

Кафедра эндокринологии БГМУ

Лекция 5.

Заболевания паращитовидных желез.
Гипер- и гипопаратиреоз.

- *Паращитовидные* (околощитовидные) железы располагаются на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы около верхнего и нижнего полюсов, имеют округлую форму, диаметр до 5 мм, массу до 0,5 г.
- Обычно у человека 2 пары паращитовидных желез (верхние и нижние). Число и локализация паращитовидных желез (ПЩЖ) могут существенно варьировать, достигая иногда до 12 пар.

- Основным гормоном ПЩЖ является **паратгормон**.
- Паратгормон принимает участие в поддержании гомеостаза кальция, при снижении уровня которого секреция гормона стимулируется, а при повышении - тормозится.
- **Транспорт кальция в плазме крови**
 - 50% - ионизированный кальций (биологически активный) (1,0-1,2 ммоль/л)
 - 45% - связан с альбумином (1,0-1,2 ммоль/л)
 - 5% - связан с комплексонами (0,18-0,20 ммоль/л)

**Общее содержание кальция (8,4-10,1 мг%,
2,3 – 2,6 ммоль/л)**

Роль кальция

*двухвалентный ион,
участвующий в*

1. мышечном сокращении
2. синаптической передаче в ЦНС
3. агрегации тромбоцитов
4. свертывании крови
5. секреции гормонов (вторичный мессенджер)

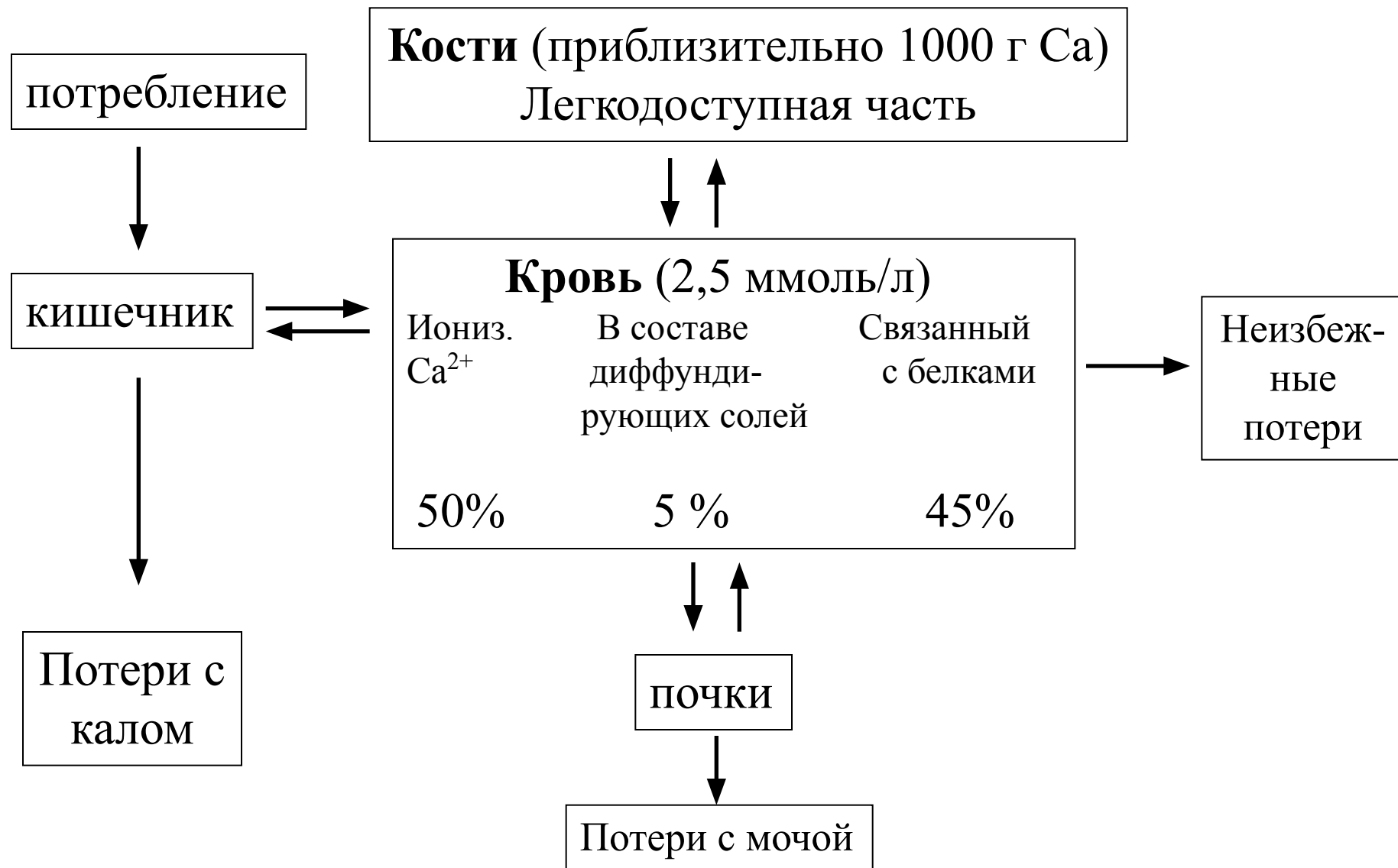
История открытия ПТГ

- 1925 г., Collip доложил, что введение экстракта ткани паращитовидных желёз нормализует гипокальциемию после паратиреоидэктомии
- 1959 г. Gerald Aurbach выделил и очистил паратиреоидный гормон из ткани околощитовидных желёз

Регуляция кальция в организме

- Паратгормон околощитовидных желез
- Метаболиты витамина Д3
- Кальцитонин, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы

Органы, принимающие участие в нормальном обмене кальция



Биологическое действие паратгормона

- Воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует **высвобождению солей кальция из костной ткани**, при этом в крови возрастает уровень кальция и фосфора.
- Под влиянием ПТГ увеличиваются число и активность остеокластов в результате непосредственного воздействия его на рецепторы остеобластов, продуцирующих местные тканевые факторы, активирующие клетки предшественники остеокластов.
- *Эффекты кратковременного и длительного воздействия паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное - к деструкции.*
- Воздействуя на почечные канальцы, паратгормон **понижает реабсорбцию фосфатов**, вызывая фосфатурию.

Общие эффекты паратгормона

Сниженный уровень Ca^{2+} в плазме

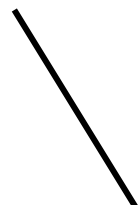


Околощитовидные железы



ПТГ

Почки



усиление реабсорбции Ca^{2+}
усиление экскреции PO_4^{3-}

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$



Кости



усиление
резорбции костей



Кишечник

Ответ ПТГ на гипокальциемию

- **От секунд до минут** —экзоцитоз ПТГ из секреторных пузырьков во внеклеточную жидкость
- **От минут до 1 часа**—уменьшение внутриклеточной деградации ПТГ
- **Часы - дни** — увеличение экспрессии гена ПТГ (также стимулируется низким уровнем кальцитриола)
- **Дни - недели** — пролиферация клеток ОЩЖ (также стимулируется низким уровнем кальцитриола).

Расчет уровня кальция –

$Ca + [(40-A) \times 0,02]$ ммоль/л,
где А – альбумин г/л, если < 40 г/л

Расчет ионизированного кальция

$$Ca_i = [(6 \times Ca) - (0,3 \times B)] / B + 6,$$

где **Б** – содержание в крови общего белка в г/%,
Са – общий Са в ммоль/л

$$Ca_{св.} = Ca_{общ.} - 0,025 \times \text{альбумин(г/л)} + 1$$

по Мак-Лину и Гастингсу



Действие ПТГ на почки

- *Фильтруемый Са реабсорбируется в нефроне. Этот процесс идет по двум основным путям:*

1. Са реабсорбируется пассивно в проксимальных канальцах и петле Генле.
2. Транспорт Са активно регулируется в соответствии с балансом Са.

ПТГ действует на 2 путь. ПТГ увеличивает реабсорбцию Са в восходящем отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах. Скорость экскреции Са уменьшается.

- *Тубулярная реабсорбция фосфата (Р). ПТГ – главный фактор, влияющий на концентрацию Р в крови. Он подавляет проксимальную и частично тубулярную реабсорбцию Р. Фосфор (Р) быстро удаляется из кровотока вследствие влияния ПТГ на почки.*
- *ПТГ стимулирует 1-альфа гидроксирование 25ОНД в почках, тем самым непрямым путем стимулируя всасывание Са в кишечнике.*



Действие ПТГ на кишечник

Абсорбция Ca происходит в тонком кишечнике.

- ПТГ стимулирует этот процесс непрямым путем, увеличивая продукцию кальцитриола в почках за счет повышения синтеза 1-альфа гидроксилазы в проксимальных канальцах. Около 50% пациентов с первичным гиперпаратиреозом имеют высокую концентрацию кальцитриола как результат этого эффекта ПТГ.
- ПТГ снижает активность 24-гидроксилазы, которая инактивирует кальцитриол. Этот эффект ПТГ особенно значим в поддержании гомеостаза Ca у пациентов с дефицитом витамина D.
- Кальцитриол индуцирует синтез кальций-связывающего белка в клетках кишечного эпителия, что способствует эффективной абсорбции кальция в кровь.
- ПТГ увеличивает кишечную абсорбцию и кальция и фосфора, влияя на метаболизм витамина D.

Физиология костей

- Процесс постоянного ремоделирования (в норме: скорость резорбции равна скорости остеогенеза)
 1. *Остеобласты*- клетки, участвующие в образовании новой кости на поверхности уже имеющейся и синтезе нового матрикса (коллагеновые волокна)
 2. *Остеоциты* – остеобласты, находящиеся в минерализованном матриксе
 3. *Остеокласты* – многоядерные гигантские клетки, участвующие в резорбции костей

ПТГ оказывает на костные клетки тройное влияние:

- стимулирует активность остеокластов и остеоцитов
- увеличивает число остеокластов, стимулируя их деление
- стимулирует активность остеобластов

Конечный результат влияния ПТГ – усиленная мобилизация кальция и фосфата из костного матрикса

Стимулирует секрецию ПТГ

- Гипокальциемия (1,8-2,5 ммоль/л) по механизму обратной связи
- Катехоламины, дофамин
- Кортизол
- Гипомагниемия

Тормозит секрецию ПТГ

- гиперкальциемия
- 1,25- дигидроксиголекальциферол (кальцитриол)
- гипофосфатемия
- гипермагниемия

Гиперпаратиреоз

Заболевание, связанное с патологической гиперпродукцией паратиреоидного гормона, возникающей в результате гиперплазии или опухолевого процесса в околощитовидных железах

Классификация гиперпаратиреоза

Первичный

- **Аденома** 75-80%
- **Гиперплазия** 10-15%
- **Карцинома** менее 5%
- **В составе**
МЭН-синдромов менее 5%

Вторичный

- Патология почек (хроническая почечная недостаточность, канальцевый ацидоз)
- Патология ЖКТ (синдром мальабсорбции резецированный желудок, билиарный цирроз)
- Костная патология (сенильная, пуэрперальная, идиопатическая остеомаляция)
- Недостаточность витамина D

Третичный

- Формирование аденомы в результате длительной гиперплазии паращитовидных желез на фоне вторичного гиперпаратиреоза

Эктопическая секреция ПТГ

Первичный гиперпаратиреоз

- Самая частая причина повышения кальция у амбулаторных больных
- Частота 1:500-1000 человек(до 1%)
- Распространенность - среди женщин в 2 раза чаще, чем среди мужчин
- Типичные проявления
 - гиперкальциемия
 - гипофосфатемия
- Чаще – бессимптомно, выявляется при скрининговом исследовании,
редко – дебют с гиперкальциемии
- Морфологические варианты
 - солитарная аденома (80%)
 - гиперплазия четырех желез (18%)
 - карцинома (1-2%) – агрессивного течения

Гиперпаратиреоз. Клеточный уровень

- У пациентов с ГПТ секреция ПТГ неадекватно высокая по отношению к уровню Са
- Сниженная чувствительность клеток ОЩЖ к Са, обусловлена уменьшением количества функциональных Са-чувств.рецепторов и/или увеличением массы паратиреоидных клеток

Первичный гиперпаратироз

Клинические формы заболевания

- **Костная**

- Остеопоротическая
- Фиброзно-кистозный остеит
- Педжетоидная

- **Висцеропатическая**

- С преимущественным поражением почек
- С преимущественным поражением ЖКТ
- С преимущественным поражением нервно-психической сферы
- Сердечно-сосудистой системы

- **Смешанная**

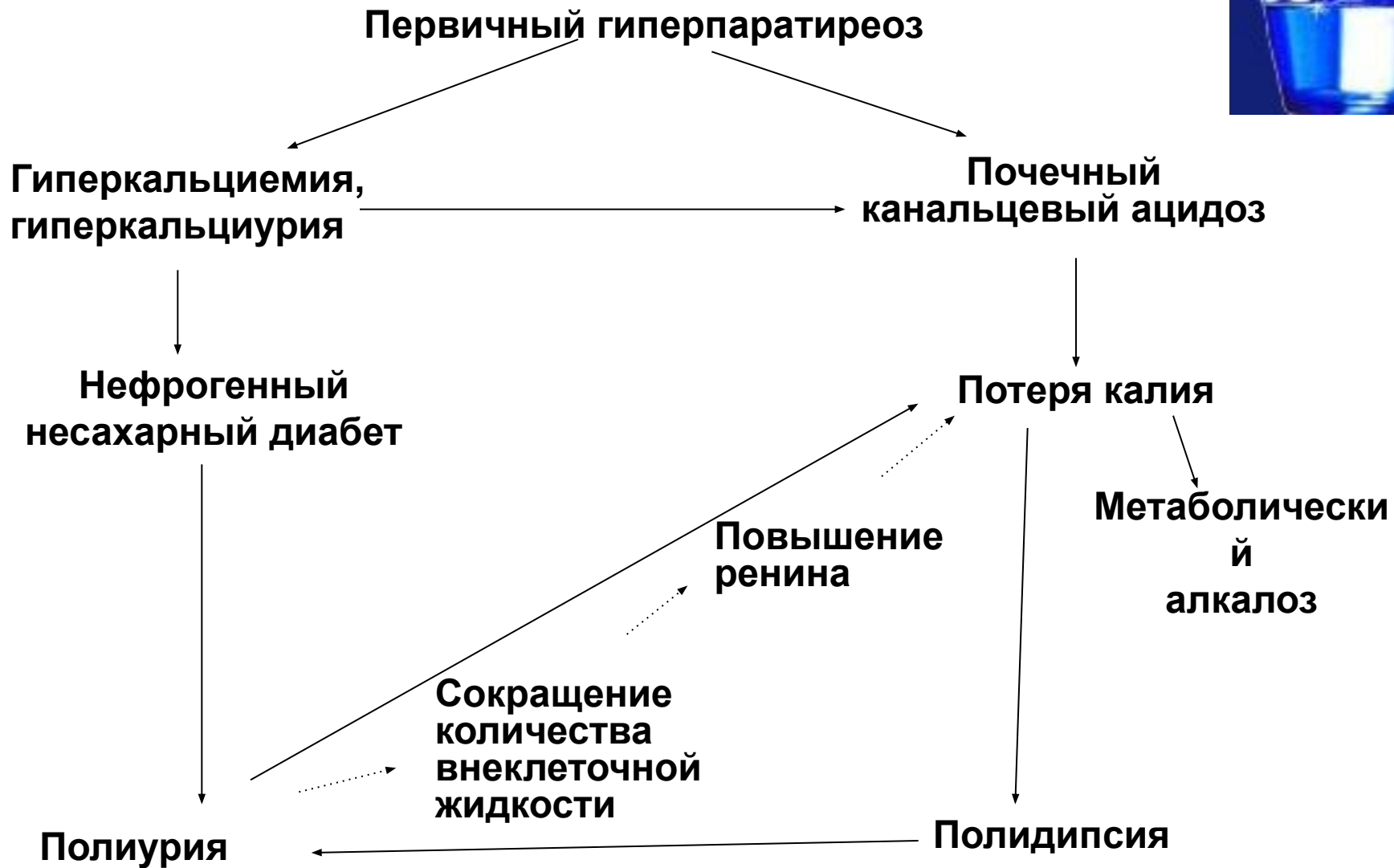
Патогенез ПГПТ

- Ускорение как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к
 - генерализованному остеопорозу и остеодистрофии
 - вымыванию кальция из костного депо и гиперкальциемии
- Влияние избытка ПТГ на почки обуславливает
 - гиперкальциурию, повреждающую эпителий почечных канальцев и способствующую образованию камней.
 - Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу
- В возникновении язвенного поражения ЖКТ играют роль гиперкальциемия с артериосклерозом и кальцификацией сосудов

Патогенез нефролитиаза при ПГПТ



- Повышение всасывания кальция в кишечнике
- Мобилизация кальция из костей
- Повышение продукции кальцитриола в почках
- Резорбтивная гиперкальциурия
- Образование камней из солей кальция (оксалатных, фосфатных)



Первичный гиперпаратироз

Клиническая картина (почки)

- **Полидипсия**
- **Полиурия**
- **Никтурия**
- **Боль в пояснице**
- **Почечная колика**
- **Нефролитиаз**
- **Нефрокальциноз**
- **Инфекция мочевыводящих путей**
- **Щелочная реакция мочи, гипоизостенурия, гематурия**

Первичный гиперпаратироз

Клиническая картина (ЖКТ)

- Уменьшение массы тела
- Анорексия
- Тошнота
- Рвота
- Боли в животе
- Метеоризм
- Запоры
- Рецидивирующие язвы желудка и 12-перстной кишки
- Панкреатит
- Образование слюнных камней

Первичный гиперпаратироз

Клиническая картина(ССС)

- Артериальная гипертензия
- Аритмия
- Укорочение интервала Q-T
- Удлинение интервала P-R и комплекса QRS
- Блокады
- Асистолия
- Гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция

Первичный гиперпаратироз

Клиническая картина(ЦНС)

- Депрессия
- Слабость
- Снижение памяти
- Кошмарные сновидения
- Сонливость
- Апатия
- Головная боль
- При повышении кальция в сыворотке более 3,5 ммоль/л возбуждение, психоз

Первичный гиперпаратироз

Клиническая картина(Костная система)

- Фиброзный остеит с
 - субпериостальной резорбцией
 - остеокластомаляцией
 - кистами костей
- Остеопороз, выявляемый даже рентгенологически
- Остеомаляция / рахит
- Артрит

Основные лабораторно-диагностические признаки заболевания

- Гиперкальциемия: в норме содержание общего кальция в крови 2.15-2.6 ммоль/л, ионизированной фракции-1.03-1.29 ммоль/л
- Гиперкальциурия (более 10 ммоль/сут, или 400 мг/сут)
- Гипофосфатемия (менее 0.7 ммоль/л)
- Повышение уровня ПТГ (более 76 пг/мл)
- ↑ **витамина D₃**

Клинические симптомы гипопаратиреоза

- **Нервно-мышечные симптомы**

- Мышечный спазм
- Grimасы лица
- Ларингоспазм
- Тризм
- Судороги век
- Пилороспазм
- Одышка
- Бронхоспазм
- Остановка дыхания
- Дисфагия
- Почечная и печеночная колика
- Приступы стенокардии
- Мигрени

- **Психо-неврологические симптомы**

- Раздражительность
- Депрессии
- Снижение интеллекта
- Психоз
- Синдром органического поражения головного мозга
- Бессонница
- Эпилептические припадки
- Светобоязнь
- Отек мозга
- Нарушение функций вегетативной нервной системы (вазомоторные нарушения, головокружения, обмороки, тахикардия, звон в ушах)

Симптомы повышения судорожной готовности

- **Симптом Труссо**

- судорожное сокращение кисти в виде «руки акушера», вызываемое наложением жгута или манжеты тонометра на область плеча до исчезновения пульса на 1-5 минут

- **Симптом Хвостека**

- поколачивание у места выхода лицевого нерва впереди козелка ушной раковины, сокращаются мышцы лицевого скелета на стороне поколачивания

- **Симптом Вейса**

- сокращение коруговой мышцы орбиты и лобной мышцы при поколачивании по наружному краю глазницы

- **Симптом Шлезингера**

- пассивное сгибание конечности в тазобедренном суставе при несогнутом коленном суставе приводит к судорожному сокращению мышц бедра и супинации стопы

- **Проба с гипервентиляцией легких**

- Приводит к алкалозу, снижению ионизированного кальция и приступу тетании или появлению судорожных симптомов.

Диагностика

- **Лабораторные признаки**
 - Гипокальциемия
 - Гиперфосфатемия
 - Гипокальциурия
 - Гипофосфатурия
 - Метаболический алкалоз
 - Снижение ПТГ сыворотки

Принципы лечения гипокальциемии

1. Возмещение дефицита кальция при кризе

20 мл 10 % р-ра кальция глюконата в 100-200 мл физ. Раствора или 5 % глюкозы в/в в течение 10 минут. При необходимости 3-4 раза в сутки. В межприступный период – 1-2 г карбоната кальция

2. Препараты ПТГ – паратиреоидин 40-100 ЕД в/м, эффект ч/з 2-3 часа, максимум – ч/з 16 часов

3. Введение витамина D3

- Холекальциферол (кальцинова, вигантол) внутрь 2000-10000 МЕ (0,5-0,25 мг) 1р/сут или
- Эргокальциферол внутрь 2000-10000 МЕ (0,5-0,25 мг) 1р/сут

При тяжелой гипокальциемии, нарушении всасывания и кризе:

- Альфакальцидол (Альфа-Д3-Тева, оксидевит) 2-4 мкг/сут
- Кальцитриол (Рокальтрол) внутрь 1-3 мкг в сутки или
- Холекальциферол внутрь в/м 200000 МЕ (5 мг) 1р/2 недели