

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. В. КОТОВА, А. П. КАЛИНИН, 2003

УДК 616.447-008.61-021.3-07

И. В. Котова, А. П. Калинин

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

(Лекция)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Воронежская областная клиническая больница

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — хроническое эндокринно-обменное заболевание, проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, наступающим вследствие избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными окоштитовидными железами (ОШЖ).

Первичный ГПТ — ПГПТ (фиброзно-кистозная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена, паратиреоидная остеодистрофия) обусловлен гиперпродукцией ПТГ вследствие гиперплазии или аденомы ОШЖ. ПГПТ либо развивается "изолированно", либо является одним из проявлений синдромов множественной эндокринной неоплазии — МЭН I (синдром Вермера) и МЭН II (синдром Сиппла). ПГПТ может быть как спорадическим, так и семейным (с аутосомно-доминантным наследованием), последний встречается в 90% случаев при МЭН I и в 50% — при МЭН IIa.

Вторичный ГПТ — заболевание, развивающееся у больных с почечной патологией (хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони, канальцевый ацидоз), костными заболеваниями (сенильная, пуэрперальная и идиопатическая остеопороз), патологией желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (синдром мальабсорбции, резецированный желудок, билиарный цирроз), а также при недостаточности витамина D (наследуемые и приобретенные формы витамин D-зависимой остеопороз). Третичный ГПТ обусловлен образованием автономной аденомы на фоне длительно существующей гиперплазии ОШЖ.

Распространенность ПГПТ в популяции составляет 0,05—0,1%. У женщин он встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на 60—70 лет.

Причины ПГПТ до настоящего времени неясны. Играть роль наследственность, острая и хроническая интоксикация, в том числе лекарственная, неблагоприятные условия окружающей среды, воздействия радиации, прием соединений лития и алюминия. Тот факт, что были выделены моноклональные антитела к ткани ОШЖ, способные стимулировать секрецию ПТГ, подчеркивает возможную аутоиммунную природу заболевания. Одним из возможных патогенетических механизмов развития ПГПТ, по мнению многих авторов, является снижение чувствительности клеток ОШЖ к уровню кальция крови, которое характеризуется нарушением мембранного транспорта кальция и снижением его цитозольной концентрации. В результате этого механизм отрицательной обратной связи между уровнями кальция и ПТГ нарушается. У экспериментальных животных при увеличении проницаемости для кальция мембраны клеток ОШЖ нормализуется кальцийконтролируемая секреция, что подтверждает указанное предположение.

Первичное увеличение массы ткани ОШЖ также может быть причиной ПГПТ. При этом варианте повышается базальный уровень ПТГ, который не снижается при развивающейся гиперкальциемии, ввиду того что на его базальную секрецию уровень кальция крови не оказывает влияния.

Механизм развития ПГПТ можно свести к следующему. Поскольку при ПГПТ нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, порог чувствительности гиперпластических или опухолевых клеток ОШЖ к кальцию значительно снижен по сравнению с нормой или отсутствует. В результате их клетки секретруют повышенное количество ПТГ. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани и усиливает вымывание кальция из костей, что приводит к гиперкальциемии. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках. В результате возникает фосфатурия. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мо-

чой также увеличивается. Повышенное содержание ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах. Под влиянием витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия отмечается в 40%, а усиленное всасывание кальция в кишечнике — в 60% случаев. Все это приводит к ускоренной мобилизации кальция из костей с развитием фиброзно-кистозной дисплазии, деформирующего остеоартроза и хондрокальциноза, распаду органического матрикса кости, увеличению содержания в моче гидроксипролина — маркера коллагеновых белков. Гиперкальциемия может привести к усилению секреции соляной кислоты и пепсина в желудке. Поэтому при ПГПТ могут развиваться пептические язвы. Присоединяющаяся гиперфосфатурия вызывает осмотический диурез. Следствием развития ПГПТ также являются нефрокалькулез, реже — нефрокальциноз, которые могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности.

В 80—85% случаев ПГПТ вызван аденомой ОШЖ, в 15—20% — "главноклеточной" гиперплазией. Частота рака ОШЖ варьирует от 1 до 5%.

Во время хирургических вмешательств, а также при морфологических исследованиях достаточно сложно проводить дифференциальную диагностику между "главноклеточной" гиперплазией и аденомой, а также поражением одной железы или нескольких. При умеренной гиперплазии ОШЖ имеются значительные расхождения во мнениях. Одни морфологи считают, что железа нормальных размеров или немного увеличенная является гиперплазированной лишь в том случае, если в ней не содержится достаточного количества внеклеточного жира, другие — наиболее важным диагностическим критерием считают повышенное содержание внутриклеточного жира.

Могут быть гиперплазированы 1, 2, 3 или все 4 ОШЖ. Признано, что в гиперплазированной железе может развиваться аденома и что гиперплазия возможна лишь в I железе. При этом доказано, что "главноклеточная" гиперплазия, как и аденома, может привести к сдавлению нормальной ткани ОШЖ, предлежащей к капсуле. Аденомы принято верифицировать только тогда, когда увеличены размеры I железы (очень редко — 2), а другие нормальные по размерам и гистологическому строению. Если железа имеет массу более 60 мг, она должна рассматриваться как патологически измененная. "Главноклеточная" аденома состоит из плотно расположенных мелких клеток, которые имеют такую же гистологическую структуру, как нормальные клетки железы. Исключение составляет только то, что они более тесно расположены и в них почти не обнаруживается жира.

По клиническим особенностям различают костную форму ПГПТ (остеопоротическую, фиброзно-кистозный остит, педжетоидную); висцеропатическую (с преимущественным поражением ЖКТ, почек, нервной системы) смешанную, субклиническую, гиперкальциемический криз. Выделяются более редкие формы: сердечно-сосудистая, нервно-психическая, суставная, миалгическая, кожно-аллергическая, ревматоидоподобная.

В 50% случаев ПГПТ протекает бессимптомно (субклиническая форма) или с неспецифическими симптомами. При преимущественном поражении костной системы рано появляются усиливающиеся при движении боли в стопах, трубчатых костях, а также один из самых характерных симптомов — "утиная" походка. Типичны переломы костей, деформации скелета, расширение и выпадение зубов (остеопороз с образованием эпюлидов и кист челюстей). Обнаруженные в челюсти вышеуказанные образования нередко ошибочно принимаются за остеокласто-бластомы.

Часто развивающиеся жажда и полиурия, являющиеся ранними симптомами ПГПТ, нередко принимают за несахарный диабет. Поражением почек можно объяснить встречающуюся при ПГПТ гипертензию. К тому же, как уже указывалось, характерны нефролитиаз, сопровождающийся пиелонефритом и нефрокальцинозом.

Поражение ЖКТ включает в себя следующие симптомы: снижение аппетита, тошноту, рвоту (иногда), похудание, метеоризм, запоры. В некоторых случаях развиваются эрозивные гастриты, рецидивирующие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, энтероколиты. Реже развивается поражение поджелудочной железы: панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз. При одновременном наличии триады симптомов — нефролитиаза (особенно коралловидных камней), камней желчного пузыря, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки — всегда следует заподозрить ПГПТ. Снижением нервно-мышечной возбудимости обусловлены функциональные изменения нервной и мышечной систем (утомляемость, адинамия, мышечная слабость). Депрессия, сонливость, раздражительность, плаксивость также могут сопутствовать ПГПТ.

Гиперкальциемический криз — тяжелое осложнение ГПТ, возникающее при резко нарастающем повышении уровня кальция в крови (при этом полной корреляции между уровнем кальция и тяжестью криза может не быть).

В связи с совершенствованием медицинских технологий и улучшением оснащенности медицинских учреждений в последние десятилетия динамично изменяются процентные соотношения выявления различных форм ПГПТ. Так, в 60-е годы указывалось на преобладание костной формы заболевания, а в 80-е наиболее часто отмечалась почечная форма. Бессимптомное течение ПГПТ выявлялось в 50% случаев.

Поскольку при физикальном исследовании ПГПТ можно диагностировать очень редко, особую значимость приобретают данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Существует достаточно много лабораторных показателей, изменение которых можно выявить при ПГПТ.

Гиперкальциемия имеет место у большинства больных. Если при подозрении на ГПТ уровень общего кальция при 3-разовом исследовании лишь незначительно превышает норму или повышается эпизодически (в интервале 2—3 нед), определяют концентрацию ионизированного кальция. В норме содержание общего кальция в крови составляет 2,25—2,75 ммоль/л, его ионизированной фракции — 1,03—1,37 ммоль/л. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови при повышенном уровне ПГТ у некоторых больных оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим ГПТ, который может развиваться в следующих случаях: а) при почечной недостаточности (нарушение канальцевой реабсорбции кальция); б) при нарушении всасывания кальция в кишечнике; в) при авитаминозе D (признак авитаминоза D — остеопения). Чтобы провести дифференциальную диагностику ГПТ и авитаминоза D, проводят пробное лечение витамином D. При "изолированном" авитаминозе D после терапии витамином D, проводимой в течение 3—4 нед, восстанавливается нормокальциемия; г) преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития ПГПТ.

У больных с рецидивирующими конкрементами в почках и нормокальциемией натошак для подтверждения диагноза можно попытаться выявить гиперкальциемию после приема пищи. Иногда проводят и провокационную пробу с тиазидными диуретиками. Их назначают на 1—2 нед. У больных без ПГПТ уровень кальция повышается умеренно (до верхней границы нормы). Поскольку регуляция обмена кальция у таких больных не нарушена, уровень кальция возвращается к исходному уже во время приема тиазидных диуретиков (обычно к концу 1-й недели). У больных ПГПТ уровень кальция повышается значительно и нормализуется только через несколько суток после отмены препаратов.

Уровень ПТГ в сыворотке относится к прямым показателям функциональной активности ОЩЖ. ПТГ обнаруживается в плазме крови в виде нескольких фракций: большее количество (около 80%) представлено биологически инертным С-терминальным фрагментом, 10—15% — интактным паратгормоном и около 5% — терминальным фрагментом, который обладает биологической активностью. ПТГ в сыворотке определяется с использованием антител к срединному фрагменту гормона (аминокислоты 43—68). В последнее время для определения концентрации интактного ПТГ 1—84 используют также ИФА и иммунохемилюминесцентный метод. Достаточно точен иммунорадиометрический метод с использованием двух антител (к N- и C-концевым фрагментам ПТГ). Этот метод позволяет опреде-

лить концентрацию ПТГ 1—84. Наибольшее диагностическое значение имеет определение С-терминального фрагмента ПТГ, так как он медленнее всего метаболизируется. Однако при хронической почечной недостаточности возможны ложноположительные результаты, поскольку разрушение его происходит преимущественно в почках. Частота выявления ПГПТ этим методом составляет 40—80%. Информативность метода повышается при проведении нагрузочных проб с кальцием, фосфором, фторосемидом, кортизоном. Точность и специфичность определения уровня ПТГ в сыворотке крови увеличивается при определении интактной молекулы ПТГ радиоиммунным методом. Указано на возможность повышения чувствительности этого метода до 90—100%. Показатели концентрации ПТГ существенно различаются при использовании различных методов и наборов реактивов, поэтому величины нормы конкретной лаборатории указываются в бланке анализа. В большинстве случаев определения уровня ПТГ 1—84 с одновременным измерением уровня общего или свободного кальция бывает достаточно для установления диагноза ПГПТ.

Определение уровня общего или нефрогенного цАМФ в моче также относится к прямым показателям активности ОЩЖ. Это исследование позволяет оценить действие ПТГ на почки. В 80—90% случаев уровень цАМФ в моче у больных ПГПТ повышается. Многие хирурги с целью контроля используют метод интраоперационного измерения уровней нефрогенного цАМФ в моче и интактного ПТГ крови до и после удаления аденомы ОЩЖ.

Уровень кальция в моче при ПГПТ может быть нормальным или повышенным. Экскреция кальция зависит от его потребления с пищей, всасывания в кишечнике, концентрации в сыворотке, фильтрации в почечных клубочках, а также от влияния ПТГ на канальцевую реабсорбцию кальция. Для гиперкальциемии негиперпаратиреоидной этиологии характерна повышенная экскреция кальция, поэтому его нормальная экскреция на фоне гиперкальциемии подтверждает диагноз ПГПТ гораздо убедительнее, чем изолированное повышение уровня витамина 1,25 (ОН)₂D₃.

Гипофосфатемия обнаруживают примерно в 50% случаев. Она обусловлена снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата. При значительном снижении уровня фосфата (ниже 3 мг%) он становится существенным диагностическим показателем.

Уровень хлоридов плазмы более 102 мэкв/л считается одним из диагностических критериев. Увеличение отношения хлорид/фосфат в сыворотке (в норме < 32) отмечается в 60—70% случаев. Это связано со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ. Информативность функциональных тестов с использованием хлоридов, кальция и фосфора достигает 98% и снижается при рвоте, почечной недостаточности, применении диуретиков. Однако после проведения этих проб, по данным многих авторов, отмечается значительное угнетение функциональной способности почек. Следовательно, их можно применять только у больных, не имеющих почечной недостаточности.

Особое место принадлежит методам лабораторной оценки метаболических процессов в костной ткани.

Для оценки резорбции кости чаще используется определение уровня **гидроксипролина (ГП)** в моче. Его содержание в моче отражает процессы как синтеза коллагена (пропептиды), так и распада (теопептиды). По-видимому, повторного использования ГП не происходит, другими словами он "не встраивается" обратно в синтезируемый коллаген. Кроме коллагенов, ГП выделяется и в некоторых белках сыворотки. Поскольку уровень ГП в моче в значительной мере зависит от характера питания, для определения ГП перед сбором суточной мочи необходимо ограничить прием богатой коллагеном пищи в течение 24—48 ч. Пик экскреции ГП наблюдается в полночь. Поэтому сбор мочи должен производиться в течение 24 ч или в определенный фиксированный момент времени. Выявлены изменения отношения ГП/креатинин в течение суток, поэтому некоторые авторы предлагают использовать для анализа "порцию" мочи, взятую в фиксированное время, или относить содержание ГП в суточной моче к единице площади поверхности тела. Анализ проводят колориметрическим методом или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Нормальное значение ГП составляет 123—308 ммоль/24 ч. Возраст и пол влияют на экскрецию ГП. У взрослых она зависит от общей массы костной ткани, массы тела и функции почек.

Точное количество ГП окончательно не установлено: межсерийный коэффициент вариации может составлять 20%. Хотя содержание ГП в моче не является идеальным показателем ре-

зорбции костной ткани, использование этого метода может дать полезную информацию.

Галактозилгидроксизин (ГЛ) является характерной для коллагена аминокислотой. Значимость ГЛ как лабораторного показателя обмена заключается в том, что его гликозилированные остатки не используются повторно, не подвергаются катаболизму и содержание ГЛ в моче не зависит от характера питания. Современным методом определения ГЛ является ВЭЖХ в обратной фазе. Определение ГЛ требует дополнительных исследований и сравнения с данными гистоморфометрии костной ткани и кинетики обмена кальция.

Пиридинолин (П) поперечных связей. Во внеклеточном матриксе новые отложения коллагеновых волокон стабилизируются поперечными связями. Так называемые пиридинолиновые "сшивки" присутствуют в коллагенах I, II и III типов во всех соединительных тканях, кроме кожи, в частности в коллагене I типа костей, дентина зубов, связок, фасций, сухожилий, стенок сосудов, мышц, кишечника. Наличие в моче молекул пиридинолиновых сшивок свидетельствует об активном процессе резорбции костной ткани. В отличие от теста на ГП "сшитые" П-аминокислоты полностью экскретируются и не подвергаются катаболизму. Эти пептиды сохраняют специфическую последовательность аминокислот молекулы коллагена, что теоретически позволяет создать высокоспецифичные лабораторные методы. Определяют уровень общего П, свободных П и поперечно-"сшитых" телопептидов. При различных методах обычно применяют различные стандарты и единицы измерения. Используют ВЭЖХ, иммунологический анализ свободного П и деокси-пиридинолина (ДП), иммунологический анализ поперечно-"сшитых" N- (АТ) и C-телопептидов (КТ) коллагена I типа в моче, иммунологический метод определения C-терминального телопептида (С-ТТ) коллагена I типа в сыворотке. Уровни С-ТТ хорошо коррелируют с результатами гистоморфометрии биоптатов кости. В норме С-ТТ составляет 1,5–4,2 мкг/л. Иммунологический метод определения С-ТТ I типа в сыворотке наиболее показателен при ПГПТ, так как не является специфическим маркером резорбции кости. Уровень С-ТТ коррелирует с показателем кинетики обмена кальция, а не с гистоморфометрией или плотностью кости.

Резистентная к тартрату кислая фосфатаза (РТКФ). Остеокласты в процессе активной резорбции кости секретируют кислоту и ферменты в пространстве между клеточной мембраной и поверхностью кости, которое является активной зоной резорбции кости. Выявлено 6 изоферментов РТКФ. Поэтому всегда необходимо дифференцировать фермент из остеокластов от присутствующих в сыворотке кислых фосфатаз из других тканей. Активность РТКФ в сыворотке определяют кинетически и иммунологическим методом. При ПГПТ активность РТКФ обратно пропорциональна плотности кости.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) сыворотки является давно и наиболее часто применяемым показателем образования кости. Ее активность изменяется не только при метаболических заболеваниях костной системы, но и при других патологических состояниях. Увеличение уровня ЩФ происходит при повышении активности фермента из кишечника, селезенки, почек, плаценты, печени, кости или опухоли. Поэтому информативность этого показателя ставится под сомнение и особое внимание уделяется изучению изоформ фермента. Изоформы ЩФ различаются по размеру, заряду, кинетике ферментативной реакции. Все они катализируют отщепление неорганического фосфата. Изоферменты ЩФ, имея идентичную первичную структуру, различаются по составу углеводных боковых цепей. Поскольку основными источниками повышения уровня ЩФ являются печень и кость, наиболее значимым методом определения ЩФ является получение одновременных данных об уровне костной и печеночной ее изоформ. Они основаны на избирательной тепловой денатурации, различиях в действии ингибиторов, электрофоретическом разделении изоферментов, избирательной преципитации лецитином или использовании специфических антител. Диапазон концентраций у мужчин в норме составляет 3,8–21,3, у женщин — 3,4–15 мкг/л. Кровь нужно брать натощак, так как после приема жирной пищи в крови увеличивается уровень ЩФ кишечного происхождения (особенно у лиц с группами крови В или 0). При выявлении высокого уровня костной фракции ЩФ для подтверждения изменения метаболических процессов в костной ткани производят определение уровня остеокальцина (ОК).

ОК сыворотки — в последние годы интенсивно изучаемый маркер образования кости. ОК — белок, который синтезируется остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами. Основное звено ОК — внеклеточный матрикс кости.

Лишь небольшие его количества попадают в кровь. Уровень ОК является чувствительным и специфичным показателем активности остеобластов и процесса формирования новой кости.

Лабораторными методами определения ОК являются конкурентный радиоиммунологический анализ (РИА) и "двусторонний" РИА, который выявляет только интактные молекулы ОК. Нормальный уровень ОК составляет 18,3 мкг/л (у женщин в постменопаузе — 28,6 мкг/л). Уровень ОК имеет циркадный ритм. Он ниже всего в полдень, затем повышается и достигает пика после полуночи. У пациентов с высокой интенсивностью обменных процессов в кости после хирургического и терапевтического лечения уровень ОК в сыворотке повышается и коррелирует с усилением образования кости. При болезнях, не связанных с костной тканью, уровень ОК не изменяется.

Пропептиды проколлагена I типа в сыворотке крови: N(амино)-концевой пропептид проколлагена I типа (АТПП) и C(карбокси)-концевой пропептид проколлагена I типа (КТПП) — достаточно надежные маркеры, характеризующие синтез коллагена в кости. Пропептиды, стехиометрически отщепляемые от молекулы коллагена, при созревании отражают образование нового коллагена. Методы определения КТПП основаны на использовании поликлональных антител к очищенному коллагену. Для определения АТПП в крови предложены методы, в которых для иммунизации используют синтетические N-концевые пептиды. Однако степень специфичности предложенных методов до конца не изучена.

Инструментальные методы диагностики. Одни из них по изменениям в костной ткани позволяют судить о развивающемся ПГПТ, другие — о топографии патологически измененных костей, их массе. К неинвазивным методам относят рентгенографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), скинтиграфию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), денситометрию, к инвазивным — биопсию костной ткани, пункцию ОЩЖ под контролем УЗИ, селективные ангиографию, флебографию, непрямую лимфографию, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением в ней уровня ПТГ, а также интраоперационные методы визуализации ОЩЖ — введение красителей, денситометрию удаленной ткани.

Рентгенография является основным методом определения костных изменений. Рентгенологические признаки ПГПТ можно условно разделить на 3 типа: 1) остеопоротический, или остеомалатический, который проявляется генерализованным остеопорозом; 2) классический — на фоне остеопороза кисты, "костные опухоли", деформации, признаки субпериостальной костной резорбции — фиброзно-кистозный остит; 3) педжетоидный, при котором компактный слой не истончен, а, наоборот, неравномерно утолщен и наблюдается так называемый ватный рисунок костей черепа. Все они отражают далеко зашедшие процессы остеопороза (не менее 20% потери костной массы).

Из рентгенологических методов все еще используют исследование глотки и шейного отдела пищевода с помощью тугого заполнения их бариевой взвесью, пневмомедиастинографию в сочетании с томографией (результативны менее чем в 50% случаев). При рентгеновском контрастировании почек можно выявить рентгеноконтрастные камни. Характерный признак нефрокальциноза — корзиноподобная тень почки.

Наиболее информативным методом, позволяющим на ранних стадиях выявить потерю костной массы, является костная денситометрия. Среди применяемых методов наиболее часто используют радиографическую абсорбциометрию (РА), монофотонную рентгеновскую абсорбциометрию (МРА), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА), осевую и периферическую количественную КТ (ККТ/ПККТ) и количественную ультразвуковую денситометрию (КУЗ). В настоящее время предпочтение отдается ДРА. Поскольку при ПГПТ характерно преимущественное поражение костей кортикального типа, информативна денситометрия костей как периферического, так и аксиального скелета. ККТ может определить в 3 измерениях истинную объемную плотность (в мг/см³) губчатой или компактной кости в любой части скелета. Она обычно используется для определения плотности губчатой кости центральной части позвоночника и отражает прочность позвоночного столба. ДРА центральной части скелета (позвоночник и бедро) необходима для оценки центральной губчатой костной структуры. Она позволяет установить скорость потери костной массы. КУЗ информативна для определения как костной плотности, так и костной структуры.

Методы визуализации ОЩЖ. УЗИ информативно лишь при расположении аденомы в области шеи и при применении специального датчика с частотой 10 МГц. Аденому ОЩЖ массой

менее 500 мг трудно выявить при УЗИ. Чувствительность метода составляет 56–85%, специфичность — до 99%. Аденомы, расположенные глубоко на шее, позади пищевода и в загрудинной области, при УЗИ обычно не распознаются. УЗИ также применяют для интраоперационного выявления ОЩЖ, особенно при повторных операциях (чувствительность достигает 80%).

Субтракционная сцинтиграфия с ^{201}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Метод основан на том, что технеций захватывается только щитовидной железой (ЩЖ), а таллий — как ЩЖ, так и ОЩЖ. Изображение, полученное с технецием, вычитается из изображения, полученного с таллием, с помощью компьютера. Тем самым выявляется увеличенная ОЩЖ. Метод по чувствительности близок к УЗИ. Информативность метода ограничивается узловыми образованиями в ЩЖ, которые затрудняют процесс вычитания изображений, а также расположением аденомы ОЩЖ в средостении.

Компьютерная томография (КТ) — достаточно информативный метод. Его чувствительность, по данным разных авторов, достигает 70–86% в зависимости от размеров и локализации ОЩЖ, а специфичность — 100%. КТ является ценным методом при локализации аденом как в средостении, так и в области шеи. МРТ — метод, разрешающая способность которого превышает таковую при УЗИ (при высокой силе магнитного поля и использовании специальных поверхностных спиралей). Чувствительность МРТ составляет приблизительно 65–80%. При получении изображения из-за движения тканей во время исследования разрешающая способность МРТ снижается. Поэтому обследование должно проводиться достаточно быстро. ОЩЖ при МРТ "попадают" промежуточный сигнал между мышечной и жировой тканью, интенсивность которого зависит от состояния ОЩЖ и окружающих их тканей (фиброзная, жировая и др.). Особую значимость метод приобретает при загрудинном расположении аденомы ОЩЖ, достаточно информативен, не требует контрастирования сосудов, при нем не используется ионизирующая радиация. При использовании нескольких методов визуализации ОЩЖ информативность повышается.

Инвазивные методы исследования применяют при несовпадении или сомнительности данных, полученных с помощью неинвазивных методов. Это касается прежде всего биопсии костной ткани. Независимо от тяжести заболевания выделяют характерные гистологические признаки: истончение компактного вещества трубчатых костей, кисты и так называемые бурые опухоли (очаги замещения костной ткани фиброзной с большим количеством остеокластов и макрофагов, нагруженных гемосидерином). Приблизительно в 1/3 наблюдений выявляется остеопения. Наиболее целесообразной является биопсия гребешка подвздошной кости, при этом особое значение приобретает дифференциальная диагностика между ПГПТ и постменопаузальными изменениями.

Чрескожная тонкоигльная биопсия используется, если неинвазивными методами была установлена локализация ОЩЖ. Она выполняется под контролем УЗИ, КТ или ангиографии и приобретает особую значимость, если предстоит повторное оперативное вмешательство. Проводится как гистологическое исследование аспиратов ткани, так и ее РИА на содержание ПТГ. Метод полезен для проведения дифференциальной визуализации ОЩЖ, лимфатических узлов и узлов ЩЖ.

Ангиография — первый метод, который был использован для дооперационной визуализации ОЩЖ. Поскольку катетеризация тиреоидальной артерии и верхней щитовидной артерии, требующаяся для проведения селективной ангиографии ОЩЖ, является сложной и достаточно опасной процедурой, была предложена дигитальная (внутривенная) ангиография ОЩЖ. Она является как бы ретроградной венографией. Информативность ее не превышает 70–80% (с такой частотой она подтверждает данные селективной ангиографии, при которой возможен селективный забор венозной крови с последующим определением концентрации ПТГ, что облегчает определение локализации аденомы ОЩЖ). Однако ангиографию следует проводить лишь по строгим показаниям, так как возможны серьезные неврологические осложнения. Отмечена диагностическая значимость этого метода при рецидивах ПГПТ.

Некоторые авторы применяют внутривенное введение во время операций тиазиновых красителей — толудинового голубого или метиленового синего. Для интраоперационной диагностики применяют "денс-тест" с использованием "градиент-раствора" (относительная плотность 1049–1069). Нормальная ОЩЖ всплывает, гиперплазированная тонет, последующее гистологическое исследование в 100% случаев подтверждает правильность этого теста.

Благодаря использованию новейших методов обследования стали возможными более ранняя диагностика ПГПТ и доопе-

рационное выявление паратиреоаденом, в результате чего удается избежать повторных операций. С другой стороны, возросшие диагностические возможности обусловили более частое выявление ПГПТ (50–200 случаев на 100 000 населения).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.
- Ермакова И. П., Пронченко И. А. // Остеопороз и остеопатия. — 1998. — № 1. — С. 24–26.
- Игнашов А. М., Большаков О. П., Павловский А. В., Яковлева Е. С. // Ученые записки Санкт-Петербургского мед. ин-та им. И. П. Павлова. — 1999. — № 6. — С. 87–88.
- Калинин А. П., Фомина Т. Г. // Хирургия. — 1985. — № 3. — С. 131–136.
- Калинин А. П., Фексон Э. Г., Нурманбетов Д. Н. // Лаб. диагн. — 1987. — № 4. — С. 243–250.
- Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н., Лукьянчиков В. С. Первичный гиперпаратиреоз. — Бишкек, 1992.
- Котов С. В., Калинин А. П. // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. — С. 91–99.
- Кузнецов Н. С., Ветшев П. С., Ипполитов И. Х., Ручкина А. А. // Клин. лаб. диагн. — 1996. — № 2. — С. 129–137.
- Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. // Там же. — 1999. — № 1. — С. 8–15.
- Минченко Б. И., Беневоленский Д. С., Тишенина Р. С. // Там же. — № 4. — С. 11–17.
- Насонов Е. Л. // Клин. мед. — 1998. — № 5. — С. 20–25.
- Нурманбетов Д. Н. Первичный гиперпаратиреоз (клиника, диагностика, хирургическое лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — С. 195.
- Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М., 1999.
- Arnold A., Staunton C. E., Kim H. G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 658–662.
- Barbier J., Kraimps J. L., Denizoi A. // Bull. Acad. Natl. Med. — 1992. — Vol. 176, N 7. — P. 1033–1047.
- Black W. C., Utley J. R. // Am. J. Clin. Pathol. — 1968. — Vol. 49. — P. 761–775.
- Bondeson A. G., Bondeson L., Ljunjberg O., Tibbin S. // Hum. Pathol. — 1985. — Vol. 16. — P. 1255–1259.
- Bruining H. A. Operative Strategy for Primary Hyperparathyroidism in Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. — Edinburgh, 1983. — P. 158–167.
- Calliada F., Sala G., Conti M. P. et al. // Radiol. Med. — 1993. — Vol. 85, N 5. — P. 114–119.
- Carty S. E., Norton J. A. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 716–723.
- Chapius J., Icard Ph., Fulla Y. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 16. — P. 570–575.
- Cheung C., Panesar N., Haines C. // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41. — P. 679–686.
- Cristensson T., Hellstrom K., Wengle B. et al. // Acta Med. Scand. — 1976. — 2000. — P. 131–137.
- Darling G. E., Stephen J., Marx S. G. et al. // Surgery. — 1988. — Vol. 104, N 6. — P. 1128.
- Dietel M., Arps H., Niendrf A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 177–181.
- Doppman J. L., Krudy A. G., Brennan M. F. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1982. — Vol. 6. — P. 1099–1102.
- Duguenne M., Roche O., De-Talance N. et al. // Ann. Endocrinol. — 1992. — Vol. 53, N 3. — P. 102–106.
- Endres D. B., Villanueva R., Sharp C. F. Jr., Singer F. R. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37, N 2. — P. 162–168.
- Fukase M., Fujita T., Matsumoto T. et al. // Folia Endocrinol. Jap. — 1989. — Vol. 65, N 8. — P. 807–808.
- Gooding G. A. W. // Radiol. Clin. N. Am. — 1993. — Vol. 31, N 5. — P. 967–989.
- Goretzki P. E., Dotzenrath C., Roehrer H. D. // Wld J. Surg. — 1991. — Vol. 15, N 6. — P. 693–697.
- Grimelius L., Akarstrom G., Bondeson L. et al. // Am. J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — N 6. — P. 698–705.
- Hauschka P. V., Carr S. A. // Biochemistry. — 1982. — Vol. 21. — P. 2538–2547.
- Heath H., Hodson S. F., Kennedy M. A. // New Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 189–193.

- Kern K. A., Shawker T. N., Doppman J. L. et al. // *Wld J. Surg.* — 1987. — Vol. 1. — P. 579.
- Kneeland J. B., Krubsack A. J., Lawson T. L. et al. // *Radiology.* — 1987. — Vol. 162. — P. 143–146.
- Kraenzlin M., Lan K., Liang L. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 442–451.
- Lazarus J., Davies Ch., Woodhead J. et al. // *Mineral Electrol. Metab.* — 1987. — Vol. 13. — P. 63.
- Madira W., Robertson G. S., London N. J. et al. // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* — 1993. — Vol. 75, N 1. — P. 26–29.
- Miller D. L. // *Wld J. Surg.* — 1991. — Vol. 15. — P. 706–715.
- Minisola S., Scarnecchia L., Romagnoli E. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 7. — P. 483–489.
- Minisola S., Carvenale V., Pasitti M. T. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 16, N 4. — P. 277–279.
- Obara T. // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 68, N 11. — P. 1167–1176.
- Roth S. I., Gallagher M. J. // *Ann. Pathol.* — 1976. — Vol. 84. — P. 521–528.
- Schenk W. G., Wills M., MacLeod M. S., Hanks J. B. // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217, N 5. — P. 587–592.
- Schwartz S. I. *Principles of Surgery.* — New York, 1989.
- Shana A. R., Jaffe B. M. // *J. Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 52, N 1. — P. 14–17.
- Silver C. E., Velez F. J. // *Am. J. Surg.* — 1992. — Vol. 164, N 6. — P. 606–609.
- Stark D. D., Gooding G. A. W., Moss A. A. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 1983. — Vol. 141. — P. 635–638.
- Van Heerden J. A., Grant C. S. // *Wld J. Surg.* — 1991. — Vol. 15, N 6. — P. 688–692.
- Verbank J., Clarysse J., Loncke R. et al. // *Arch. Otolaryngol.* — 1986. — Vol. 112, N 10. — P. 1069–1073.
- Walker D. A., Davies S. J., Siddle K., Woodhead J. S. // *Clin. Sci. Mol. Med.* — 1977. — Vol. 53. — P. 431–435.
- Wang C. A. // *Ann. Surg.* — 1976. — Vol. 183. — P. 271.
- Wang C. A., Rieder S. U. // *Ibid.* — 1978. — Vol. 187. — P. 63–67.

Поступила 22.10.01

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ВЗРОСЛЫХ

Составители: И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Г. А. Герасимов, В. В. Фадеев, Н. А. Петунина, Г. Ф. Александрова, Е. А. Трошина, Н. С. Кузнецов, В. Э. Ванушко

1. Диагностика аутоиммунного тиреоидита (АИТ)

1.1. Диагноз АИТ не может быть поставлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.

1.2. "Большими" диагностическими признаками, сочетание которых позволяет поставить диагноз АИТ, являются первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

1.3. При отсутствии хотя бы одного из "больших" диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

1.4. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

1.5. Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Ее преимущественно производят в рамках диагностического поиска при узловом зобе.

1.6. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

2. Лечение АИТ

2.1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т. д.), доказавшие свою эффективность.

2.2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижения уровня T_4) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2.3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем T_4 в крови) рекомендуется следующее:

— повторное гормональное исследование через 3–6 мес с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

— заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в пределах 5–10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;

— критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

2.4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков АИТ необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного T_4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.

2.5. Назначение препаратов левотироксина при АИТ (наличие антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно. Оно может обсуждаться лишь в относительно редких случаях значительного увеличения щитовидной железы, вызванного АИТ.

2.6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

2.7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.