиперпаратироз — адаптационный синдром, развивающийся на фоне длительной гипокальциемии при заболеваниях почек, желудочно-кишечного тракта и др. и сопровождающийся компенсаторной гиперплазией и гиперфункцией паращитовидных желез.

Патогенез гиперпаратироза связан с гиперпродукцией паратиринина в паращитовидных железах. Паратиринин способствует мобилизации из костной ткани фосфора и кальция. В результате костная ткань изменяет свою структуру (наблюдается кистозно-фиброзная перестройка) либо размягчается, что приводит к искривлению костей, переломам. В почках паратиринин увеличивает реабсорбцию кальция в канальцах и подавляет реабсорбцию фосфора, что приводит к выраженной фосфатурии. Перечисленные влияния паратиринина приводят к развитию гиперкальциемии, которая способствует снижению нервно-мышечной проводимости и появлению мышечной гипотонии, развитию нефрокальциноза или камнеобразованию (в почках образуются оксалатные камни). Кроме того, гиперкальциемия угнетает действие антидиуретического гормона, что сопровождается полиурией и вторичной полидипсией.

В ходе морфологического исследования при гиперпаратирозе чаще всего выявляются солитарная либо множественные аденомы паращитовидных желез, растущие из эпителиальных клеток. Макроскопически аденоматозные железы обычно представляют собой гладкие, овальные, темно-бурые образования. Микроскопически выявляются

Добавил(а) Wobe
28.12.10 11:30

разрастание эпителиальных желез (светлых и главных), множественность ядер, нарушение стромы. Реже гиперпаратироз является следствием гиперплазии всех 4 паращитовидных желез. При этом железы сохраняют дольчатую структуру, имеют шоколадно-коричневый цвет и состоят главным образом из светлых клеток.

По этиопатогенетическому принципу выделяются висцеро-патическая, костная_и смешанная формы первичного гиперпаратироза и почечная и кишечная формы при вторичном поражении.

Клиническая картина. Ранние симптомы: мышечная слабость, утомляемость, рассеянные боли в костях (особенно в стопах), расшатывание и выпадение здоровых напил зубов, гиперэкстензия пальцев рук и кистей. Одновременно появляются полиурия с низкой относительной плотностью мочи и полидипсия. К ранним симптомам гиперпаратироза, как правило, относится появление в лицевом черепе характерных кист — эпулидов.

В стадии развернутой клинической симптоматики больные приобретают характерную внешность: они истощены, кожа землисто-серого цвета, выражение лица страдальческое. Вследствие декальцинации скелета отмечается деформация тел позвонков, конечностей. Больные становятся ниже ростом, нарушается походка (становится утиной, раскачивающейся). Выражена мышечная слабость, появляются ноющие боли в костях.

Рентгенологически выявляется системный остеопороз, сопровождающийся снижением высоты тел позвонков, появляются очаги субпериостальной резорбции фаланг кистей. В своде черепа обнаруживается просовидная зернистость, рано исчезает внутренняя пластина черепа, формируются эпулиды (кисты у корней зубов), в дальнейшем кисты формируются в трубчатых костях, вблизи эпифизов, реже в костях таза или свода черепа. Развитие кист вызывает деформацию костей, они истончены, бугристы. Рентгенологически кроме остеопороза выявляются истончение кортикального слоя трубчатых костей, разнокалиберные кисты, волокнистость структуры трубчатых костей, расширение костно-мозгового канала (кистозная форма). Иногда кисть утолщена и наблюдается сужение костно-мозгового канала (педжетоидная форма). Таким образом, рентгенологически при гиперпаратирозе могут быть выявлены три формы изменений: остеопороз, фиброзно-кистозная остеодистрофия и педжетоидная форма. Развитие кист приводит к патологическим переломам (иногда даже в постели). Переломы эти, как правило, малоблезненные, безоскольчатые, с ровной линией надлома, сращение костей замедлено.

При пальпации шеи аденома паращитовидных желез, как правило, не определяется. Однако иногда, при больших размерах аденомы, ее удается пропальпировать. В 90 % случаев гиперпаратироза аденомы локализируются в верхних паращитовидных железах, имеют тугоэластическую консистенцию.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются брадикардия, глухость сердечных тонов. Из-за развития кальциноза в коронарных артериях возможны приступы стенокардических болей. Наиболее частым изменением является возникновение стойкой артериальной гипертензии.

Характерными для гиперпаратироза являются нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта. Больные жалуются на тошноту, рвоту, снижение аппетита, метеоризм, запоры, боли в животе с различной иррадиацией. Гиперкальциемия (путем стимуляции секреции гастрина) приводит к гиперацидности желудочного сока и развитию язв различной локализации (у 15—20 % больных).

Реже наблюдаются гиперпаратироидный панкреатит, гепатит, холецистит. При панкреатите появляются опоясывающие боли, тошнота, рвота, снижение аппетита, повышается температура. Рассеянный кальциноз печени может привести к появлению паренхиматозной желтухи, сопровождающейся болезненным увеличением печени, гипербилирубинемией и повышением активности трансаминаз. Возможно развитие желчнокаменной болезни и механической желтухи.

Нарушения функции мочевыделительной системы проявляются полиурией. Моча из-за обилия солей кальция имеет белый цвет. Органические поражения мочевыделительной системы выявляются в виде нефрокальциноза (паратироидной нефропатии) или паратироидного уролитиаза. Паратироидная нефропатия сопровождается артериальной гипертензией и нефротическим синдромом (уремией, протеинурией, гематурией, цилиндрурией и т. д.). Нefрокальциноз представляет собой локальное или диффузное отложение солей кальция в паренхиме почек, которое выявляется рентгенологически в виде звездчатых или мелкозернистых теней. Для паратироидного уролитиаза свойственны двустороннее поражение, наличие множества конкрементов или образование коралловидных камней, рецидивирование уролитиаза после литотомий. Клинически уролитиаз сопровождается дизурией (частое болезненное мочеиспускание), болями в поясничной области, подреберье, над лоном, в промежности. Нарушение оттока мочи приводит к развитию пиелотубулярных, пиелолимфатических

Добавил(а) Wobe
28.12.10 11:30

рефлексов, присоединению инфекции и развитию пиелонефрита. Воспалительный процесс ускоряет развитие почечной недостаточности на фоне гидронефротической трансформации почки.

Неврологические изменения проявляются болями, парезами, симптомами радикулита и нарушениями функции тазовых органов из-за сдавления межпозвоночных дисков. Нарушения психики сводятся чаще всего к повышенной утомляемости, снижению памяти, депрессии, чувству страха. Реже у таких больных отмечается повышение возбудимости, возникают зрительные галлюцинации, плаксивость, нарушение сна.

Течение заболевания хроническое, медленно прогрессирующее. Иногда гиперпаратироз может проявляться остро (при воздействии неблагоприятных факторов, например инфекций, стрессов, физического перенапряжения) в виде гиперпаратироидного криза (комы). Клинически это состояние проявляется тошнотой, рвотой, адинамией, анорексией, болями в животе, обезвоживанием организма, повышением температуры тела, олиго- или анурией, сердцебиением. Появляются психоневрологические расстройства в виде спутанности сознания, переходящей в сопор или психомоторное возбуждение. В развернутой стадии криза развивается острая легочно-сердечная недостаточность, сопровождающаяся цианозом и коллапсом.

Диагноз и дифференциальный диагноз.

1. Основным симптомом ПГ является гиперкальциемия. При незначительном либо эпизодическом повышении уровня общего кальция выше нормы необходимо определить концентрацию свободного кальция. Состояние, при котором концентрация свободного кальция в сыворотке крови соответствует норме, называется нормокальциемическим гиперпаратирозом. Причинами его могут быть следующие состояния:

- почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция);
- нарушение всасывания кальция в кишечнике;
- авитаминоз D.

Для дифференциальной диагностики гиперпаратироза с авитаминозом D от изолированного авитаминоза D проводится пробное лечение витамином D. На фоне заместительной терапии витамином D у больных с гиперпаратирозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным авитаминозом D восстанавливается нормокальциемия.

Преходящая нормокальциемия встречается на ранних стадиях ПГ.

Для подтверждения диагноза гиперпаратироза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией натощак проводится провокационная проба с тиазидными диуретиками. Их назначают на 1—2 нед. У больных без гиперпаратироза уровень кальция повышается умеренно (до верхней границы нормы). Поскольку регуляция кальция у данных пациентов сохранена, уровень кальция возвращается к исходному уже во время приема препаратов (обычно к концу 1-й недели). У больных ПГ уровень кальция повышается значительно и нормализуется только через несколько суток после отмены препаратов.

2. Определение уровня ПТГ в сыворотке крови проводится методом радиоиммунного анализа (РИА) с антителами к срединному фрагменту гормона. Более точным является иммунора-диометрический метод с использованием двух антител (к N - и C-концевым фрагментам ПТГ), что позволяет измерить концентрацию Г1ТГ 1-84; одновременно проводится оценка уровней общего или свободного кальция.

3. Гиперкальциемия при ПГ не всегда сопровождается повышением концентрации кальция в моче. Для гиперкальциемии иного происхождения характерна повышенная экскреция кальция, поэтому его нормальная экскреция на фоне гиперкальциемии подтверждает диагноз ПГ гораздо убедительнее, чем изолированное повышение экскреции кальция. При ПГ экскреция кальция коррелирует с повышением уровня оксипролина в моче.

4. Гипофосфатемия, обусловленная снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата, обнаруживается примерно у половины больных. Кроме того, уменьшается максимальная канальцевая реабсорбция фосфата.

5. В связи со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ у 60—70 % больных ПГ отмечается увеличение соотношения хлорид/фосфат в сыворотке крови.

Добавил(а) Wobe
28.12.10 11:30

6. Повышается уровень остеокальцина в крови, что отражает активность костного метаболизма.

Предоперационное исследование паращитовидных желез. Ультразвуковое исследование позволяет в 50—60 % случаев обнаружить увеличение паращитовидных желез. Более информативные методы исследования — КТ с контрастированием и МРТ — выявляют поражение паращитовидных желез в 90 % случаев.

Для определения увеличения паращитовидных желез также используется субтракционная сцинтиграфия с ^{201}Tl и Tc . Метод основан на том, что технеций захватывается только щитовидной железой, а таллий — как щитовидной, так и паращитовидными железами.

Дифференциальная диагностика проводится с первичной патологией скелета, а также заболеваниями, сопровождающимися гиперкальциемией.

Лечение. Основным методом лечения ПГ при наличии симптома гиперкальциемии является хирургический. Медикаментозное лечение может быть назначено больным старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальной или незначительно сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек, после безуспешного хирургического вмешательства, при противопоказаниях к операции или отказе больного от операции.

Показания для хирургического лечения:

1. Клинические проявления гиперкальциемии.
2. Гиперкальциемические кризы в анамнезе.
3. Снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30 % по сравнению с нормой.
4. Мочекаменная болезнь.
5. Снижение массы костей более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.
6. Суточная экскреция кальция более 10 ммоль.
7. Возраст менее 50 лет.

Для медикаментозного лечения используются фосфаты или бисфосфонаты, женские половые гормоны (заместительная гормональная терапия).

Фосфаты подавляют активность остеокластов и, возможно, стимулируют отложение минеральных веществ в костной ткани. Их не применяют при почечной недостаточности из-за возможного накопления фосфата кальция в почках. Обычно фосфаты назначаются внутрь в дозе 1000—1500 мг/сут в пересчете на фосфор, в несколько приемов. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут. Фосфаты противопоказаны при концентрации общего кальция в сыворотке более 3 ммоль/л. При длительном лечении фосфатами необходимо регулярно оценивать функцию почек и проводить рентгеноскопию.

Заместительная гормональная терапия является эффективным методом устранения гиперкальциемии у женщин с ПГ в постменопаузе.

Бисфосфонаты связываются с гидроксипатитом костной ткани и уменьшают его растворимость, кроме того, они снижают активность остеокластов. К первому поколению бисфосфонатов относятся препараты клодроновой и этидроновой кислот, ко второму — производные памидроновой, алендроновой и тилудроновой кислот.

Препараты второго поколения менее токсичны, обладают более выраженным действием на процессы резорбции, практически не влияют на минерализацию кости.

При наличии тяжелой почечной недостаточности, сердечной недостаточности, а также угрожающей жизни гиперкальциемии показаны гемодиализ либо перитонеальный диализ. Быстрое снижение уровня кальция достигается благодаря использованию бескальциевого диализирующего раствора. Поскольку быстрое снижение концентрации кальция может вызвать артериальную гипотонию, во время диализа необходим контроль за показателями гемодинамики.