

20. *Glinoe D.* // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 72, N 2. — P. 373—374.
21. *Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 549—555.
22. *Hetzl B. S.* // *Ibid.* — 1994. — Vol. 331, N 26. — P. 1770—1771.
23. *Hidaka Y., Tamaki H., Iwatani Y.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 15—20.
24. *Jansson R., Saefwenberg J., Dahlberg P. A.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 1. — P. 168—173.
25. *Jansson R., Thompson P. M., Clark F., McLachlan S. M.* // *Clin. Exp. Immunol.* — 1986. — Vol. 63. — P. 80—86.
26. *Jansson R., Karlsson F. A., Linde A., Sjoberg O.* // *Ibid.* — 1987. — Vol. 70. — P. 68—73.
27. *Kaempe O., Jansson R., Karlsson F. A.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 1014—1018.
28. *Kamijo K., Saito T., Sato M.* et al. // *Endocrinol. Jap.* — 1990. — Vol. 37, N 3. — P. 397—403.
29. *Kim C. H., Chae H. D., Kang B. M., Chang Y. S.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40, N 1. — P. 2—8.
30. *Klein R. Z., Haddow J. E., Faix J. D.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 35. — P. 41—46.
31. *Knobel M., Medeiros-Neto G.* // *J. Endocrinol. Invest.* — 1986. — Vol. 9, N 4. — P. 321—324.
32. *Knudsen U. B., Hansen V., Juul S., Secher N. J.* // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991. — Vol. 39. — P. 31—36.
33. *Kuijpers J. L., Pop V. J., Vader H. L.* et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 36—43.
34. *Kuiteh W. H., Yetman D. L., Carr A. C.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 5. — P. 843—848.
35. *Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B.* et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
36. *Lazarus J. H., Hall R., Othman S.* et al. // *Quart. J. Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 429—435.
37. *Lazarus J. H., Aloa A., Parkes A. B.* et al. // 71-st Meeting of the American Thyroid Association. — 1998. — Abstr. 16
38. *Lazarus J. H.* // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 685—695.
39. *Lejeune B., Grun J. P., de Nayer P.* et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100, N 7. — P. 669—672.
40. *Leung A. S., Millar L. K., Koonings P. P.* et al. // *Obstet. and Gynecol.* — 1993. — Vol. 81, N 3. — P. 349—353.
41. *Lobig H., Bohn W., Mau J., Schats H.* // *Autoimmune Thyroiditis* / Eds W. Scherbaum et al. — Berlin, 1991. — P. 185—193.
42. *McKenzie J. M., Zakarija M.* // *Thyroid.* — 1992. — Vol. 2, N 2. — P. 155—159.
43. *Man E. B., Brown J. F., Serunian S. A.* // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1991. — Vol. 21. — P. 227—239.
44. *Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 72—77.
45. *Mecacci F., Paretto E., Cioni R.* et al. // *J. Reprod. Immunol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 39—50.
46. *Montoro M., Collea J. V., Frasier S. D., Mestman J. H.* // *Ann. Intern. Med.* — 1981. — Vol. 94, N 1. — P. 31—34.
47. *Muller A. F., Verhoeff A., Mantel M. J., Berghout A.* // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 1. — P. 30—34.
48. *Nikolai T. F., Turney S. L., Roberts R. C.* // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147, N 2. — P. 221—224.
49. *Orgiazzi J., Madec A. M.* // *The Thyroid and Iodine* / Eds J. Nauman et al. — Stuttgart, 1996. — P. 169—178.
50. *Othman S., Philips D., Parkes A. B.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 32. — P. 559—564.
51. *Parry C. H.* // *Collection from the Unpublished Papers of the Late Caleb Hillier Parry.* — London, 1825. — P. 111.
52. *Pop V. J., de Rooy H. A., Vader H. L.* et al. // *Acta Endocrinol.* — 1993. — Vol. 129, N 1. — P. 26—30.
53. *Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 3561—3566.
54. *Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 149—155.
55. *Porterfield S. P., Hendrich C. E.* // *Endocr. Rev.* — 1993. — Vol. 14. — P. 94—106.
56. *Pratt D. E., Kabertein G., Dudkiewicz A.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1993. — Vol. 60, N 6. — P. 1001—1005.
57. *Rasmussen N. G., Hornnes P. J., Hoier-Madsen M.* et al. // *Acta Endocrinol.* — 1990. — Vol. 123. — P. 395—401.
58. *Roti E., Bianconi L., Gardini E.* et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — Vol. 14, N 8. — P. 669—674.
59. *Sher G., Maassarani G., Zouves C.* et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 39, N 4. — P. 223—225.
60. *Singh A., Dantas Z. N., Stone S. C., Asch R. H.* // *Fertil. and Steril.* — 1995. — Vol. 63, N 2. — P. 277—281.
61. *Stagnaro-Green A., Roman S. H., Cobin R. H.* et al. // *J. A. M. A.* — 1990. — Vol. 264, N 11. — P. 1422—1425.
62. *Tada H., Hidaka Y., Itoh E.* et al. // *Endocr. J.* — 1994. — Vol. 41. — P. 325—327.
63. *Thomas-Desrousseaux P.* // *Revue Fr. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 84, N 12. — P. 928—931.
64. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
65. *Wilson R., Ling H., MacLean M. A.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 3. — P. 558—561.

Поступила 29.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-008.64-06:616.447-021.5(048.8)

В. Н. Сморщок, Н. С. Кузнецов, Л. Я. Рожинская, Д. Г. Бельцевич

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В последние годы в связи с накоплением данных большого числа клинических и лабораторных исследований отмечены некоторые изменения в понимании процессов этиологии и патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Н. А. Томили-на [7] отмечает, что прогресс в лечении этого тяжелого заболевания, безусловно, заложен в изучении сложных этиопатогенетических механизмов нарушения фосфорно-кальциевого обмена в условиях тяжелой почечной недостаточности. В связи с этим мы считаем необходимым обозначить современные приоритеты в интерпретации этой проблемы.

Регуляция обмена кальция и фосфора

Система регуляции кальция состоит из двух "петель", основанных на принципе обратной отрицательной связи. Внутренняя "петля" включает в себя взаимоотношения околощитовидных желез (ОЩЖ) и костного метаболизма и регулирует поступление кальция из костной ткани в плазму. Любое снижение уровня кальция в плазме стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ). Под влиянием ПТГ активизируются остеокласты и усиливается костная резорбция. Внешняя "петля" включает в себя взаимоотношения ОЩЖ, почек и кишечника. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, что способствует снижению экс-

креции кальция. Также ПТГ стимулирует синтез 1,25 (ОН)2D3 (кальцитриола) в проксимальных извитых канальцах, который в свою очередь усиливает всасывание кальция в кишечнике, костную резорбцию и в некоторой степени подавляет секрецию ПТГ [3, 4, 49, 63].

В свою очередь почки играют ведущую роль в системном фосфорном гомеостазе, что тесно связано с канальцевым фосфорным порогом или максимальной тубулярной реабсорбцией фосфата (МТРФ). Снижение уровня фосфора в крови ведет к стимуляции синтеза кальцитриола, увеличению мобилизации кальция и фосфора из костной ткани, увеличению МТРФ. Увеличение концентрации кальцитриола ведет к усилению абсорбции кальция и фосфора из кишечника и дополнительной их мобилизации из костной ткани. Длительное повышение уровня фосфата в крови приводит к подавлению образования кальцитриола, гипокальциемии, к постоянному повышению уровня ПТГ, что может привести к гиперплазии главных клеток ОЩЖ.

В условиях терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) происходит нарушение выведения фосфатов в почечных канальцах. Высокий уровень фосфатов крови способен снижать чувствительность рецепторов к паратгормону, что приводит к блокированию резорбции кости за счет снижения активности остеокластов [3, 4, 8, 67]. С другой стороны, в первично-сморщенных почках нарушается гидроксирование кальцитриола, что приводит к снижению всасывания кальция из кишечника, потенцируется эффект снижения резорбтивной активности остеокластов. При этом необходимо отметить, что снижение всасывания кальция может происходить самостоятельно на фоне уремической интоксикации. Все вышеуказанные факторы являются причиной гипокальциемии, которая является мощным стимулятором синтеза паратгормона [18, 31, 60]. Длительная выработка повышенных количеств паратгормона приводит к тотальной гиперплазии ОЩЖ. На фоне длительно существующей диффузной гиперплазии возможно возникновение диффузно-узелковой гиперплазии [51, 55, 61, 62, 73] с последующим возникновением аденомы и формированием третичного гиперпаратиреоза.

Среди вариантов течения почечных остеопатий (костных изменений при ВГПТ) различают следующие: фиброзный остейт, динамическую костную болезнь, остеомалацию с низким костным обменом, смешанную форму (остеомалация + фиброзный остейт).

Развитие фиброзного остейта связывают с нарушением гомеостаза фосфора, которое, развиваясь по вышеуказанному патогенетическому пути, приводит к усилению резорбции костной ткани, что обуславливает клинические и рентгенологические проявления. Общая щелочная фосфатаза (ЩФ) и особенно костный ее изофермент являются одним из самых чувствительных маркеров повышенного костного обмена при ВГПТ и фиброзном остейте. Отмечается прямая корреляция между степенью повышения уровня костной ЩФ и частотой нахождения фиброзного остейта в биоптатах из крыла подвздошной кости [44]. Также костная ЩФ явля-

ется чувствительным маркером эффективности лечения ВГПТ активными метаболитами витамина D. При фиброзном остейте также отмечается повышение остеокальцина и других маркеров костной резорбции [44].

Динамическая костная болезнь — форма почечной остеопатии, которая характеризуется бедным клеточным составом костных структур (снижение количества остеокластов и остеобластов), уменьшением скорости резорбции и костеобразования. Лабораторно проявляется низким уровнем паратгормона, нормальным или повышенным уровнем кальция в крови, снижением чувствительности ОЩЖ к пониженному уровню кальция [30, 41].

Возникновение низкооборотной остеомалации ранее наиболее часто связывали с алюминиевой интоксикацией (использование для диализата не очищенной от алюминия воды или накопление алюминия при избыточном применении гидроокиси или карбоната алюминия для связывания фосфата). Морфологическими особенностями этой формы являются скопления алюминия вдоль фронта минерализации, нарушающие образование кристаллов оксиапатита и синтез коллагена на фоне обширных зон неминерализованного остеоида. Для лабораторных показателей характерны низкий или на нижней границе нормы уровень паратгормона, снижение чувствительности костной ткани к паратгормону, факторы низкого костного метаболизма [21, 76].

Смешанная форма почечной остеопатии — сочетание изменений, характерных одновременно для остеомалации и фиброзного остейта. При морфометрическом исследовании наряду со сниженной скоростью костеобразования и присутствием большого количества неминерализованных пластин остеоида имеются морфологические признаки ВГПТ: увеличенная костная резорбция и перитрабекулярный фиброз [2, 17, 36].

Клиническими проявлениями почечных остеопатий являются боли в костях без четкой корреляции с рентгенологической картиной. Наиболее частая локализация — поясничный отдел позвоночника, ребра, бедренные кости, голени. Отмечаются деформации скелета вследствие остеомалации, из-за переломов костей, непосредственно переломы трубчатых костей, ребер, компрессионные переломы тел позвонков. Возможны клинические проявления по типу псевдоподагры и полиартрита (синдром наблюдается, как правило, у пациентов с гиперфосфатемией и высоким уровнем ПТГ).

Топическая диагностика

Проблема визуализации ОЩЖ при ВГПТ является предметом постоянного обсуждения исследователей. Среди методов, применяемых для визуализации ОЩЖ, как правило, выделяют УЗИ, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы с применением различных радиофармпрепаратов (РФП). Наиболее часто используют следующие изотопы: технеций-99, таллий-201, йод-123 [12, 20]. Необходимо отметить, что, несмотря на обилие методов предоперационной диагностики

вторично-измененных ОЩЖ, алгоритм применения этих методов остается спорным, и в изученной нами литературе мы не нашли однозначного решения этой проблемы.

В публикуемых статьях обсуждаются чувствительность и специфичность различных методов, как правило, в расчете на группу больных с заболеваниями ОЩЖ, при которых исследователи не производят градации между первичным гиперпаратиреозом и ВГПТ. Такой подход нам кажется не совсем корректным, учитывая различные патогенетические причины этих заболеваний. С одной стороны, этот факт находит объяснение в небольшом числе наблюдений, предложенных к обсуждению, с другой — указанный подход используется при сравнительной характеристике и оценке чувствительности и специфичности УЗИ, КТ и МРТ. При обсуждении же радионуклидных методов, как правило, авторы разделяют указанные группы.

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что опытный специалист при УЗИ линейным датчиком от 5 до 10 МГц должен выявлять ОЩЖ размером более 0,5 см [20, 57]. В случае типичного расположения ОЩЖ они выявляются как овальные или заостренные гипо- или анэхогенные структуры, ориентированные в краниокаудальном направлении. Указанные образования, как правило, прилежат к задней поверхности щитовидной железы, однако дистанцируются от нее [29]. Типичная картина расположения ОЩЖ может быть симулирована увеличенными лимфатическими узлами, симпатическими ганглиями или варикозно-расширенными венами пищевода. Использование цветного доплерографического картирования в алгоритме обследования этих больных уменьшает число ложноположительных результатов при выявлении ОЩЖ [23, 57]. Более затруднительным является проведение дифференциального диагноза между узловым поражением щитовидной железы и интратиреоидным расположением ОЩЖ, которое встречается не так уж редко — 1,5—8%, по данным разных авторов [20].

При ВГПТ возможность выявления ОЩЖ при МРТ, по мнению большинства исследователей, имеет те же особенности, что и при других методах исследования: основным критерием, влияющим на чувствительность, являются размер и масса желез. Как правило, если при УЗИ железы были выявлены, то при МРТ у этих же больных они выявляются в 3/4 наблюдений [16, 69].

В исследовании R. Higgins [35] отмечается, что при выявлении ОЩЖ с помощью КТ необходимо ориентироваться на плотность щитовидной железы по Хаунсфилду (ед.Н). Без контрастного усиления ткань щитовидной железы гиперинтенсивна по сравнению с мягкоткаными структурами этой области (50—85 ед.Н), а при контрастном усилении достигает 90—100 ед.Н [53]. При МРТ ОЩЖ хорошо диагностируются при использовании изображений, полученных на средне- и высокопольных томографах. Рекомендуемый диапазон магнитно-резонансного исследования следующий: аксиальные срезы с шагом 3—5 мм в режиме T1 (TR/TE = 700/20) и T2 (TR/TE = 2000/20, 70) взвешенных изображений [35, 48].

Сцинтиграфия является, по мнению большинства авторов, одним из наиболее чувствительных методов, однако из-за сложности и громоздкости методики, высокой ее стоимости в повседневной практике она применяется гораздо реже, чем предыдущие описанные нами методы [12, 24, 58]. Проведение этого исследования требует заблаговременной отмены препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы и ОЩЖ (йодсодержащие препараты, тиреоидные гормоны, тиреостатики). В последующем проводится первый этап сцинтиграфии, включающий в себя накопление РФП щитовидной железой, второй этап — накопление технеция ОЩЖ. При последующем вычитании изображения происходит изолированная визуализация ОЩЖ [13, 28].

Большинство авторов сходятся во мнении о том, что основным фактором, влияющим на чувствительность и специфичность методов при выявлении вторично-измененных ОЩЖ, являются размер и масса. Так, Y. Tomimaga и соавт. считают, что при массе железы более 500 мг чувствительность всех методов будет более 90%, а при весовых характеристиках железы в диапазоне от 250 до 500 мг чувствительность не превышает 50% [20, 24].

По данным большинства авторов, при типичном расположении вторично-измененных ОЩЖ чувствительность УЗИ составляет от 50 до 87% [20, 29]. Показатели чувствительности КТ и МРТ в целом не отличаются друг от друга и составляют 62—94%. При этом необходимо отметить, что в исследованиях на одной и той же выборке пациентов показатели чувствительности при МРТ, как правило, превышают таковые при УЗИ на 5—15%. Чувствительность радионуклидных методов является наиболее высокой и составляет 67—100% [24, 28, 58]. Все показатели при ВГПТ рассчитываются ретроспективно при сравнении с выявленным количеством желез при проведении оперативного лечения. Во всех случаях авторы оценивают чувствительность сочетания методов при выявлении ОЩЖ, все исследователи отмечают улучшение результатов топической диагностики на статистически значимые значения.

Наибольшее внимание привлекает диагностическая ценность топических методов при атипичном расположении ОЩЖ или при их количестве, превышающем стандартное [36]. Общеизвестно, что именно такое расположение и количество желез дает высокий риск рецидивирования гиперпаратиреоза. По мнению большинства авторов, наиболее эффективным методом для выявления эктопированных желез, локализованных в средостении и вилочковой железе, является сцинтиграфия. Использование КТ и МРТ предпочтительно при расположении вторично-измененных желез между трахеей и щитовидной железой, а также при интратиреоидной локализации. УЗИ из всех атипичных локализаций ОЩЖ успешно выявляет их в внутриканальном расположении в щитовидной железе. Чувствительность УЗИ при расположении ОЩЖ в верхнем переднем средостении, как правило, не оценивается авторами.

Терапевтическая коррекция

В изученной нами литературе основным критерием адекватности проводимого терапевтического лечения является динамика выраженности костных изменений [2, 64]. Так, Л. Я. Рожинская [6] считает, что терапевтическая коррекция явлений ВГПТ осуществляется по следующим основным направлениям.

1. Контроль уровня фосфора крови (ограничение потребления фосфора с пищей, применение связывающих фосфаты антацидов, прием карбоната кальция).

2. Применение препаратов кальция, повышение уровня кальция в диализате.

3. Применение активных метаболитов витамина D.

Применение комплекса этих методов позволяет достигнуть эффективного контроля за патологическими проявлениями ВГПТ.

В то же время некоторые авторы (J. Teguel и соавт., 1999 г.) отмечают возможность проведения монотерапии у больных с ВГПТ [72]. Так, 20 пациентов с ХПН (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в терминальной стадии от 7,9 до 40) в течение 6 мес принимали 3 г карбоната кальция. После проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение ПТГ со 183 до 85 пг/мл, фосфора с 3,4 до 3 мг% без изменения уровня кальцитриола в крови. Уровень кальция увеличился с 2,4 до 2,57 ммоль/л. Также на фоне лечения снизились уровни ЩФ и остеокальцина, что указывает на возможность нормализации костного метаболизма и ослабление проявлений гиперпаратиреоза с помощью карбоната кальция без применения витамина D на ранних стадиях ХПН. Этого же мнения придерживаются и ряд других авторов [11, 43, 54, 73].

Тем не менее подавляющее большинство авторов придерживаются мнения о необходимости комплексной терапии больных ВГПТ [10, 40, 59, 70, 77]. Главным же предметом исследований является сравнение эффективности интермиттирующего и непрерывного применения кальцитриола у диализных больных. S. Tsuruoka и соавт. провели рандомизированное многоцентровое открытое исследование 45 пациентов с исходно повышенным уровнем ПТГ, разделенных на 2 группы: 1-я — ежедневный прием кальцитриола в дозе 0,75 мкг (средний исходный уровень ПТГ 37 пмоль/л при норме 1—6 пмоль/л), 2-я — 2,625 мкг кальцитриола 2 раза в неделю (средний уровень ПТГ 36 пмоль/л). В обеих группах пациенты получали 5,25 мкг кальцитриола в неделю. Концентрация кальция в диализате составляла 1,75 ммоль/л, все пациенты перорально получали карбонат кальция. Через 2 нед лечения в обеих группах уровень ПТГ снизился в среднем до 18,5 и 18 пмоль/л соответственно, а через 12 нед у 18 из 24 пациентов 1-й группы и у 11 из 21 пациента 2-й группы уровень ПТГ снизился до 10 пмоль/л без гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Всего было 7 эпизодов гиперкальциемии во 2-й группе и 2 — в 1-й группе. Наблюдался 21 эпизод гиперфосфатемии во 2-й группе и 17 — в 1-й группе при еженедельном измерении.

Основным фактором эффективности терапевтической коррекции ВГПТ является профилактика его развития на ранних стадиях ХПН [25, 66, 72]. Однако существовало мнение о том, что лечение активными фракциями витамина D способствует прогрессированию ХПН в начальной и средней стадиях заболевания [38, 47]. Обзор W. Goodman, включающий в себя более 20 исследований, показал, что применение кальцитриола или альфакальцидола в дозе 0,25—0,5 мкг ежедневно очень редко ведет к гиперкальциемии, гиперфосфатемии или ухудшению почечных функций [31]. При наличии этих осложнений они быстро обратимы при прекращении лечения. Имеются доказательства того, что кальцитриол нарушает экскрецию креатинина в почечных канальцах и уровень креатинина может повышаться, а его клиренс снижаться у пациентов со средней степенью ХПН без истинного изменения СКФ. Авторы подтверждают, что кальцитриол или альфакальцидол в ежедневной дозе 0,25—0,5 мкг хорошо переносятся, уменьшаются биохимические и морфологические признаки ВГПТ [9, 33, 50]. Авторы делают вывод о том, что эти препараты полезны пациентам с высоким риском развития ВГПТ при медленном прогрессировании ХПН.

Также обсуждается эффективность внутривенного и перорального применения витаминов группы D. E. Fischer и соавт. провели исследование в 2 группах по 10 пациентов, которых в течение 12 нед лечили кальцитриолом: 1-я группа — кальцитриол внутривенно в средней дозе 2,45 мкг после сеанса гемодиализа (в пересчете на ежедневную дозу 1,05 мкг), 2-я группа — кальцитриол перорально (ежедневная средняя доза 0,7 мкг). В 1-й группе снижение уровня ПТГ наблюдалось через 6 нед на 74,3%, ЩФ — на 41,2%. Во 2-й группе снижение ПТГ происходило через 8 нед на 31,6%, а ЩФ — на 22,5%. Уровень кальция в крови быстрее повышался при пероральной терапии. Различий в изменении уровней кальция, магния и альбумина не было. Авторы делают вывод о том, что как внутривенное, так и пероральное применение кальцитриола уменьшает в крови уровень ПТГ у пациентов с ВГПТ. Однако подавляющее действие на ПТГ в большей степени выражено при внутривенном применении, что не может быть объяснено ни более высокой дозой, ни повышением уровня кальция в крови [22].

Из всего вышесказанного по поводу терапевтической коррекции ВГПТ можно сделать следующий вывод: вовремя начатое и комплексно проводимое лечение может длительно предупреждать и впоследствии компенсировать проявления ВГПТ.

Показания к оперативному лечению

Показания к паратиреоидэктомии — наиболее спорная проблема из всех обсуждаемых нами. С одной стороны, это связано с небольшим числом пациентов, которые нуждаются в проведении данного вида лечения, с другой — показания к операции часто устанавливают не хирурги, а нефрологи совместно с эндокринологами. Это находит свое объяснение в отсутствии специализированных хирургических отделений эндокринологической направленности.

По мнению большинства авторов [1, 37, 71], наличие таких факторов, как третичный гиперпаратиреоз, прогрессирующее поражение скелета, кальцификация тканей, кальцифилаксия, являются выраженными клиническими синдромами, и оперативное лечение при них абсолютно показано. Более спорными моментами являются ситуации, когда нет вышеуказанных ярких проявлений заболевания.

Выявляемая гиперплазия ОЩЖ, по мнению ряда авторов, сама по себе является показанием к оперативному лечению [45]. Однако S. Lip и соавт. доказали, что в среднем у половины больных с ВГПТ, у которых УЗИ выявляет гиперплазию более чем 2 ОЩЖ, существует возможность терапевтической коррекции кальциемии и уровня паратгормона [46]. Исследование проведено с патогенетическим обоснованием того, что гиперплазия ОЩЖ чаще свидетельствует лишь об увеличении секреции паратгормона, но не об автономности существующего патологического процесса. Позднее к этому мнению присоединились другие коллективы авторов [26, 42, 79]. С другой стороны, в ряде работ, принадлежащих хирургическим коллективам авторов [52, 68], приводятся данные о том, что при отсутствии у 20—30% пациентов выявленной гиперплазии ОЩЖ могут выявляться лабораторные признаки, свидетельствующие о необходимости оперативного лечения (некорректируемая гиперкальциемия, высокий уровень фосфора, паратгормона и др.). Из всего вышесказанного следует, что у авторов рассмотренных нами работ не сложилось единого мнения об абсолютных показаниях к операции при выявленной гиперплазии ОЩЖ.

Рассматриваемый как показание к операции тяжелый кожный зуд является достаточно серьезным осложнением ВГПТ. Однако, по мнению ряда авторов [35, 39], указанные клинические проявления с высокой частотой встречаются при ХПН и являются проявлением уремического дерматита. Дифференциальный диагноз этиологии кожного зуда затруднителен, из чего можно сделать вывод о том, что рассматривать данный клинический симптом изолированно, как показание к операции, вряд ли корректно.

Рассмотрение высокого уровня паратгормона изолированно от других показателей с целью решения вопроса об оперативном лечении, по мнению большинства авторов, нецелесообразно [56, 74, 78]. Однако некоторые авторы высказывают противоположную точку зрения; при этом, как правило, в их работах представлены большие выборки оперированных больных за короткие временные промежутки [5, 19]. Указанная особенность этих исследований настораживает в плане тщательности отбора пациентов для оперативного лечения. Учитывая патогенез ВГПТ, можно говорить о том, что даже значительное повышение уровня паратгормона, как и выявление гиперплазированных ОЩЖ, может свидетельствовать о начальной фазе заболевания и подлежит терапевтической коррекции [27, 73].

Одним из основных лабораторных показателей, являющимся определяющим при установлении показаний к операции, большая часть авторов считают повышенный уровень кальция сыворотки крови

[65, 79]. Также клиницисты используют показатель произведения уровня общего кальция и фосфора. Однако высокий уровень общего и(или) ионизированного кальция может свидетельствовать о необходимости коррекции терапевтического лечения [15, 34]. Часть авторов высказывают суждение о том, что оперативное лечение необходимо лишь при стабильно высоком или нарастающем, несмотря на применение различных вариантов терапевтической коррекции, уровне кальция [32, 73]. Большинство исследователей отмечают, что при наличии вышеуказанных абсолютных показаний к операции (прогрессирующее поражение скелета, кальцификация тканей, кальцифилаксия и др.) практически во всех наблюдениях отмечается высокий уровень кальция [14]. Это является доказательством того, что из перечисленных нами лабораторных изменений повышенный уровень кальция крови является наиболее значимым при определении показаний к оперативному лечению.

Тем не менее, несмотря на большое количество литературы по данному вопросу, характерной чертой основной массы опубликованных исследований является лишь констатация клинической и лабораторной симптоматики больных ВГПТ. Мы не встретили сообщений, где бы при отсутствии абсолютных показаний к операции был выявлен симптомокомплекс, являющийся наиболее полным для формулирования показаний к оперативному лечению.

Хирургическое лечение

Среди обсуждаемых объемов оперативного вмешательства при ВГПТ [5, 14, 45, 65, 79] альтернативными методами считаются следующие: 1) субтотальная паратиреоидэктомия (удаление всех ОЩЖ, кроме одной, которая подвергается субтотальной резекции); 2) тотальная паратиреоидэктомия; 3) тотальная паратиреоидэктомия с ауто-трансплантацией фрагмента наименьшей из ОЩЖ в мышечную ткань.

Объем оперативного вмешательства, предусматривающий оставление большого количества ткани ОЩЖ, не обсуждается в литературе как минимум 40 лет.

Указанные методики оперативного лечения не зря названы нами альтернативными, так как ни один из этих способов не признан методом выбора. Сторонники проведения субтотальной паратиреоидэктомии в качестве положительной стороны метода указывают на меньшую частоту послеоперационного гипопаратиреоза и стойкой гипокальциемии, однако с большей частотой в этих случаях возникает рецидив гиперпаратиреоза [26, 71]. Авторы объясняют это тем, что оставленная в области сосудистой ножки камбиальная ткань гиперплазированной ОЩЖ изначально обладает повышенными регенерационными возможностями. Большая же часть авторов склоняются к мнению о том, что частота рецидива гиперпаратиреоза и возникновение послеоперационного гипопаратиреоза практически не зависят от типа оперативного вмешательства (исключая тотальную паратиреоидэктомию).

Яркой иллюстрацией вышеизложенного является исследование Е. Gagne и соавт. [26]. Исследованы ближайшие послеоперационные и отдаленные результаты у 106 больных, оперированных по поводу ВГПТ. Больные были разделены на 3 группы по объему проведенного оперативного вмешательства — тотальная, субтотальная паратиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия с одномоментной аутоперитрансплантацией фрагмента одной из желез. В короткие сроки после операции (до 2 нед) желаемые результаты были достигнуты у 95% больных. В отдаленные сроки (от 6 мес до 5 лет) хорошие результаты были достигнуты лишь у 1/3 (!) пациентов. У 32% больных отмечался стойкий послеоперационный гипопаратиреоз. В эту группу входили пациенты, которым была выполнена тотальная паратиреоидэктомия, а также 3 из 21 пациента с субтотальным объемом операции. При этом у всех 28 больных с выполненной аутоперитрансплантацией ткани ОЩЖ после тотальной паратиреоидэктомии послеоперационного гипопаратиреоза отмечено не было. В 1/3 наблюдений отмечен рецидив гиперпаратиреоза, при этом 62% пациентов из общего количества больных с рецидивом ВГПТ входили в группу пациентов, которым была выполнена тотальная паратиреоидэктомия с аутоперитрансплантацией ткани ОЩЖ. Авторы отмечают отсутствие статистически значимых различий при возникновении как рецидива гиперпаратиреоза, так и послеоперационного гипопаратиреоза между группами с проведенной субтотальной резекцией и тотальной паратиреоидэктомией с аутоперитрансплантацией ткани ОЩЖ.

Необходимо отметить, что приведенные нами данные исследователей являются типичными для анализа отдаленных результатов после различных объемов оперативного вмешательства по поводу ВГПТ [35, 74]. Основным аргументом, который склоняет чашу весов в сторону выполнения тотальной паратиреоидэктомии с аутоперитрансплантацией ткани ОЩЖ в мышечную ткань, является возможность повторной резекции трансплантата в случае рецидива ВГПТ. В случае же необходимости повторной операции по поводу рецидивирующего гиперпаратиреоза при выполненной ранее субтотальной резекции ОЩЖ авторы отмечают более высокий риск повреждения возвратных гортанных нервов в связи с рубцовыми изменениями. Статистика в этом случае малоутешительна: частота указанных осложнений составляет 15—40% против 4—5% при первичных операциях [45, 74].

Основным фактором, влияющим на рецидивирование ВГПТ, большинство авторов считают наличие у больных выявленной при морфологическом исследовании диффузно-узелковой гиперплазии ОЩЖ [62, 73]. При наличии же диффузной гиперплазии ОЩЖ частота рецидивирования ВГПТ статистически значимо ниже [62, 73]. Тем не менее в изученных нами работах мы не обнаружили попыток проведения клиничко-лабораторных соответствий для выявления лабораторных показателей, которые бы свидетельствовали о переходе ВГПТ в третичный гиперпаратиреоз.

Обсуждая технические аспекты оперативного вмешательства, необходимо упомянуть об интра-

операционной ревизии пространств, обычно недоступных при чрескожном УЗИ. Несмотря на очевидность необходимости применения интраоперационного УЗИ при обнаружении эктопированных ОЩЖ (загрудинное расположение, пищеводно-трахеальная борозда и др.), в рассмотренной нами литературе мы не обнаружили описания технических аспектов применения этого метода.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что по многим вопросам топической диагностики, терапевтической коррекции, показаний к своевременному оперативному лечению, объемов оперативного вмешательства мнения авторов остаются противоречивыми. Решение данных проблем может улучшить результаты лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова Т. А., Пенчук Н. А. // Нефрология и диализ. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 88—94.
2. Бухман А. И. Рентгенодиагностика в эндокринологии. — М., 1975. — С. 159—181.
3. Волгина Г. В., Перепеченых Ю. В. // Нефр. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 32—34.
4. Ермоленко В. М. // Нефрология: Руководство для врачей. — М., 1995. — Т. 1. — С. 106—125.
5. Иванов И. А., Ватазин А. В., Суслев В. П. и др. // Тезисы 8 (10)-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 77—82.
6. Рожинская Л. Я. Остеопороз. — М., 2000. — С. 36—40.
7. Томилина Н. А. // Нефр. и диализ. — 2000. — № 2. — С. 10—20.
8. Akizawa T., Fukagawa M., Koshikawa S. et al. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 558—565.
9. Argiles A., Mourad G., Mion C. // Ibid. — 1996. — Vol. 5, N 4. — P. 329—336.
10. Bacchini G., Fabrizi F., Pontoriero G., Marcelli D. et al. // Nephron. — 1997. — Vol. 77, N 3. — P. 267—272.
11. Bereket A., Casur Y., Firat P. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2000. — Vol. 159, N 1—2. — P. 70—73.
12. Bonjer H. J., Bruining H. A., Valkema R., Lameris G. S. et al. // Eur. J. Surg. — 1997. — Vol. 163, N 1. — P. 27—32.
13. Carnaille B., Oudar C., Combemale F. et al. // Ann. Chir. — 1998. — Vol. 52, N 4. — P. 374—378.
14. Catania A., Sorrenti S., Di Matteo F. M., Lippolis G. et al. // G. chir. — 1997. — Vol. 18, N 10. — P. 497—501.
15. Cattani P., Halimi B., Aidan K., Bilottey C. et al. // Surgery. — 2000. — Vol. 127, N 5. — P. 562—565.
16. Clark O. H., Stark D. D., Duh D. et al. // Am. J. Surg. — 1985. — Vol. 150, N 1. — P. 9—17.
17. Cunningham J. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 552—557.
18. de Francisco A. L., Amado J. A., Cotroruelo J. G. et al. // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 224—228.
19. Demeure M. J., McGee D. C., Wilkes W. et al. // Am. J. Surg. — 1990. — Vol. 160, N 4. — P. 337—340.
20. Diederich S., Wernecke K., Muller U. et al. // Radiologie. — 1991. — Bd 31, N 7. — S. 339—343.
21. Felsenfeld A. J., Machado L., Bover J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8, N 4. — P. 325—334.
22. Fischer E. R., Harris D. C. // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 40, N 4. — P. 216—220.
23. Fletcher S., Kanagasundaram N. S., Rayner H. C., Irving H. C. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 12. — P. 3111—3117.
24. Fujimoto N., Itoh K., Kishikawa H. et al. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 88, N 9. — P. 795—800.
25. Fukagawa M., Kurokawa K. // Semin Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, N 2. — P. 73—77.
26. Gagne E. R., Urena P., Leite-Silva S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 3, N 4. — P. 1008—1017.
27. Gallieni M., Brancaccio D., Padovese P. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42, N 5. — P. 1191—1198.
28. Giordano A., Marozzi P., Meduri G. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26, N 8. — P. 907—911.

29. Gladziwa U., Iitel T. H., Dakshinamurty K. V. et al. // Clin. Nephrol. — 1992. — Vol. 38, N 3. — P. 162—166.
30. Goodman W. G., Ramirez J. A., Belin T. R. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46, N 4. — P. 1160—1166.
31. Goodman W. G., Belin T. R., Salusky I. B. // Ibid. — 1996. — Vol. 50, N 6. — P. 1834—1844.
32. Hampl H., Steinmeller T., Stabell U. // Miner Electrolyte Metab. — 1991. — Vol. 17, N 4. — P. 256—260.
33. Hasnain M., Hauncher C., Pegoraro A. A. et al. // J. ASAIO. — 1999. — Vol. 45, N 5. — P. 424—427.
34. Henry J. F., Denizot A., Audiffret J. et al. // Wld J. Surg. — 1990. — Vol. 14, N 3. — P. 303—306.
35. Higgins R. M., Richardson A. J., Ratcliffe P. J. et al. // Q. G. med. — 1991. — Vol. 79, N 288. — P. 323—332.
36. Hines O. J., Gordon H. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2384—2386.
37. James L. R., Lajoie G., Prajapati D. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 932—936.
38. Juergensen P. H., Finkelstein F. O., Cooper K. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9. — P. 257—259.
39. Katoh Y., Umekawa T., Ishikawa Y. et al. // Hinyokika Kiyo. — 1991. — Vol. 37, N 10. — P. 1197—1201.
40. Kawabe M., Schreiber M. J., Cosentino F. A. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 264—270.
41. Kawaguchi K., Braga I. S., Takahashi A. // Jpn. J. Vet. Res. — 1993. — Vol. 41, N 2—4. — P. 89—96.
42. Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gervy C. et al. // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 135, N 2. — P. 186—190.
43. Kobayashi T., Baba M., Tanaka N. et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94, N 10. — P. 1125—1130.
44. Kosowicz J., Baszko-Blaszczak D., Horst-Sikorska W. et al. // Pol. Arch. Med. Wewnet. — 1998. — Vol. 99, N 4. — P. 287—297.
45. Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K. et al. // Int. Surg. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 85—86.
46. Lin S. H., Lin Y. F., Lu K. C. et al. // Clin. Sci. — 1994. — Vol. 87, N 5. — P. 533—538.
47. Martinez J., Olmos J. M., de Francisco A. L. et al. // Bone Miner. — 1994. — Vol. 27, N 1. — P. 25—32.
48. McDermott V. G., Fernandez R. J. M., Meakem T. J. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1996. — Vol. 166, N 3. — P. 705—710.
49. McHenry C. R., Rosen I. B., Walfish P. G. et al. // Surgery. — 1990. — Vol. 108, N 6. — P. 1026—1031. — Discussion P. 1032.
50. McMurry C. T., Young S. E., Downs R. W. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40, N 4. — P. 343—347.
51. Morio K., Koide K. // Nippon Rinsho. — 1995. — Vol. 53, N 4. — P. 958—964.
52. Neonakis E., Wheeler M. H. A., Krishnan H. et al. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130, N 6. — P. 643—648.
53. Neumann D. R. A., Esselstyn C. B. Jr., Madera A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3867—3871.
54. Nicolosi A., Mallocci A., Addis E. et al. // Minerva Chir. — 1993. — Vol. 48, N 6. — P. 265—271.
55. Nieto J. A., Ruiz-Cuevas P., Escuder A. et al. // Pediatr. Nephrol. — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 65—68.
56. Nussbaum S. R., Potts J. T. // J. Bone Miner Res. — 1991. — Vol. 6. — P. S43—S50.
57. Page B., Zingraff J., Souberbielle J. C. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 4. — P. 378—381.
58. Piga M., Bolasco P., Satta L. et al. // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37, N 4. — P. 565—569.
59. Ritz E., Matthias S., Seidel A. et al. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 38. — Suppl. — P. 37—42.
60. Ronen N., van Heerden J., van Amstel S. R. et al. // S. Afr. Vet. Assoc. — 1992. — Vol. 63, N 3. — P. 34—36.
61. Salusky I. B., Goodman W. G. // Adv. Nephrol. Necker Hosp. — 1996. — Vol. 25. — P. 289—302.
62. Schiaffino E., Zogno C., Schmid C. et al. // Pathologica. — 1992. — Vol. 84, N 10. — P. 445—458.
63. Shan L., Nakamura M., Nakamura Y. et al. // Virchows Arch. — 1997. — Vol. 430, N 3. — P. 247—251.
64. Shigematsu T., Kawaguchi Y., Unemura S. et al. // Intern. Med. — 1993. — Vol. 32, N 9. — P. 695—701.
65. Skinner K. A., Zuckerbraun L. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 7. — P. 724—727.
66. Sprague S. M., Moe S. M. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 6. — P. 532—539.
67. Stein M. S., Scherer S. C., Walton S. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44, N 4. — P. 375—383.
68. Sugimura T., Yamagami S. // Hinyokika Kiyo. — 1991. — Vol. 37, N 10. — P. 1203—1208.
69. Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hiday H. // Am. J. Roentgenol. — 1987. — Vol. 148. — P. 911—918.
70. Takita K., Goda Y., Kemmotsu O. et al. // Can. J. Anaesth. — 1995. — Vol. 42, N 5, Pt 1. — P. 395—398.
71. Tarquini A., Nicolosi A., Massidda B. et al. // Minerva Chir. — 1991. — Vol. 46, N 10. — P. 501—506.
72. Teruel J. L., Tenorio M. T., Rodriguez J. R. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 428—432.
73. Tominaga Y., Johansson H., Johansson H. et al. // Surg. Today. — 1997. — Vol. 27, N 9. — P. 787—792.
74. Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y. et al. // J. Semin. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, N 2. — P. 87—96.
75. Vedere V., Goupille P., Valat J. P., Lecomte P. // J. Ann. Endocrinol. — 1996. — Vol. 57, N 3. — P. 215—218.
76. Wadhwa N. K., Suh H., Howell N. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 260—263.
77. Walgenbach S., Hommel G., Bernhard G. et al. // Chirurg. — 1997. — Bd 68, N 2. — S. 147—153.
78. Zaraca F., Mazzaferro S., Catarci M. et al. // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, N 1. — P. 68—72.
79. Ziegler R. // Chirurg. — 1999. — Bd 70, N 10. — S. 1077—1081.

Поступила 04.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.43-006-031.14-008.6-092-07-08.(048.8)

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, В. А. Петеркова, Е. Ю. Полякова, В. Н. Сморок,
Д. В. Залетаев**СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2**

Эндокринологический научный центр, Молекулярно-генетический научный центр РАМН, Москва

Под термином "синдром множественных эндокринных опухолей (или неоплазий)" объединяются заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и (или) гиперплазии (диффузные, узелковые) в 2 эндокринных органах и более [1, 13, 19, 26, 30, 34, 45]. Сочетание медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к типу 2а множественной эндокринной неоплазии (МЭН-2а), или к так называемому синдрому Сиппла. По клиническим

симптомам с ним сходен, но отличается генетически МЭН-2б (синдром Горлина). Основным различием МЭН-2а и МЭН-2б является выявление при последнем множественных ганглионейром слизистых оболочек губ, полости рта. Патогномичным признаком является выявление ганглионейром на боковых поверхностях и кончике языка, где их диаметр доходит до 1 см. Ганглионейромы могут выявляться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта вплоть до ануса. У больных с МЭН-2б