

ция) / М. Г. Творогова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2008. — № 10. — С. 29–32.

31. Васильева, Е. М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е. М. Васильева, М. И. Баканов // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51(6). — С. 581–602.

32. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review / E. M. Balk [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139(8). — P. 670–682.

33. Furie Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / L. Furie Karen [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 227–276.

34. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P. H. Jones [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92 (2). — P. 152–160.

35. Briasoulis, A. Antihypertensive Effects of Statins: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Studies / A. Briasoulis, V. Agarwal, A. Valachis // J. of Clin. Hyp. — Vol. 15 (5). — 2013. — P. 310–320.

36. Gissi-Hf, I. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // I. Gissi-Hf, // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1231–1239.

37. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial / R. J. Glynn [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 152. — P. 488–496.

38. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2248–2261.

39. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis / P. Amarenco [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902–2909.

40. Ovbagele, B. Statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a new weapon in our secondary stroke prevention arsenal? / B. Ovbagele // Nat. Clin. Pract. Neurol. — 2007. — Vol. 3. — P. 130–131.

41. Amarenco, P Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. S. Callahan // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 389–395.

42. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study / M. Blanco [et al.] // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 904–910.

43. Reduction in Early Stroke Risk in Carotid Stenosis With Transient Ischemic Attack Associated With Statin Treatment / A. Merwick [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44(10). — P. 2814–2820.

44. Инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак: приказ от 09.09.2011 г. № 878 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — Минск, 2011. — 22 с.

45. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial // The Lancet. — Vol. 376 (9753). — P. 1658–1669.

46. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases / R. Colin [et al.] // BMJ. — 2013. — Vol. 346. — P. 880–890.

47. Acute kidney injury in statin initiators / J. B. Layton [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety. — 2013. — Vol. 22 (10). — P. 1061–1070.

48. The Adverse Events Research Team / J. Leuschen [et al.] // JAMA Ophthalmol. — 2013. — Vol. 131(11). — P. 1427–1434.

49. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure / R. J. Edison, M. Muenke // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350 (15). — P. 1579–1582.

50. Clinical inquiries. What precautions should we use with statins for women of childbearing age? / C. Patel [et al.] // J. Fam. Pract. — 2006. — Vol. 55 (1). — P. 75–77.

Поступила 20.11.2013

УДК 616.44-07-089-036

## ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ (обзор литературы)

А. Д. Борсук

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Первичный гиперпаратиреоз является распространенным эндокринологическим заболеванием у взрослых, типичным проявлением которого является бессимптомная гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз проявляется клинически у более молодых пациентов, у которых можно обнаружить признаки гиперкальциемии, осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата и (или) нефролитиаза. В большинстве случаев первичный гиперпаратиреоз возникает вследствие солитарной доброкачественной аденомы паращитовидных желез, редко — множественных аденом. Вовлечение всех четырех паращитовидных желез, так называемая паратиреоидная гиперплазия, встречается у 10 % пациентов. Карцинома паращитовидных желез является редким заболеванием (распространенность менее 1 %). Основным методом лечения взрослых пациентов с первичным гиперпаратиреозом является хирургический, за исключением случаев, ассоциированных с наследственной гипокальциурической гиперкальциемией.

Ключевые слова: гиперкальциемия, остеопороз, паращитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз.

## PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (literature review)

A. D. Borsuk

Republican Research Centre for Radiation Medicine  
and Human Ecology, Gomel

Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder in adults and asymptomatic hypercalcemia is its typical manifestation. Primary hyperparathyroidism is clinically symptomatic in younger patients who reveal signs of hypercalcemia, skeletal complications and/or nephrolithiasis. In most cases, primary hyperparathyroidism is caused by a solitary benign parathyroid adenoma, rarely by multiple adenomas. The involvement of all the four parathyroid glands, so-called parathyroid hyperplasia, occurs in approximately 10 % cases. Parathyroid carcinoma is exceedingly uncommon (less than 1 %). Surgery is the principal treatment method for most adult patients with primary hyperparathyroidism, apart from the cases associated with hereditary hypocalciuric hypercalcemia.

Key words: hypercalcemia, osteoporosis, parathyroid glands, primary hyperparathyroidism.

### **Введение**

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, вызванное нерегулируемой гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), приводящей к нарушению гомеостаза кальция и состоянию гиперкальциемии. Секрция ПТГ регулируется непосредственно концентрацией ионизированного кальция плазмы крови. Действие ПТГ направлено на увеличение концентрации плазменного кальция путем стимуляции выхода кальция из костного матрикса, усиление реабсорбции кальция в почках и увеличение почечной продукции метаболита витамина D3 1,25-дигидроксиолекальциферола (кальцитриола), способствующего всасыванию кальция в тонкой кишке. Источником повышенного синтеза и секреции гормона при ПГПТ является одна или несколько патологически измененных паращитовидных желез.

### **Эпидемиология ПГПТ**

Определить точное число случаев ПГПТ достаточно сложно, так как у многих людей он протекает бессимптомно и заболеваемость существенно колеблется в зависимости от изучаемой популяции. Увеличение заболеваемости ПГПТ в последние десятилетия, особенно в развитых странах, объясняется внедрением в 70-х годах прошлого века в США и странах Западной Европы в медицинскую практику автоматических биохимических анализаторов крови, а к числу обязательных определяемых лабораторных показателей был отнесен, в том числе и общий кальций. Такой инновационный диагностический подход привел к неожиданному выявлению значительного числа лиц с бессимптомным, на первый взгляд, течением ПГПТ [1]. Заболеваемость ПГПТ выросла в несколько раз, что объяснялось обследованием ранее накопившихся в популяции лиц с мало- и бессимптомными формами такой патологии. В результате, например, в США к 1974 г. наблюдался пик заболеваемости ПГПТ, которая составила 129 на 100 тыс. жителей в год. При этом доля мало- и бессимптомных форм выросла с 18 до 52 % [2, 3]. В последующем число впервые выявленных случаев ПГПТ значительно снизилось: в период с 1974 по 1982 гг. определяли 82,5 случая на 100 тыс. жителей, с 1983 по 1992 гг. — 29,1 случая на 100 тыс. жителей. К 2001 г. выявляли в среднем 15,7 случая на 100 тыс. жителей, что, вероятно, отражает истинную эпидемиологическую ситуацию [2, 3].

Нет никаких сомнений в широкой распространенности ПГПТ: он занимает 3-е место среди патологии эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [4, 5]. Однако отсутствие крупных многоцентровых исследований, основанных на единых критериях диагностики, приводит к

значительным колебаниям эпидемиологических данных в разных странах. В настоящее время распространенность ПГПТ в разных странах составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей [6, 7, 8]. В США заболеваемость ПГПТ составляет от 2 до 3 случаев на 1000 женщин и около 1 случая на 1000 мужчин. Заболеваемость увеличивается до 2 % в возрасте после 55 лет, чаще у женщин с наступлением менопаузы.

### **Этиология и патогенез ПГПТ**

Причиной ПГПТ более чем в 80 % случаев является солитарная аденома паращитовидной железы, в 2–3 % случаев — аденомы двух желез, в 10 % — гиперплазии паращитовидных желез и менее 1 % — рак [9].

Гиперсекреция ПТГ, лежащая в основе ПГПТ, обусловлена либо снижением чувствительности клеток паращитовидной железы нормальному уровню кальция в крови, либо абсолютным увеличением массы и количества секреторных клеток. Второй механизм более характерен для гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ), первый — более универсальный и объясняет продукцию ПТГ как аденомами, так и в случае гиперплазии желез.

При установленном диагнозе ПГПТ необходимо учитывать возможность наличия у пациента синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 и 2-го типа, который наблюдается приблизительно в 5 % случаев [10, 11]. При синдроме МЭН-1 аденома ПЩЖ развивается практически во всех случаях и к 50 годам распространенность ПГПТ среди пациентов с синдромом МЭН-1 достигает практически 100 % [12]. При синдроме МЭН-2 ПГПТ возникает в 10–20 % случаев [13].

Синдром МЭН-1, известный как синдром Вермера, характеризуется опухолевым поражением нескольких эндокринных желез (паращитовидных, гипофиза, эндокринных панкреатических клеток).

Синдром МЭН-2А, называемый также синдромом Сиппля, вовлекает в опухолевый процесс паращитовидные железы, щитовидную железу (медуллярный рак), мозговое вещество надпочечников (феохромочитома).

Установлена определенная роль в этиологии ПГПТ ионизирующего излучения. Впервые это было замечено при изучении радиационно-индуцированного рака щитовидной железы у лиц, получавших облучение в терапевтических целях, например, для лечения акне в подростковом и юношеском возрасте [14]. Анализ результатов многолетнего (на протяжении 36 лет) наблюдения более 2,5 тысяч лиц, имевших анамнез предшествующего облучения, позволил установить дозозависимую взаимосвязь с увеличением относительного риска заболевания и отсутствием влияния пола или возраста на момент заболевания [15].

### Клинические варианты течения ПГПТ

В последние 2 десятилетия в клинической структуре ПГПТ в значительной степени преобладают бессимптомные или малосимптомные формы.

#### Бессимптомный ПГПТ

Бессимптомный ПГПТ является наиболее распространенной формой болезни и составляет примерно 75–80 % случаев. До настоящего времени точно не установлено, является ли бессимптомный ПГПТ началом заболевания или его самостоятельной формой. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большинства пациентов [16].

Наиболее частым клиническим проявлением ПГПТ является гиперкальциемия. Бессимптомной обычно считают болезнь при отсутствии каких-либо очевидных классических клинических проявлений. У таких пациентов симптомы слабо выражены, неспецифичны (слабость, утомляемость, легкая депрессия, анорексия, снижение работоспособности) и часто

недооцениваются. Однако исследования показали, что при тщательном анкетировании бессимптомных лиц часто выявляются симптомы или метаболические осложнения [17, 18]. Поэтому истинно бессимптомный ПГПТ наблюдается редко, примерно у 2–5 % пациентов [19, 20].

#### Симптоматический ПГПТ

ПГПТ представляет собой заболевание с многогранной клинической картиной, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы и приводящее к существенному снижению качества жизни. Такие клинические проявления болезни, как нефролитиаз, холелитиаз, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, системный остеопороз, сердечно-сосудистые, психоневрологические и другие расстройства, нередко являющиеся следствием гиперпаратиреоза, требуют изначально правильной оценки на этапе первичного обращения пациента к врачу любого профиля.

Классические клинические признаки ПГПТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинические проявления симптоматического ПГПТ

Проявления	Клиническая характеристика
Костно-мышечные	Боли в костях и суставах, псевдоподагра, хондрокальциноз, резорбция костной ткани, «бурые» опухоли, костные кисты
Почечные	Полиурия, гематурия, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей
Гастроинтестинальные	Анорексия, рвота, запоры, пептические язвы, острый панкреатит, желчекаменная болезнь
Психозомоциональные	Депрессия, утомляемость, снижение памяти, снижение концентрации внимания

Непосредственное отношение к патологическому действию гиперсекреции ПТГ имеют лишь изменения костной системы в виде системного остеопороза и субпериостальной резорбции длинных костей, которые сопровождаются снижением прочности скелета, склонностью к патологическим переломам, болями в костях. Максимальный остеорезорбтивный эффект наблюдается в костях с выраженным кортикальным строением (длинные трубчатые кости), тогда как кости трабекулярного строения (позвонки, гребень подвздошной кости) могут сохранять свою плотность. Рентгенологическая картина костных поражений — субпериостальная резорбция, кистобразование, гипертрофия надкостницы, неравномерное рассасывание и перестройка костного вещества костей черепа. Редкий, но специфичный рентгенологический симптом — образование «бурых» опухолей (brown tumors), чаще — в губчатых костях (челюстях, ключицах).

Остальные симптомы ПГПТ имеют, преимущественно, опосредованное происхождение. К ним относятся процессы формирования кальциевых отложений в паренхиматозных органах, сосудах и мягких тканях, образования камней в почках, желчных и панкреатических

протоках, нарушения нервно-мышечной проводимости, сократимости мышц, секреции пищеварительных желез вследствие действия повышенных концентраций внеклеточного кальция.

Почечные проявления ПГПТ остаются одними из наиболее повторяющихся клинических симптомов. Образованию камней в почках способствует тубулярный ацидоз, который развивается вследствие повышенной экскреции бикарбоната.

Сердечно-сосудистые проявления включают артериальную гипертензию, брадикардию, на ЭКГ — укорочение интервала QT, гипертрофию левого желудочка. Брадикардия, неприятные ощущения, перебои в области сердца встречаются часто и коррелируют с тяжестью гиперкальциемии.

Механизм развития артериальной гипертензии при ПГПТ остается недостаточно изученным. Среди возможных причин рассматривают прямое действие ПТГ на миокард, гипертрофию левого желудочка, кальцификацию клапанов, миокарда, аорты [21].

Нервно-мышечные изменения при ПГПТ проявляются в слабости и утомляемости, касающихся, преимущественно, проксимальной мускулатуры нижних конечностей.

Психоэмоциональные расстройства, как правило, бывает сложно оценить и тем более связать их с ПГПТ. Многие пациенты оценивают изменения своего состояния лишь ретроспективно, после успешного хирургического лечения, отмечая улучшение качества жизни: повышение памяти, настроения, «жизненного тонуса». Зарубежными авторами для оценки психоэмоционального и соматического состояния пациентов разработаны опросники (наиболее популярный — SF-36), результаты использования которых убедительно доказали улучшение качества жизни после паратиреоидэктомии [18, 22].

Желудочно-кишечные симптомы могут включать клинику пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, желчекаменной болезни, хронического или острого панкреатита.

Образование пептических язв может быть как непосредственным проявлением гиперсекреции ПТГ и гиперкальциемии, так и следствием гипергастринемии в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1) или синдрома Золлингера-Эллисона.

Связь между панкреатитом и ПГПТ впервые была описана еще в 1940 г. Смитом и Куком [23]. Однако причинно-следственная связь ПГПТ и панкреатита не вполне понятна до настоящего времени. Одними из вероятных причин считают гиперацидность желудочного сока и камнеобразование в протоках. Самым распространенным проявлением поражения поджелудочной железы являются периодические боли в верхней части живота.

Высокая концентрация сывороточного кальция может быть причиной увеличения случаев желчекаменной болезни.

Необходимо отметить, что в странах с низким уровнем развития здравоохранения все же преобладают манифестные формы ПГПТ. Анализ данных, полученных при наблюдении 858 пациентов с ПГПТ в Индии, показал, что большинство из них (71,5 %) были в возрасте до 40 лет (в странах с высоким уровнем развития здравоохранения болезнь чаще диагностировалась у людей после 50 лет). Кроме того, диагностика бессимптомного ПГПТ — явление исключительно редкое и заболевание диагностируется гораздо позже, после случаев неоднократных переломов костей и выявления нефролитиаза [24]. В другом исследовании наблюдались аналогичные результаты, когда в 67 % случаев имелись поражения костей, в 48 % отмечались переломы, у 21 % — нефролитиаз, 23 % имели психоэмоциональные нарушения, а у 15 % — пептические язвы [25].

Знание возможных проявлений болезни необходимо как с точки зрения дифференциальной диагностики, так и с точки зрения прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

## **Диагностика ПГПТ**

### **Лабораторная диагностика ПГПТ**

Ключевым моментом лабораторной диагностики ПГПТ является определение уровня ПТГ и кальция в сыворотке крови. Одновременное обнаружение у пациента повышенного уровня этих двух показателей практически не оставляет сомнений в диагнозе ПГПТ.

Кальций в крови находится в трех основных формах: ионизированной — 50 %, связанной с белками — до 45 % и 5 % — в виде цитратных и фосфатных соединений. Диапазон нормальных значений общего кальция составляет 2,1–2,55 ммоль/л, ионизированного — 1,05–1,30 ммоль/л. Общий кальций — один из показателей, наиболее часто определяемых при комплексном биохимическом исследовании крови. Для получения достоверных результатов уровня общего кальция необходимо проводить коррекцию по уровню содержания в крови белков, в первую очередь, альбумина. Чем ниже концентрация альбумина, тем выше должна быть истинная концентрация кальция при сравнении с зарегистрированной, и наоборот. Поэтому важно не пропустить истинную гиперкальциемию при снижении уровня альбумина или общего белка крови. Чтобы избежать таких погрешностей, необходимо определять уровень ионизированного кальция, показатель которого является менее вариабельным.

Вторым основным компонентом лабораторной диагностики ПГПТ является определение уровня ПТГ. Уровень ПТГ в сыворотке крови относится к прямым показателям функциональной активности ПЩЖ. Точность определения уровня ПТГ возрастает при исследовании интактной молекулы ПТГ радиоиммунным методом, чувствительность которого составляет 90–100 %. Нормальный уровень ПТГ составляет 10–65 мкг/л или 12–60 пмоль/дл. Определение интактной молекулы ПТГ сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь, это очень короткий период ее полураспада в организме и чувствительность анализа к срокам пребывания крови или сыворотки при комнатной температуре. Необходимо также учитывать влияние некоторых лекарственных препаратов на естественную концентрацию ПТГ, например, стероидные, противосудорожные препараты, рифампицин повышают его уровень, пропранолол снижает.

К числу важных дополнительных критериев диагностики ПГПТ относится уровень фосфата в крови. Нормальное значение фосфатемии составляет 0,85–1,45 ммоль/л. Для ПГПТ характерно снижение его уровня до нижней границы нормы, а при выраженной гиперкальциемии — ниже ее. Необходимо помнить, что уровни кальция и фосфора в крови находятся в обратно пропорциональной зависимости и показатель произведения их сывороточных концентраций являет-

ся важным и устойчивым параметром гомеостаза, поддерживаемым многими системами организма. Уровень фосфора в крови является как одним из критериев диагностики ПГПТ, так и критерием дифференциальной диагностики первичного и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), вызванного хронической почечной недостаточностью (ХПН). В случае ВГПТ уровень фосфора в крови повышается, что связано с нарушением реабсорбции фосфора в почечных канальцах, и степень гиперфосфатемии прямо пропорциональна тяжести нарушения функции почек.

#### **Дифференциальная диагностика гиперкальциемии**

Дифференциальный диагноз гиперкальциемии при ПГПТ необходимо проводить с гиперкальциемией при целом ряде других заболеваний. В частности, она развивается в 20–30 % случаев всех злокачественных новообразований. Существует несколько механизмов увеличения уровня кальция крови при онкологических заболеваниях. Гиперкальциемия может быть обусловлена активизацией процессов костной резорбции, особенно при множественной миеломе и раке молочной железы. Разрушение костной ткани происходит в результате метастатического поражения костей, а также под воздействием секретируемых опухолевыми клетками факторов, повышающих активность остеокластов. Плоскоклеточные карциномы (пищевода, легких и т. д.), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы способны выделять белок, родственные ПТГ и приводящий к гиперкальциемии не только путем активации резорбции костной ткани, но и увеличения реабсорбции кальция в почечных канальцах. Эктопическая продукция 1,25-дигидроксивитамина D некоторыми типами лимфом также приводит к увеличению уровня кальция в крови. Известны около 10 случаев секреции ПТГ клетками злокачественных опухолей [26].

Гиперкальциемия также характерна для семейной гипокальциурической гиперкальциемии, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, надпочечниковой недостаточности, синдрома Бернетта (молочно-щелочного синдрома), интоксикации витамином D [27].

**Визуализация паращитовидных желез**, хотя и не имеет принципиального значения для диагностики гиперпаратиреоза, важна при планировании оперативного вмешательства, для прогноза дальнейшего течения и выбора стратегии ведения заболевания в каждом конкретном случае, а также для оценки динамики болезни.

В связи с доступностью, невысокой стоимостью и отсутствием лучевой нагрузки методом выбора является ультразвуковая диагностика.

#### **Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование, безусловно, является методом выбора в диагностике пато-

логии ПЩЖ при условии наличия опытного специалиста и современного ультразвукового аппарата с высоким разрешением. Однако необходимо отметить, что нормальные ПЩЖ в связи с небольшими размерами и структурой, сходной с тканью ЩЖ, в большинстве случаев не выявляются даже при наличии современного аппарата. Лишь при развитии аденомы или гиперплазии, увеличении размеров и изменении соотношения стромы, жировой ткани и клеточных структур в сторону увеличения размеров и числа последних ПЩЖ становятся доступными визуализации.

В типичных случаях сонографическая картина аденомы ПЩЖ представляет собой образование округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами, гипоехогенное, чаще однородной эхоструктуры, расположенное позади доли щитовидной железы и отделенное от нее фасциальной прослойкой. Васкуляризация чаще отсутствует, однако с увеличением размеров аденомы может регистрироваться внутренний кровоток, а при использовании доплера обнаруживается питающий кровеносный сосуд, который, войдя в один из полюсов, образует дугу [28, 29]. Исключение составляют длительно существующие аденомы с вторичными изменениями: склерозом, кальцификатами, кистами, имеющие, как правило, большие размеры. Паратиреоидная киста сонографически представляет собой эхонегативное образование с толщиной стенки менее 1 мм и дорзальным усилением сигнала.

Отличить гиперплазию ПЩЖ от аденомы сонографически не представляется возможным. Тем не менее существуют определенные признаки, позволяющие с той или иной степенью достоверности предположить тип увеличенной ПЩЖ. Так, в пользу диффузной гиперплазии свидетельствует присутствие нескольких увеличенных ПЩЖ с гипоехогенной однородной структурой и отсутствием васкуляризации.

Чувствительность и специфичность ультразвукового метода, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах, составляя 48–90 % и 75–95 % соответственно. Такая вариабельность чувствительности объясняется несколькими факторами. По данным ряда авторов, при солитарной аденоме чувствительность является максимальной и достигает 90 %; при гиперплазии и двойной аденоме она значительно ниже — 30–40 % и 16–40 % соответственно [29]. При наличии аденомы небольших размеров, интратиреоидном, ретротрахеальном, ретрофарингеальном расположении аденомы, сопутствующей узловой патологии ЩЖ чувствительность существенно ниже, а при интратимическом, медиастинальном расположении практически равна нулю [29].

В то же время к ультразвуковому заключению о наличии у пациента аденомы ПЩЖ

при отсутствии клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о ПГПТ, следует относиться скептически.

В сомнительных случаях возможно выполнение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем. Паратиреоидные клетки легко идентифицируются в аспирате, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с узловыми образованиями щитовидной железы и лимфатическими узлами [30]. Однако с помощью данного метода практически невозможно различить аденому и гиперплазию ПЩЖ. Некоторые авторы не рекомендуют выполнять пункционную биопсию в силу возможного паратиреоматоза (обсеменения клетками опухоли) окружающей клетчатки [31].

### Сцинтиграфия ПЩЖ

Значимость сцинтиграфии с изотопом технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) для определения локализации ПЩЖ впервые была установлена в 1989 г. [32]. Метод сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi носит функциональный характер и не является абсолютно специфичным для паратиреоидной ткани, так как изотоп обладает тропностью к тканям, клетки которых обладают высокой митохондриальной активностью (в области шеи — это щитовидная, паращитовидные, слюнные железы).

Для получения изображения ПЩЖ применяются 2 протокола сцинтиграфии:

1. Двухфазный — основан на разной скорости элиминации изотопа их нормальной ЩЖ и измененной ПЩЖ. После внутривенного введения изотопа выполняют сканирование шеи и верхней части грудной клетки в прямой планарной проекции через 10–15 мин (ранняя фаза) и через 2–3 ч (отсроченная фаза). Во время ранней фазы происходит накопление радиоизотопа в тканях ЩЖ, нормальных и измененных ПЩЖ. В отсроченную фазу накопление изотопа сохраняется только в измененных ПЩЖ, поскольку из щитовидной железы и неизмененных ПЩЖ изотоп достаточно быстро элиминируется.

2. Двухизотопный (субтракционный) — основан на использовании изотопа  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, который накапливается в ЩЖ и ПЩЖ, и тропного только к ЩЖ изотопа  $^{123}\text{I}$ . Из полученного при этом изображения ЩЖ и гиперфункционирующей ПЩЖ осуществляется компьютерное вычитание (субтракция) йодного изображения ЩЖ, в результате чего на сканограмме остается пятно накопления изотопа, по своим размерам и локализации соответствующее аденоме.

С учетом стоимости, относительной сложности выполнения и достаточно высокой чувствительности двухфазный протокол с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi является более предпочтительным методом сцинтиграфии ПЩЖ.

Чувствительность сцинтиграфии для солитарных аденом достигает 95 %, при гиперпла-

зии снижается до 50–62 %, а при двойных аденомах — до 30 % [29, 33].

Чувствительность сцинтиграфии ПЩЖ определяется рядом факторов, например, количеством оксифильных клеток в аденоме (более 20 % оксифильных клеток в ткани повышает вероятность получения положительного результата сканирования в 4 раза), гормональной активностью и размерами аденомы, наличием узлов в щитовидной железе, гиперплазией паращитовидных желез или поражением нескольких желез. Возможны ложноотрицательные результаты сцинтиграфии у пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов.

Считается, что использование сцинтиграфии в качестве метода предоперационной визуализации измененных паращитовидных желез улучшает результаты хирургического лечения ПГПТ, сокращает время операции и делает возможным применение малоинвазивных методик. Пациенты с отрицательными результатами сцинтиграфии имеют более низкие положительные результаты хирургического лечения (92 %), чем те, у кого при сканировании обнаружена аденома (99 %) [34].

Применение сцинтиграфии ПЩЖ становится особенно важным при повторных операциях на шее после неудачных попыток хирургического лечения ПГПТ или при рецидивах последнего.

Несомненным преимуществом сцинтиграфии перед УЗИ является возможность визуализировать эктопированные ПЩЖ, включая эктопию в средостение. Кроме того, результаты сцинтиграфии позволяют косвенно судить об уровне ПТГ, поскольку захват изотопа пропорционален функциональной активности ПЩЖ.

Сочетание методов ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии повышают чувствительность при солитарной аденоме до 95–98 % [35, 36]. Поэтому большинство авторов считают, что наилучшей стратегией дооперационного определения ПЩЖ является использование обоих методов, особенно если применение одного из них не позволяет выявить ПЩЖ или размеры визуализированных ПЩЖ не соответствуют уровню ПТГ, а также в случае сопутствующей тиреоидной патологии [29, 37, 38].

### Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением позволяет с высокой точностью оценить размеры и локализацию ПЩЖ как в случае их нормального числа и расположения, так и при наличии добавочных ПЩЖ и их эктопии, в том числе в средостение. Чувствительность КТ в диагностике измененных ПЩЖ составляет 76–83 %. КТ особенно эффективна в сочетании со сцинтиграфией, чувствительность при сочетании этих методов приближается к 100 % [39].

КТ может оказаться полезной при ложно-отрицательных результатах скинтиграфии и сомнительных данных ультрасонографии (наличие сопутствующего многоузлового зоба) даже при шейной локализации аденомы.

Недостатками метода являются высокая стоимость и значимая лучевая нагрузка. Последняя увеличивается с уменьшением шага снимков, необходимого для диагностики аденом небольших размеров.

Современная методика 4D КТ включает КТ-ангиографию с шагом снимков 1 мм и оценкой перфузии крови в ПЩЖ в единицу времени. Такая оценка может использоваться как индикатор функции железы. Поэтому наряду с анатомической локализацией преимуществом такого исследования является возможность оценить функции ПЩЖ [40].

#### **Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ), как и КТ, является хорошим методом визуализации ПЩЖ, включая случаи эктопии. Однако следует учитывать, что это наиболее дорогое исследование и по показателю «цена – качество» МРТ уступает другим рассмотренным методам визуализации.

Чувствительность метода составляет 69–95 % и зависит от размеров и гистологического типа увеличенных желез, а также от используемой методики МРТ. Недостатком МРТ является сложность дифференциальной диагностики лимфатических и тиреоидных узлов и увеличенной ПЩЖ в связи со сходными характеристиками сигнала [29].

#### **Морфологическая идентификация**

Интраоперационная морфологическая идентификация ткани парашитовидной железы является необходимой во многих ситуациях. Иногда визуально бывает трудно отличить ткань парашитовидной железы от других тканей, например, от жировой, ткани вилочковой или щитовидной железы, лимфатического узла. Несмотря на высокую чувствительность предоперационных методов визуализации, их точность тем не менее остается ограниченной и при удалении железы всегда необходимо помнить о возможности гиперплазии [41]. Интраоперационная морфологическая идентификация позволяет достоверно дифференцировать парашитовидную железу от непарашитовидной ткани.

#### **Тонкоигольная пункция и определение ПТГ**

Альтернативой интраоперационной морфологической идентификации парашитовидных желез является их тонкоигольная пункция с экспресс-анализом ПТГ. Этот метод является более удобным, поскольку позволяет выполнить интраоперационную идентификацию без необходимости проведения морфологической. Используется тот же принцип, что и при интраоперационном мониторинге уровня ПТГ, но для установления диагноза требуется гораздо мень-

ше ткани. Чрезкожная тонкоигольная пункция и определение ПТГ может проводиться и перед операцией, чтобы подтвердить, что определенное инструментальными методами образование является именно парашитовидной железой [42].

#### **Тактика ведения пациентов с ПППТ**

Вопрос тактики ведения пациентов с бессимптомными формами ПППТ требует детальной оценки в связи с высоким риском внезапной смерти, который по результатам отдельных исследований у пациентов с манифестными формами выше популяционного даже после радикальной паратиреоидэктомии [43]. Причиной этого могут быть как нарушения функции почек, высокий риск развития низкотравматичных переломов, так и развитие других заболеваний в результате возможных метаболических нарушений, нарушения со стороны сердечно-сосудистой и других систем.

Хирургическое лечение является предпочтительным для пациентов с манифестным ПППТ ввиду достаточных доказательств регресса клинических проявлений после паратиреоидэктомии (увеличение плотности костной ткани, снижение риска развития патологических переломов, уменьшение частоты образования камней в почках, улучшение психоэмоционального состояния) [9, 44].

В настоящее время мнение большинства специалистов склоняется к необходимости выполнения паратиреоидэктомии всем больным ПППТ.

#### **Заключение**

Бессимптомный ПППТ является самой распространенной формой заболевания в развитых странах. В связи с отсутствием характерных клинических проявлений диагноз устанавливается на основании повышенного уровня кальция и паратиреоидного гормона в плазме крови. В настоящее время основным методом лечения ПППТ остается оперативный. Малоинвазивные вмешательства, позволяющие селективно удалить железу, являются предпочтительными как для хирурга, так и для пациента.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century / J. P. Bilezikian [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, № 2. — P. 2–11.
2. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. A. Wermers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 171–177.
3. Melton, L. J. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992 / L. J. Melton // *Ann. Int. Med.* — 1997. — Vol. 126, № 6. — P. 433–440.
4. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register / A. D. Morris [et al.] // *Br. Med. J.* — 1997. — Vol. 315. — P. 524–528.
5. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction / R. W. Flynn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 2159–2164.
6. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu [et al.] // *J. Clin. Endocrin.* — 2009. — Vol. 71. — P. 485–493.

7. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen / The Mattson Jack Group // Ref Type: Report. — 2003.
8. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark / M. Blichert-Toft [et al.] // Ugeskr. Laeger. — 1993. — Vol. 155. — P. 765–769.
9. Kaplan, E. L. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease / E. L. Kaplan, T. Yashiro, G. Salti // Ann. Surg. — 1992. — Vol. 215, № 4. — P. 300–317.
10. Khan, A. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone / A. Khan, J. P. Bilezikian // Canad. Med. Assoc. Journ. — 2000. — Vol. 163, № 2. — P. 184–187.
11. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) / D. Trump [et al.] // Q. J. Med. — 1996. — Vol. 89. — P. 653–669.
12. Beers, M. H. The Merck manual of diagnosis and therapy / M. H. Beers, R. Berkow // 17th ed. West Point, PA: Merck & Co Inc. — 1999.
13. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 / M. L. Brandi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5658–5681.
14. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism / G. Ippolito [et al.] // Surgery. — 2007. — Vol. 142, № 6. — P. 819–822.
15. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism / A. B. Schneider [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 254–257.
16. The American Association of clinical endocrinologists and The American Association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocrine Practice. — 2005. — Vol. 11. — P. 49–54.
17. Burney, R. E. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels / R. E. Burney, K. R. Jones, B. Christy // Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 608–614.
18. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey / G. B. Talpos [et al.] // Surgery. — 2000. — Vol. 128. — P. 1013–1020.
19. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study / A. K. Chan [et al.] // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222. — P. 402–414.
20. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge / O. H. Clark [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1991. — Vol. 6, № 2. — P. 135–142.
21. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up / T. Stefanelli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 1. — P. 106–112.
22. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial / E. Ambrogini [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 3114–3121.
23. Bess, M. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? / M. A. Bess, A. J. Edis, J. A. van Heerden // Journal of the American Medical Association. — 1980. — Vol. 243. — P. 246–247.
24. Systematic Review of Primary Hyperparathyroidism in India: The Past, Present, and the Future Trends / P. V. Pradeep [et al.] // International Journal of Endocrinology. — 2011. — Vol. 2011. ID 921814, 7 pages.
25. Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases / A. Bhansali [et al.] // Annals of Saudi Medicine. — 2005. — Vol. 25, № 1. — P. 29–35.
26. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years / M. R. Rubin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3462–3470.
27. Makras, P. Medical treatment of hypercalcaemia / P. Makras, S. E. Papapoulos // Hormones. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 83–95.
28. Gooding, A. W. Use of color Doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions / A. W. Gooding, O. H. Clark // Am. J. Surg. — 1992. — Vol. 164. — P. 51–56.
29. Johnson, N. A. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism / N. A. Johnson, M. E. Tublin, J. B. Ogilvie // AJR. — 2007. — Vol. 188. — P. 1706–1715.
30. Dimashkieh, H. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid glands and lesions / H. Dimashkieh, S. Krishnamurthy // Cytojournal. — 2006. — Vol. 3. — P. 6.
31. Черенько, С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / С. М. Черенько. — Киев, 2011. — С. 148.
32. 99Tcm sestamibi — a new agent for parathyroid imaging / A. J. Coakley [et al.] // Nucl. Med. Commun. — 1989. — Vol. 10. — P. 791–794.
33. Randolph, G. W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands / G. W. Randolph. — Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. — P. 620.
34. The impact of Sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery / J. Allendorf [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3015–3018.
35. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism / F. Lumachi [et al.] // European Journal of Endocrinology. — 2000. — Vol. 143. — P. 755–760.
36. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma / M. Hacıyanlı [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2003. — Vol. 197. — P. 739–746.
37. Role of pre-operative imaging using (99m)Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy / D. Fuster [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2006. — Vol. 33. — P. 467–473.
38. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands / E. T. Kasai [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl. — 2008. — Vol. 27. — P. 8–12.
39. Technetium-99m sestamibi scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study / F. Lumachi [et al.] // BJR. — 2004. — Vol. 77. — P. 100–103.
40. Mihai, R. Imaging for primary hyperparathyroidism — an evidence-based analysis / R. Mihai, D. Simon, P. Hellman // Langenbeck's Arch. Surg. — 2009. — Vol. 394. — P. 765–784.
41. Osamura, R. Y. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid surgery / R. Y. Osamura, J. L. Hunt // Virchow Arch. — 2008. — Vol. 453. — P. 443–440.
42. Validation of a method to replace frozen section during parathyroid exploration by using the rapid parathyroid hormone assay on parathyroid aspirates / R. K. Chan [et al.] // Arch. Surg. — 2005. — Vol. 140. — P. 371–373.
43. Hedback, G. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism / G. Hedback, A. Oden // Eur. J. Clin. Inv. — 1998. — Vol. 28. — P. 1011–1018.
44. Davies, M. Management of primary hyperparathyroidism / M. Davies, W. D. Fraser, D. J. Hosking // Clinical Endocrinology. — 2002. — Vol. 57. — P. 145–155.

Поступила 28.10.2013

УДК 616.34 – 007.272 – 036.11 – 092 – 08:577.127.4

## РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (обзор литературы)

Д. В. Угольник

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматриваются современные аспекты патогенеза острой кишечной непроходимости, опыт применения препаратов с антиоксидантным и антигипоксическим действием при лечении пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, оксидативный стресс, антиоксиданты.