

УДК 616.447-008.61

## ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

### Часть I

Л.В. Никонова, доцент, к.м.н.; В.Н. Волков, ассистент, к.м.н.;

С.В. Тишковский, ассистент, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В лекции рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе, клинике гиперпаратиреоза. Приводится клинико-патогенетическая классификация. Освещаются проблемы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания.*

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, паратгормон, паращитовидные железы, обмен кальция и фосфора.

*The current concepts of the etiology, pathogenesis, classification and clinical manifestations of hyperparathyreosis are presented. Problems of the diagnostics, differential diagnosis and treatment of hyperparathyreosis are considered.*

**Key words:** hyperparathyreosis, parathormone, parathyroid glands, calcium and phosphorus metabolism.

Гиперпаратиреоз (ГПТ, фиброзно-кистозная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена) - заболевание, связанное с патологической гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) гиперплазированными или опухолево-измененными околощитовидными железами.

По данным большинства авторов, ГПТ встречается с частотой 1:1000 человек, женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины. ГПТ бывает преимущественно у людей 20-50 лет. Дети, юноши и старики болеют им редко. Однако имеются случаи врожденного первичного ГПТ.

С целью скрининга на ГПТ исследовали уровень кальция сыворотки у 50000 людей; было обнаружено несколько десятков сывороток с повышенным содержанием кальция. Сравнительно недавно стало известно, что встречается первичный гиперпаратиреоз и с нормокальциемией.

#### Этиология и патогенез

Выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз (ГПТ).

При первичном ГПТ (I ГПТ) гиперпродукция ПТГ, как правило, связана с развитием автономно функционирующей аденомы ОЩЖ (паратиреоидаденомы), реже - двух или нескольких аденом с диффузной гиперплазией или раком ОЩЖ.

Вторичный гиперпаратиреоз (II ГПТ) - это реактивная гиперпродукция ПТГ гиперфункцирующими и/или гиперплазированными ОЩЖ в условиях длительной гиперфосфатемии и недостаточности  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  при хронической почечной недостаточности; хронической гипокальциемии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания (синдром мальабсорбции).

Третичный гиперпаратиреоз (III ГПТ) - состояние, связанное с развитием аденомы ОЩЖ и ее автономным функционированием в условиях дли-

тельного II ГПТ (по принципу "гиперфункция-гиперплазия-опухоль"). При I и III ГПТ происходит нарушение обратной связи между уровнем кальция в сыворотке крови и избыточной секреции ПТГ.

В 1891 г. патологоанатомом F. Recklinghausen дано классическое описание распространенной остеодистрофии, сопровождающейся образованием в костях кист и бурых опухолей и их гистологическая характеристика. Хотя F. Recklinghausen ошибочно считал их результатом хронического воспалительного процесса, несомненно, что из этих элементов складывается клиническая и морфологическая картина гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Значение гиперфункции ОЩЖ в развитии костных изменений обосновано классическими исследованиями А. В. Русакова (1924-1959), в которых показано, что при ГПТ резко ускоряется процесс разрушения костного вещества, который сочетается с замещением жирового костного мозга фиброзной и гигантоклеточной тканью и образованием новой костной ткани (остеобластическим путем). При этом скорость ее восстановления отстает от скорости резорбции, что объясняет развитие остеопороза.

Гигантоклеточные разрастания (эпулиды) состоят из клеток, которые обладают функцией остеобластов и остеокластов, поэтому их называли остеокластомами (G. Lieve) или остеобластокластомами (А. В. Русаков). Причины образования кистозных элементов при ГПТ до конца неясны. Это полости, содержащие коричневатую жидкость и мукоидные вещества. Они могут быть одиночными или множественными, типа "мыльной пены". Их рассматривают как проявление кровоизлияний или дегенеративных изменений в костной ткани. Известно, что существует прямой переход кровеносных сосудов костей в губчатые пространства

между клетками костных опухолевых разрастаний, где образуется русло по типу первичного кровоснабжения эмбриональной мезенхимы. Эта особенность питания обуславливает отложение в них гемосидерина с образованием бурой окраски опухолей.

При ГПТ рассасывание кости идет нормальным (остеокластическим) путем. Происходит новообразование (с появлением нормальных остеобластов и образованием остеоида) молодой, еще слабоминерализованной кости, в структуре которой имеется меньшее количество кальция, чем было в старой зрелой кости. Гиперкальциемия, столь характерная для ГПТ, с этой точки зрения - вторичное легко уловимое биохимически явление. В обычных условиях перестройка костной ткани совершается гармонично, с сохранением естественной структуры кости. При ГПТ этот процесс является проявлением резчайшего ускорения нормально существующей и постоянно действующей смены костных регенераций. Перестройка дезорганизуется. Вследствие обеднения кальцием кости делаются мягкими, гибкими; под влиянием нагрузки легко возникают искривления и патологические переломы.

Почечные изменения при ГПТ включают в качестве одного из ранних проявлений полиурию с гипоизостенурией и жажду. В патогенезе этих симптомов несомненно влияние повышенного выведения кальция с мочой. Его избыток повреждает эпителий почечных канальцев, усиливая выделение воды. Следует помнить, что идиопатическая гиперкальциемия (без гиперкальциемии) тоже протекает с полиурией. Также известно, что ГПТ усиливает выведение воды почками. Доказано, что при ГПТ происходит снижение чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону (АДГ). Механизм этого эффекта недостаточно ясен.

Причиной упорного рецидивирующего нефролитиаза с частым образованием двусторонних множественных или коралловидных камней в 10-15 % случаев является ГПТ. Образование камней в почках связано с гиперкальциемией и гиперкальциемией, причем скорость развития и выраженность нефролитиаза не всегда параллельны степени костной деструкции. При ГПТ камни бывают обычно оксалатными, оксалатно-фосфатными и фосфатными, реже встречаются образования, состоящие из уратов.

Важнейшим проявлением почечной патологии при ГПТ является импрегнация почечной паренхимы солями кальция - нефрокальциноз. По мнению О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974), это проявление далеко зашедшего поражения дистальных отделов почечных канальцев, когда конгломераты кальциевых солей блокируют просвет каналь-

цев и, увеличиваясь в размере, становятся видны в паренхиме почек рентгенографически. При этом возникает и прогрессирует хроническая почечная недостаточность, сопровождающаяся почечной артериальной гипертензией, практически необратимой даже в условиях устранения ГПТ.

Для гиперпаратиреоза характерно развитие язвенной болезни с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки, реже - пищевода, желудка и тонкой кишки. Генез язвенной болезни при ГПТ не установлен. По-видимому, важную роль в возникновении паратиреоидных язв играет гиперкальциемия с артериосклерозом и кальцификации сосудов в широком плане и, в частности, сосудов желудка, а также двенадцатиперстной кишки с нарушением кровоснабжения и трофики слизистой оболочки. Не исключается и непосредственное действие ПТГ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (в эксперименте при введении ПТГ отмечены геморрагии, некрозы, повышение секреции желудочного сока с увеличением содержания пепсина и соляной кислоты), хотя предположение о доминирующей роли гиперсекреции желудочного сока с повышенным содержанием в нем соляной кислоты подтверждено не всеми авторами.

### Клинико-патогенетическая классификация ГПТ

Приводим клинико-патогенетическую классификацию, основанную на классификации О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974).

#### I. Гиперпаратиреоз первичный

##### 1. По патогенезу:

- гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- гиперплазия ОЦЖ;
- гиперфункционирующая карцинома ОЦЖ;
- множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера);
- множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла).

##### 2. По клиническим особенностям:

##### - костная форма:

остеопоротическая,  
фиброзно-кистозный остейт,  
"педжетоидная";

##### - висцеропатическая форма:

с преимущественным поражением почек,  
желудочно-кишечного тракта,  
нервно-психической сферы;

##### - смешанная форма.

##### 3. По течению:

- острый;
- хронический.

II. Гиперпаратиреоз вторичный (вторичная гиперфункция и гиперплазия ОЦЖ при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии)

1. Почечная патология:
  - хроническая почечная недостаточность;
  - тубулопатия (типа Олбрайта-Фанкони);
  - почечный рахит.
2. Кишечная патология:
  - синдром нарушенного кишечного всасывания.
3. Костная патология:
  - остеомалация сенильная;
  - пуэрперальная;
  - идиопатическая;
  - болезнь Педжета.
4. Недостаточность витамина D:
  - заболевания почек;
  - печени;
  - наследственные ферментопатии.
5. Злокачественные заболевания: миеломная

болезнь.

### III. Гиперпаратиреоз третичный

Автономно функционирующая аденома (аденомы) ОЩЖ, развивающаяся на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза.

IV. Псевдогиперпаратиреоз Продукция ПТГ опухолями непаратиреоидного происхождения.

### Клиническая картина

ГПТ развивается, как правило, медленно и постепенно. Клиническая картина ГПТ многообразна.

Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза:

1. ЦНС (утомляемость, слабость, головная боль, депрессия, нарушение памяти, деменция, психоз, кома).
2. Мышцы и суставы (миопатия, подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный артрит).
3. Глаза (катаракта, отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке).
4. Сердечно-сосудистая система (артериальная гипертония, аритмии, обызвествление сердца и сосудов).
5. ЖКТ (язвенная болезнь (язвы локализуются преимущественно в двенадцатиперстной кишке), желудочно-пищеводный рефлюкс, желчнокаменная болезнь, запор).
6. Почки (полиурия и жажда, снижение концентрационной способности почек, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз).
7. Скелет (остеопороз, костные кисты, бурые опухоли, остеосклероз, остеомалация).
8. Прочие проявления (анемия, лихорадка).

Ранними симптомами (в зависимости от преобладающего характера поражения) могут быть изменения терапевтического (преимущественно желудочно-кишечного), урологического, травматического,

ревматологического, стоматологического, нервно-психического характера. Неопределенность жалоб в начальном периоде ГПТ приводит у абсолютного большинства больных к неправильной или запоздалой диагностике.

Первыми проявлениями заболевания обычно являются общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Появляются слабость и боли в отдельных группах мышц, особенно нижних конечностей. Становится трудно ходить (больные спотыкаются, падают), вставать со стула (необходима опора на руки), входить в трамвай, автобус, развивается утиная походка и разболтанность в суставах, ощущаются боли в стопах (плоскостопие) из-за мышечной релаксации. Все эти проявления связаны с гиперкальциемией, которая вызывает снижение нервно-мышечной возбудимости и мышечную гипотонию. Больные из-за резкой слабости прикованы к постели иногда еще до появления переломов. Кожа землистого оттенка, сухая.

Одними из ранних признаков ГПТ являются жажда и полиурия со снижением относительной плотности мочи. Эти явления часто расцениваются как несахарный диабет. Однако попытки лечения антидиуретическими препаратами (питуитрин, адиурекрин, адиуретин) безуспешны. Этот инсипидарный синдром обусловлен нарушением почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к антидиуретическому гормону из-за повреждения канальцев массивной кальциурией.

Часто развивается похудание, связанное с резкой потерей аппетита, тошнотой, рвотой, полиурией, обезвоживанием, снижение массы тела может достигать 10-15 кг за 3-6 мес. болезни.

Очень характерны для ранних стадий ГПТ расшатывание и выпадение здоровых зубов, что объясняется остеопорозом челюстей и деструкцией lamina dura альвеол, а также развитие эпюлидов челюстей - кистозных образований паратиреоидного происхождения, содержащих обычно гигантоклеточную или фиброретикулярную ткань или бурую жидкость.

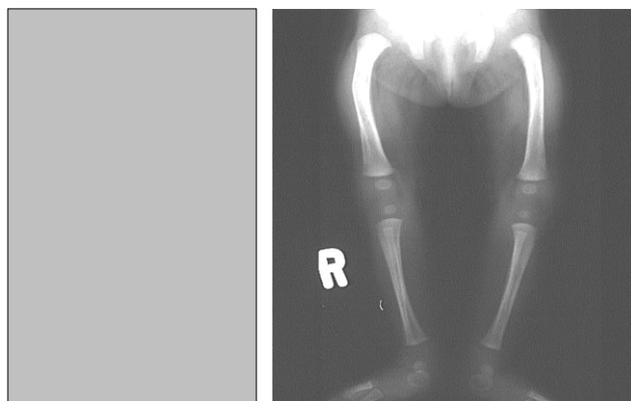
Одним из ранних признаков ГПТ является боль в пораженных участках скелета, особенно в стопах, в области трубчатых костей, связанная с ходьбой, переменой положения, пальпацией измененных участков. В более поздних стадиях ГПТ доминируют деформация скелета, частые переломы, возникающие при минимальной неадекватной травме (патологические переломы). Изменяется конфигурация грудной клетки, таза, позвоночника, конечностей. Из-за деформаций конечностей и компрессионных переломов позвонков больные уменьшаются в росте на 10-15 см и более. Переломы при ГПТ менее болезненны, чем у здоровых

людей. Заживление происходит медленнее, с образованием крупных прочных мозолей, поэтому повторных переломов в одном и том же месте не бывает. Деформации скелета связаны с неправильным заживлением переломов, образованием ложных суставов, а также с искривлениями в связи с недостаточной механической прочностью костей.

В.В. Хворов (1940) выделяет 3 вида гиперпаратиреоидной остеодистрофии: остеопоротический, "педжетоидный" типы и фиброзно-кистозную (классическую) форму.

При гиперпаратиреоидной остеодистрофии остеопороз рентгенологически характеризуется равномерной зернистостью, мелкокоздреватым "миллиарным" рисунком. При его прогрессировании резко истончается кортикальный слой костей, утрачивается рентгенологический рисунок костной структуры, появляются костные кисты, которые, увеличиваясь, деформируют кость, вызывая локальные вздутия, выпячивания. Встречаются также кисты с множественными перемычками (типа "мыльных пузырей"). Они содержат гигантоклеточную или фиброретикулярную ткань, иногда импрегнированную гемосидерином. Это - "бурые" опухоли. Кости деформированы, изогнуты, имеются патологические переломы, нередко множественные (рис. 1). Наиболее часто переломы бывают в трубчатых костях, ребрах, позвонках. Резко деформируются кости таза, приобретая форму "карточного сердца", бедренная кость - "пастушьей палки", грудная клетка похожа на колокол, позвонки (чаще грудные и поясничные) - на "рыбы", развиваются деформации позвоночника (кифозы, сколиозы, кифосколиозы). В суставах возникают изменения по типу деформирующего артроза.

Очень характерны явления субпериостальной резорбции - поднадкостничного рассасывания костного вещества, чаще всего - в конечных фалангах костей, реже - в области акромиального конца



*Рис. 1. Классическая фиброзно-кистозная форма гиперпаратиреоидной остеодистрофии (левый снимок) и деформация в виде "пастушьей палки" с периостальной реакцией правой бедренной кости (правый снимок).*

ключицы, верхних краев ребер. Исчезает кортикальный слой зубных альвеол. Патогномоничны эпюлиды верхней и нижней челюстей. В области свода черепа на фоне остеопороза иногда встречаются участки перестройки с пятнистым склерозом ("педжетоидного" типа). ГПТ вызывает разнообразные изменения внутренних органов. В связи с этим, кроме костной формы, выделяют также висцеропатическую и смешанную формы заболевания. Однако такое деление условно и отражает лишь наиболее яркие, преобладающие в период обследования у конкретных больных проявления болезни.

Среди почечных проявлений ГПТ, кроме полиурии с гипоизостенурией, часто отмечается щелочная реакция мочи, что связано с вызываемой паратгормоном относительной неспособностью почек выделять ионы водорода. Позднее доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая хроническая почечная недостаточность и уремия, которые являются следствием дальнейших стадий поражения нефрона и, как правило, необратимы. Изменениями в почках обуславливается и нередко сопровождающая ГПТ артериальная гипертензия. Камнеобразование в мочевых путях - распространенное явление ГПТ и встречается почти у 1/4 больных. Оно может быть следствием и гиперкальциемии. Камни бывают двусторонними, множественными, часто массивными, со склонностью к рецидивированию.

Камни при гиперпаратиреоидном нефролитиазе почти всегда рентгеноконтрастны и выявляются при обзорных снимках мочевой системы. Они могут быть различной формы, характерны "коралловые" камни, заполняющие всю чашечно-лоханочную систему почки. Отложение солей кальция в канальцевой системе (нефрокальциноз) имеет также характерную рентгенологическую картину - корзиноподобную тень почек.

Распространенный нефрокальциноз - проявление тяжелого поражения почек, сопровождающееся прогрессирующей почечной недостаточностью, часто с неблагоприятным прогнозом.

Следует отметить, что почечная недостаточность и нефролитиаз могут прогрессировать после удаления аденомы ОЩЖ, т.е. после устранения ГПТ.

Желудочно-кишечная симптоматика заболевания складывается из тошноты, иногда рвоты, снижения аппетита, метеоризма, запоров. При острой гиперкальциемии возникают боли в животе с различной иррадиацией. Характерны и органические поражения желудочно-кишечного тракта: пептические язвы с локализацией в двенадцатиперстной кишке, реже - в других отделах кишечника, в желудке, пищеводе, протекающие с высоким уровнем

желудочной секреции, с кровотечением, частыми обострениями и рецидивами. Встречаются множественные язвы различной локализации, глубокие каллезные язвы, эрозивные гастриты и энтероколиты.

Нередки заболевания поджелудочной железы (панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз), калькулезный холецистит. Течение этих заболеваний при ГПТ не отличается от обычного. Интересно, что при панкреатите снижается уровень кальция в сыворотке крови, возможно, в связи с действием глюкагона, выделяемого при панкреатите в избыточном количестве.

Для ГПТ характерны изменения ЭКГ - укорочение интервала ST. Неврологическая симптоматика складывается из симптомов снижения нервно-мышечной возбудимости, понижения сухожильных рефлексов и вторичных радикулярных синдромов на фоне компрессионных изменений в позвоночнике. Психические нарушения при ГПТ многообразны - это быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем. У одних больных наблюдается депрессия, у других психическое возбуждение, особенно выраженные при гиперпаратиреоидном кризе.

Патогномоничны для ГПТ изменения обмена кальция и фосфора, гиперкальциемия с гиперкальциурией, гипофосфатемия с непостоянным уровнем выделения фосфора с мочой, высокая активность щелочной фосфатазы. Последнее отражает активность остеобластического процесса в костях скелета. Прямым показателем активности ОЦЖ является исследование в крови ПТГ.

Тяжелым осложнением ГПТ является гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз - состояние резкого и быстрого повышения кальция в крови в связи с гиперпродукцией ПТГ. Угрожающее жизни больного состояние возникает, когда его уровень достигает 3,5-5 ммоль/л (14-20 мг%). Факторами, провоцирующими развитие гиперпаратиреоидного криза, являются спонтанные патологические переломы костей, инфекции, интоксикации, иммобилизация, беременность, дегидратация, богатая кальцием диета, прием антацидных и ощелачивающих препаратов. Гиперпаратиреоидный криз развивается внезапно. Появляются тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в мышцах и суставах, острые боли в животе неясной локализации ("острый живот"), подъем температуры тела до 40 °С, нарушение сознания. Могут возникнуть кальциевые метастазы в мягкие ткани, в легкие, в мозг

и почки. В связи с резкими спазмами в органах брюшной полости возможно возникновение кровотечения, перфорации язв, панкреатита и т.п., что требует хирургического наблюдения.

Во время криза может усиливаться почечная недостаточность с переходом в картину уремической комы (олигурия, повышение уровня мочевины, креатинина, остаточного азота, резкая задержка фосфата). Прогрессируют нарушения психики, которые могут протекать двояко: с сонливостью, заторможенностью, развитием ступора или, наоборот, с резким возбуждением, галлюцинациями, бредом, судорогами. При гиперкальциемическом кризе может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность, коллапс, отек легких, инфаркт легких и почек, тромбоз магистральных сосудов. На ЭКГ - укорочение интервала ST, уплощение или инверсия зубца T во II и III отведениях. В крови резко повышено содержание кальция, снижено содержание фосфора, магния и калия. При развитии острой почечной недостаточности содержание фосфора может повыситься.

Прогноз зависит от своевременности диагностики и лечения, однако летальность высока и составляет 50-60 %.

#### Литература

1. Александрович Г.А., Морозова Н.Н., Янакова Е.Ф. К вопросу об остеопорозе при заболеваниях паращитовидных желез // Сборник науч. трудов "Здоровье - системное качество человека". - Ставрополь. - 1999. - С. 230-231.
2. Барьяш В.В., Кобяк С.Л., Демидчик Ю.Е., Анищенко С.Л. Топографическая анатомия паращитовидных желез у детей // Здоровоохранение. - 1998. - № 8. - С. 18-20.
3. Клиническая эндокринология: руководство. Под ред. Н.Т. Старковой. - СПб: Питер, 2002. - 576 с.
4. Эндокринология. Под ред. Н. Лавин. - Москва: Практика, 1999.
5. Brown E.M., Chen C.J. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion. *Bone Miner* 5:249, 1989.
6. Brown E.M. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. *Horm Res* 48:199, 1997.
7. Coe F.L., Favrus M.J. (eds). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven, 1992.
8. Econs M.J. et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 100:2653, 1997.
9. Mundy G.R. *Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia* (2nd ed). London: Martin Dunitz, 1990. Pp. 1.
10. Pak CYC. Metabolic bone disease. *Semin Nephrol* 12:77, 1992.
11. Pollak M.R. et al. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine (Baltimore)* 75:115, 1996.
12. Potts J.T. et al. (eds): *Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*. *J Bone Miner Res* 6(Suppl 2):S1, 1991.
13. Rating D., Langhans C.D. Breath tests: concepts, applications and limitations. *Eur J Pediatr* 156:Suppl 1:S18, 1997.
14. Rowe P.S. Molecular biology of hypophosphatemic rickets and oncogenic osteomalacia. *Hum Genet* 94:457, 1994.
15. Schipani E. et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 335:708, 1996.