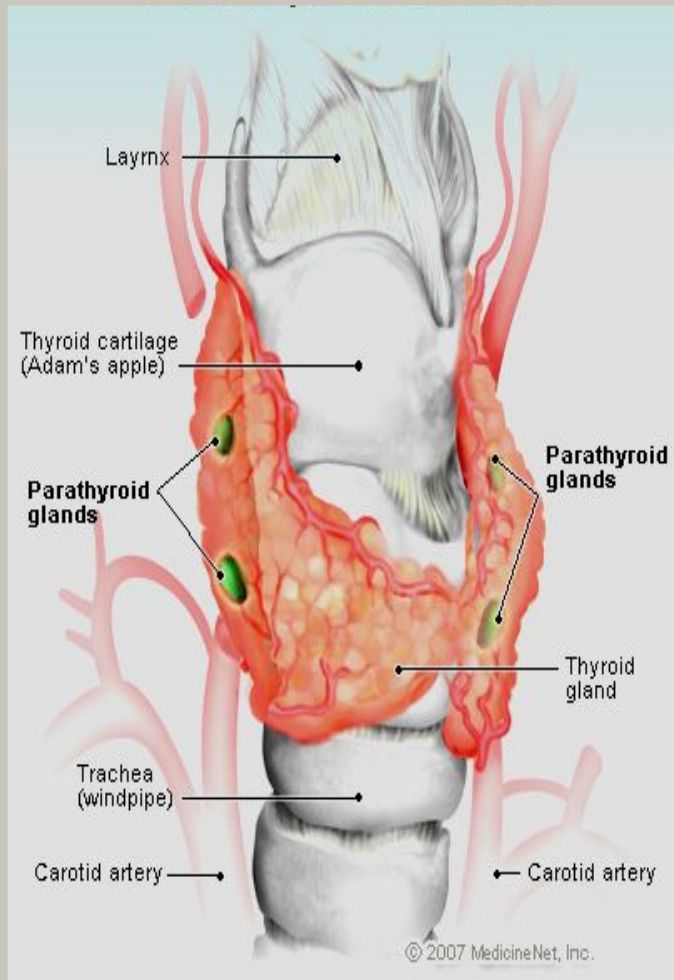


Тема: **Гиперпаратиреоз**

Выполнила: Молдабекова Ф
Группа: 703 ТКБ

Анатомия и эмбриология паращитовидных желез

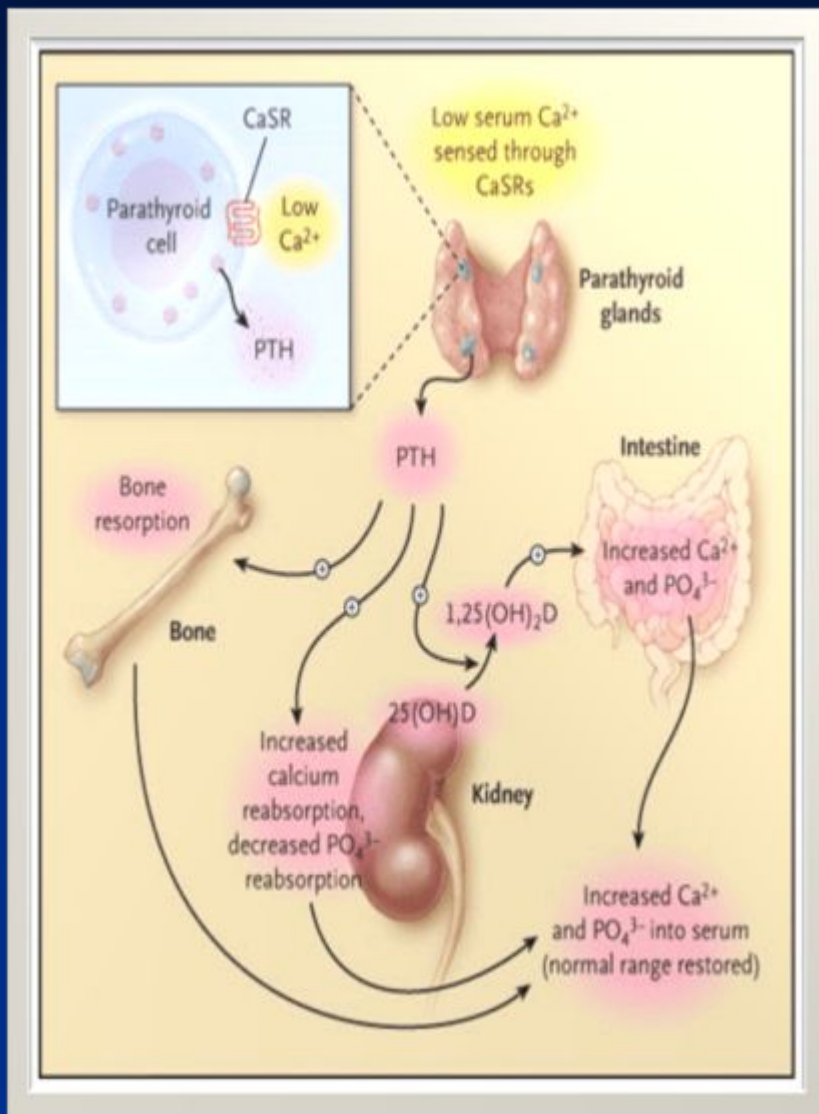


Верхняя пара желез расположена на задней поверхности щитовидной железы; положение нижней вариабельно, не является редкостью загрудинная локализация, но чаще нижняя пара расположена позади нижних полюсов *gl. thyroidea*. Около 10% людей имеют 2, 3 или 5 желез.

Верхняя пара развивается со щитовидной железой из 4-го жаберного кармана, нижняя — происходя из 3-го жаберного кармана, вместе с тимусом мигрирует каудально, иногда до уровня дуги аорты.

Масса каждой из желез 25 - 40мг.

Ось <кальций - фосфор - парат-гормон -витамин D3>



Паращитовидные железы синтезируют и выделяют в кровь парат-гормон (ПГ) в количестве, обратно пропорциональном концентрации ионизированного кальция в крови. Оценка этой концентрации осуществляется специализированными рецепторами на поверхности главных клеток паращитовидных желез.

В почках ПГ стимулирует тубулярную реабсорбцию кальция и уменьшает реабсорбцию фосфатов, приводя к повышенной мочевой экскреции последних. Кроме того, ПГ, активируя в почках 1-альфа-гидроксилазу, усиливает образование активной формы витамина D3, стимулирующего абсорбцию кальция и фосфора из кишечника.

В костях ПГ активирует остеокласт-опосредованную резорбцию, освобождая кальций и фосфор в кровь. Резорбция усиливается прямым действием витамина D3 на кости.

Гиперпаратиреоз

- Гиперпаратиреоз – избыток паратиреоидного гормона в крови из-за чрезмерной активности одной или нескольких паращитовидных желез организма. Эти овальные железы, размером с рисовое зернышко, располагаются в передней части шеи. Паращитовидные железы вырабатывают паратгормон, помогающий поддерживать соответствующий баланс кальция в крови и тканях, что необходимо для их нормального функционирования.

ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ. ВИДЫ И ПРИЧИНЫ

ПЕРВИЧНЫЕ
(первично-железистые)

ВТОРИЧНЫЕ
(на фоне
гиперкальциемии)

ТРЕТИЧНЫЕ

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ

ПАТОЛОГИЯ
ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ
(ведущая к их автономной
функции)

АДЕНОМЫ

ГИПЕРПЛАЗИЯ

НОВООБРАЗОВАНИЯ

НЕФРОПАТИИ

ПАТОЛОГИЯ
КИШЕЧНИКА

ОСТЕОПАТИИ

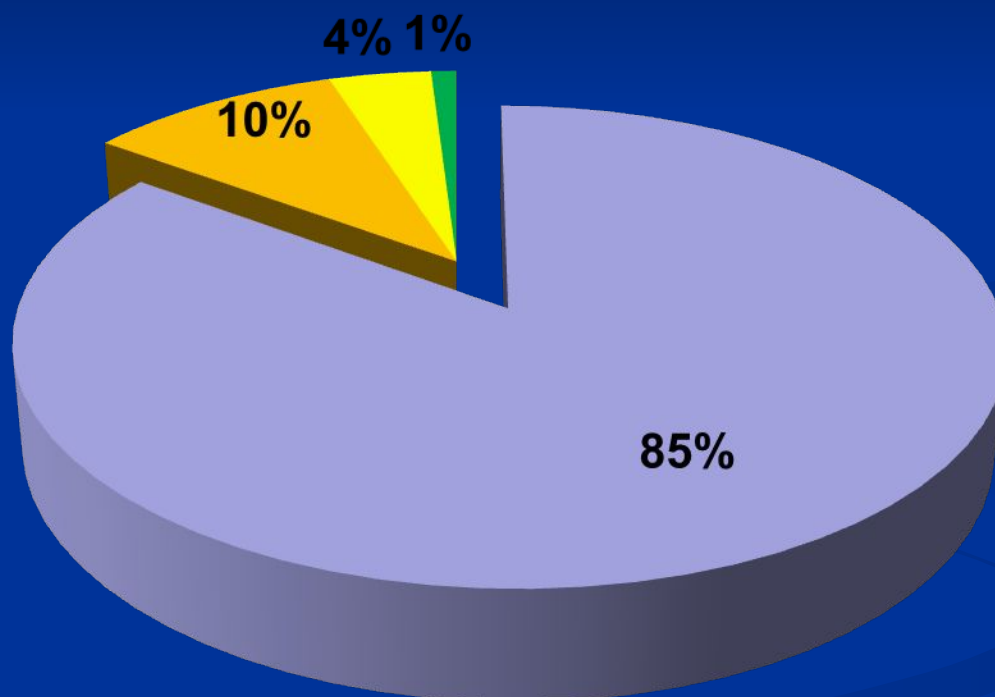
ХРОНИЧЕСКИЙ
ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
С РАЗВИТИЕМ
АДЕНОМЫ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) –
первичное поражение одной или
большого количества
паращитовидных желез,
выражающееся в автономной
избыточной секреции парат-гормона,
приводящей к повышенной
концентрации кальция в крови.

ПГПТ в развитых странах Европы – **третье по частоте эндокринное заболевание** после сахарного диабета и тиреотоксикоза и вторая среди причин гиперкальциемии; встречается в Италии и Швеции у 2% женщин старше 55 лет. Средняя частота заболевания в Европе – 1 случай на 700 человек, женщины преобладают **троекратно**.

Распределение причин ПГПТ

85% - одиночная аденома
10% - гиперплазия всех 4-х желез
4% - множественные аденомы
1% - парацистовидная карцинома



Патофизиология ПГПТ

Основа патогенеза ПГПТ - нарушение механизма обратной связи между рецепторами главных клеток паращитовидных желез и уровнем внеклеточного кальция; порог чувствительности гиперпластических или опухолевых клеток паращитовидных желез к кальцию значительно снижается по сравнению с нормой или вообще отсутствует. В результате эти клетки секретируют повышенное количество ПГ.

Клиническая картина ПГПТ

ПГПТ развивается "изолированно" либо в рамках синдромов множественной эндокринной неоплазии МЭН I (синдром Вермера) и МЭН II (синдром Сиппла).

Симптоматика ПГПТ включает множество расстройств: рецидивные камни почек, остеопению, пептическую язву, панкреатит, утомляемость, полиурию; повышена вероятность развития рака молочной железы, простаты и кишечника.

Считают доказанной связь между ПГПТ и повышенным риском артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, клапанной и миокардиальной кальцификации, нарушений проводимости, жизнеугрожающих аритмий, гиперлипидемий, снижения толерантности к углеводам. ПГПТ – более сильный предиктор утраты эластичности артерий, чем пол, возраст, курение и диабет.

В развитых странах Европы современные пациенты часто обозначаются как «бессимптомные», поскольку не имеют соматических манифестаций болезни; таких пациентов не менее 80%. Они страдают от неопределенных нейро-когнитивных расстройств, депрессии, снижающих качество жизни и не связываемых пациентом и врачом с ПГПТ.

Клиническая картина ПГПТ: почечные манифестации

Около половины пациентов с ПГПТ имеют повышенные уровни мочевой экскреции кальция, и почти у половины из них развиваются камни в почках. Часто камни двусторонние, рецидивные и коралловидные, но это не является обязательным. Отсюда вытекает необходимость **контроля кальциемии у всякого пациента с уролитиазом**, даже односторонним: ПГПТ имеют около 5% женщин с мочекаменной болезнью.

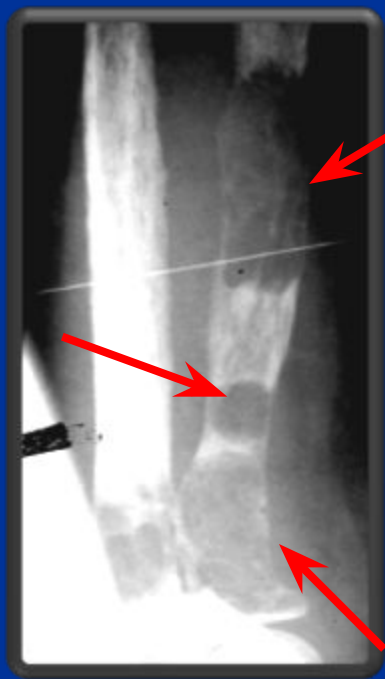
В недавнем исследовании у 91% пациентов с ПГПТ и ассоциированным уролитиазом аденома локализовалась в левой нижней паращитовидной железе. Вероятно, локализация аденомы может влиять на наличие или отсутствие уролитиаза. Полагают, что биологические эффекты ПГ различны в зависимости от места его секреции. (Уместно вспомнить различия в эмбриогенезе верхней и нижней пар желез!)

Клиническая картина ПГПТ:

Продолжаются споры экспертов о том, ведет ли в большинстве случаев паращитовидная аденома к гиперкальциурии и нередко к формированию камней в почках, или, напротив, гиперкальциурия развивается вначале, вызывая почечное «вытекание» (“leakage”) кальция с развитием со временем вторичного гиперпаратиреоза и паращитовидной аденомы.

Клиническая картина ПГПТ: костные манифестации

Костные манифестации при ПГПТ отличаются от таковых при постменопаузальном остеопорозе: первый характеризует потеря кальция кортикальным слоем костей, тогда как второй – остеопения кортикального и спонгиозного вещества костей, в особенности поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Нередкая находка при ПГПТ – субпериостальная костная резорбция, особенно часто поражающая кости верхних и нижних конечностей, их подсухожильные и подсвязочные отделы. Риск переломов костей не слишком высок.



ПГПТ. Рентгенограммы костей верхних конечностей.

Слева: массивные участки резорбции в костях предплечья.

Справа: та же больная спустя 5 месяцев после хирургического удаления паращитовидной аденомы; активный остеосклероз участков резорбции.

**Первая в области целенаправленная
визуализация паращитовидной аденомы.**

Пациент 3-н., двусторонний
рецидивный уролитиаз.

20 октября 2005г.



За истекшее с тех пор время через лабораторию прошло около
190 пациентов с ПГПТ.

Для параклинического подтверждения диагноза ПГПТ необходимо:

- ❑ Отменить прием тиазидных диуретиков, по крайней мере, за неделю до определения содержания кальция и ПГ.
- ❑ Провести, по меньшей мере, три исследования кальциемии (предпочтительнее определение ионизированного кальция), не допуская венозной окклюзии, а также два определения ПГ с разницей в несколько недель.
- ❑ Убедиться, что у пациента нормальные показатели почечной функции.
- ❑ Следует помнить о существовании **псевдогиперпаратиреоза**, при котором избыток ПГ (ПГ-родственного пептида) продуцируется не паращитовидными железами, а опухолями других тканей.
- ❑ В рамках обследования на ПГПТ обязательными являются остеоденситометрия и ультразвуковое исследование почек.

Нормальное содержание в крови:

Парат-гормон	10 – 65пг/мл
у лиц моложе 45 лет	10 – 45пг/мл
Кальций общий	2,15 – 2,55ммоль/л
Кальций ионизированный	1,12 – 1,29ммоль/л
Фосфор неорганический	0,87 – 1,45ммоль/л

Суточная экскреция кальция с мочой: 200 – 400мг

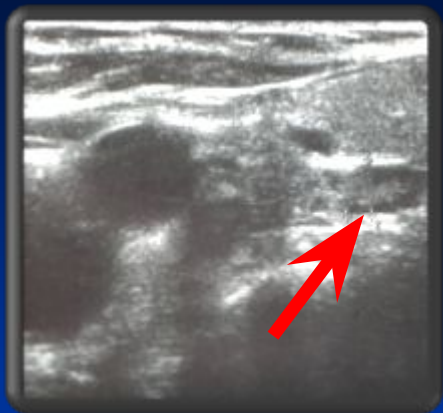
Степени гиперкальциемии

- **Легкая:** общий кальций 2,55 – 3ммоль/л (iCa 1.4 – 2ммоль/л)
- **Умеренная:** общий кальций 3 – 3,5ммоль/л (iCa 2 – 2.5ммоль/л)
- **Гиперкальциемический криз:** общий кальций 3,5 – 4ммоль/л (iCa 2,5 – 3ммоль/л)

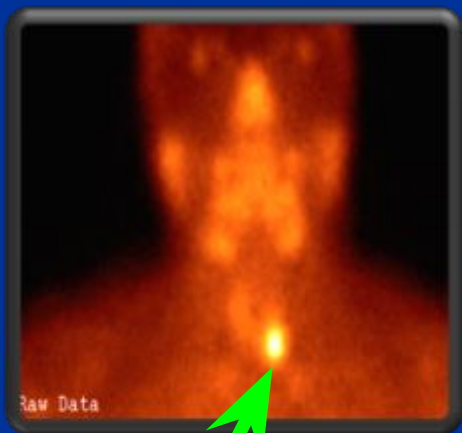
Подходы к диагностике ПГПТ

- ❑ Случайное обнаружение подозрительных на паращитовидную аденому образований на шее (инциденталом) при проведении ультразвукового исследования щитовидной железы или случайное обнаружение гиперкальциемии.
- ❑ Определение кальциемии у пациентов в группах риска (с мочекаменной болезнью, остеопорозом).
- ❑ **Скрининг на кальциемию – наиболее продуктивный подход.** Введение в практику в странах Западной Европы в начале 1970-х годов биохимических автоматов, сделавших доступным такой скрининг, позволило добиться того, что там манифестные формы ПГПТ у взрослых почти не встречаются.

Применяемые методы визуализации ПГПТ

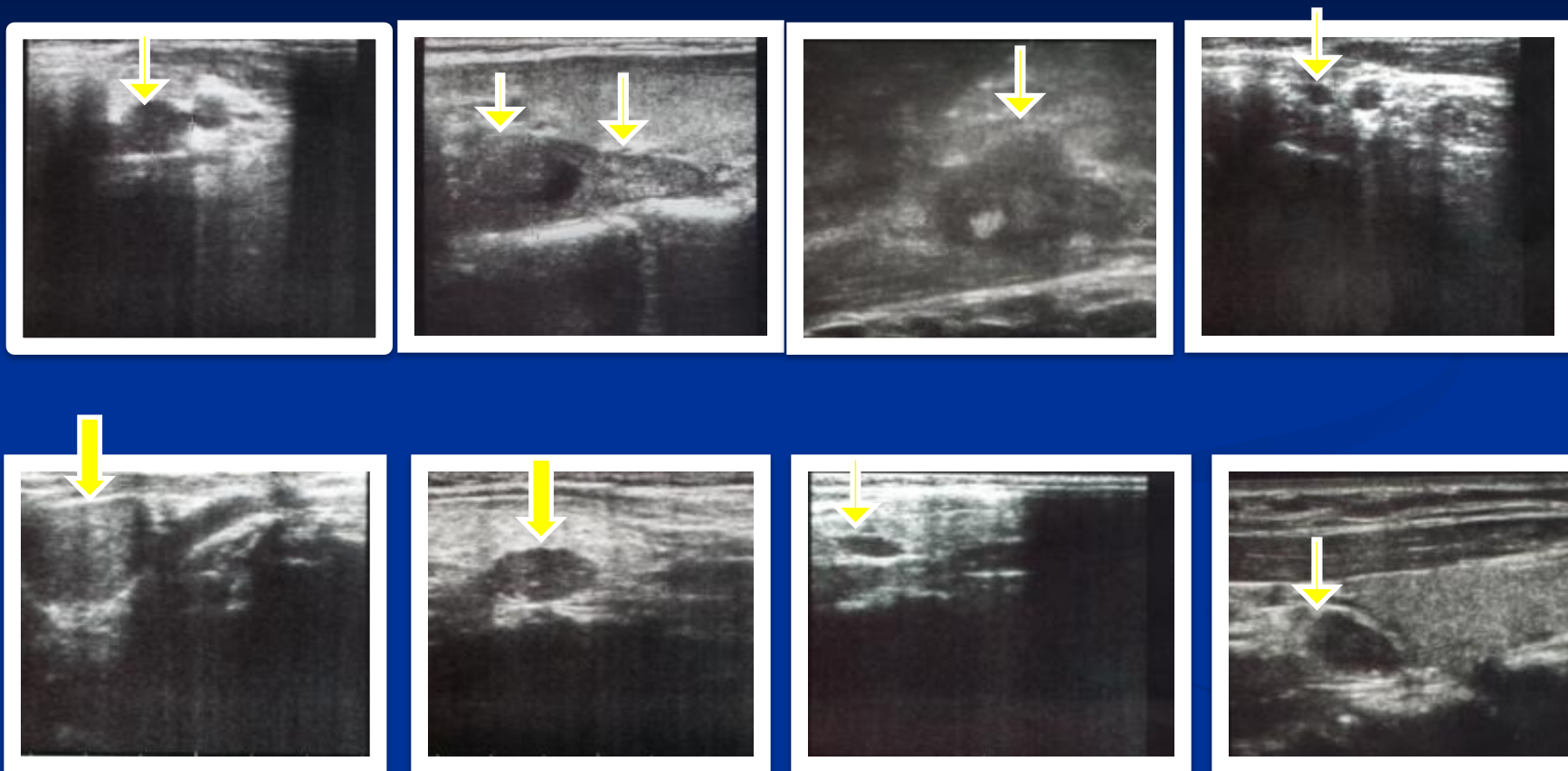


При **ультразвуковом исследовании** паращитовидные аденомы выглядят как гипоэхогенные с четкими контурами дискретные образования позади щитовидной железы, впереди от длинной мышцы шеи и медиальнее сонной артерии. Предоперационное УЗИ имеет чувствительность 34-85%, специфичность 77-98% в отношении солитарной аденомы и менее пригодно при гиперплазии и загрудинной паращитовидной аденоме.

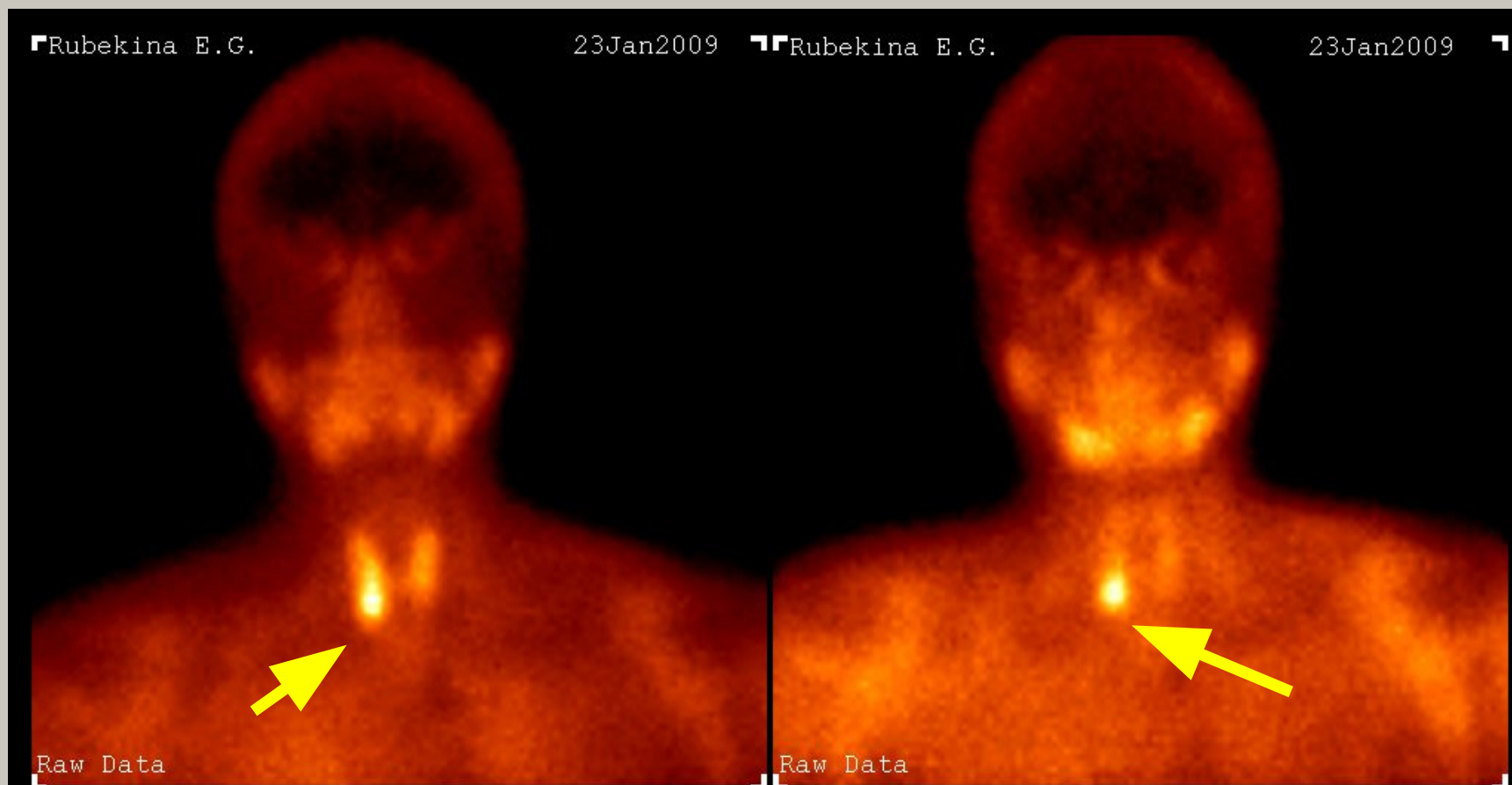


Сцинтиграфия паращитовидных аденом, как и **УЗИ**, проводится не для первичной диагностики, но с целью дооперационного уточнения локализации аденомы, в т.ч. загрудинной. Используется препарат Tc^{99m} -MIBI, который одновременно фиксируют щитовидная железа и паращитовидные аденомы, но в ходе нескольких почасовых исследований он вымывается из щитовидной железы раньше, чем из паращитовидной аденомы (двухфазный метод); все это позволяет визуализировать последнюю и соотнести ее с анатомическими ориентирами. Чувствительность метода – 70 – 95%, специфичность – до 98%.

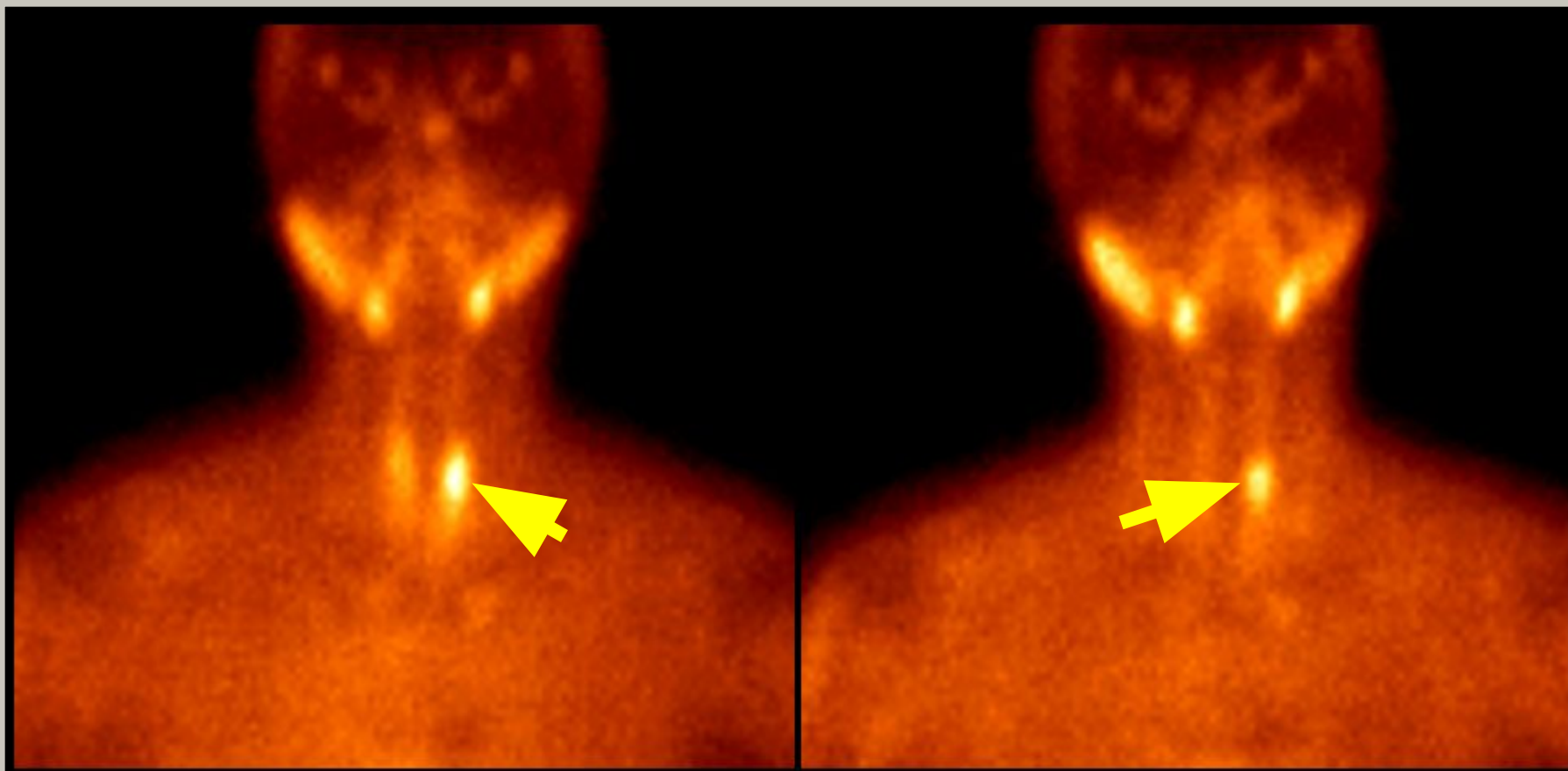
Ультразвуковая диагностика паратиреоидных аденом



Аденома правой нижней паращитовидной железы
(двусторонний рецидивный уролитиаз); наблюдение в течение трех лет после удаления аденомы: уролитиаз не рецидивировал. Двухфазная сцинтиграфия



Аденома левой верхней паращитовидной железы



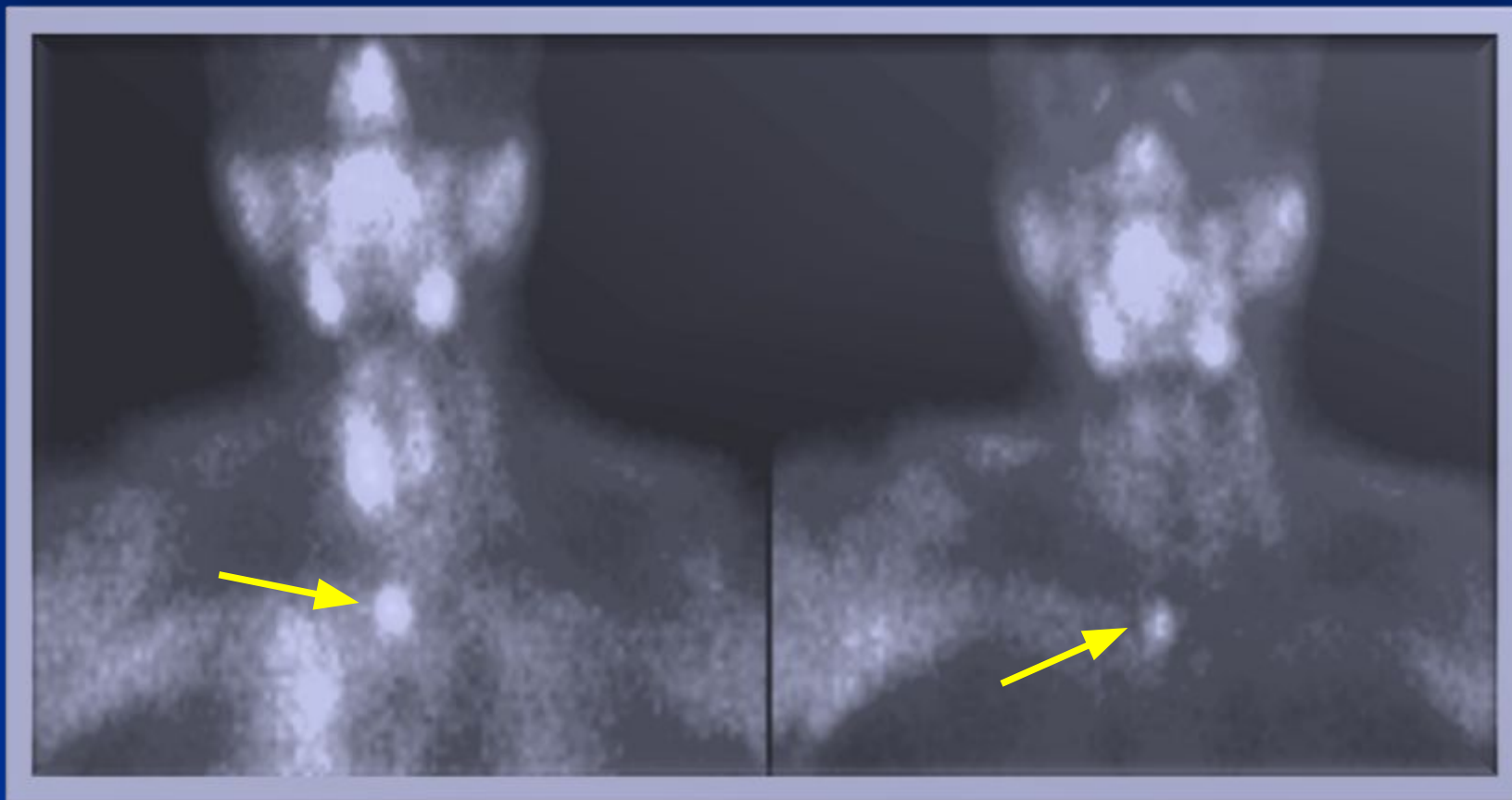
Парная больших размеров (правая - 26х28х36мм, расположена загрудинно; левая визуализируется на шее только при УЗ-исследовании) аденома нижних паращитовидных желез на фоне нетяжелой азотемии. Парат-гормон – 896пг/мл.



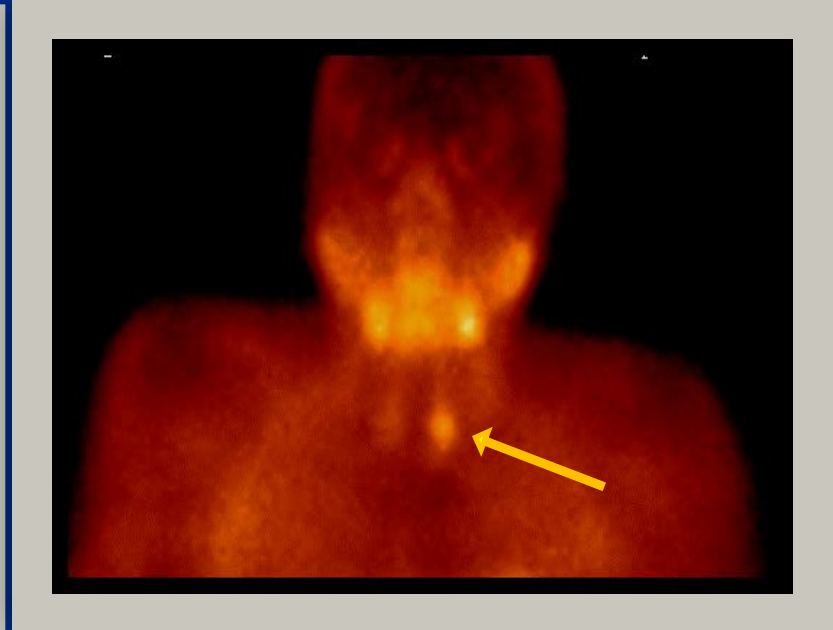
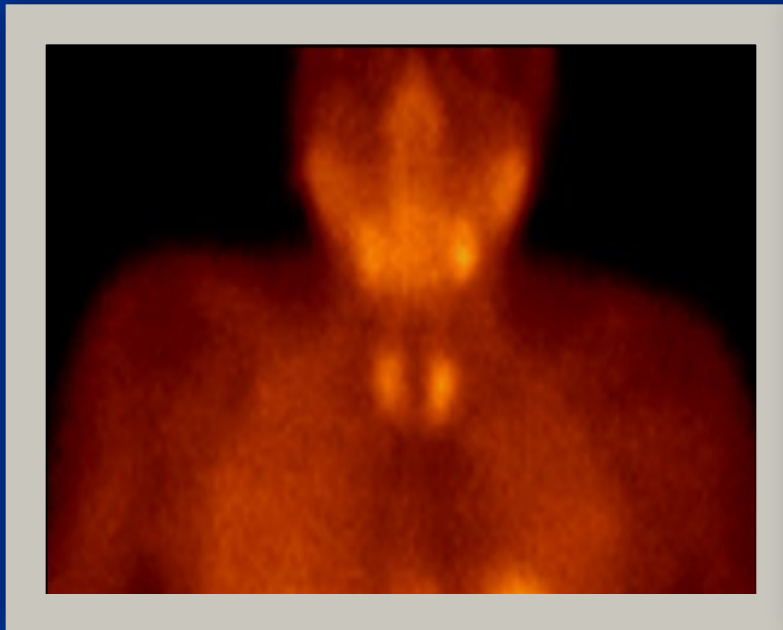
Ускоренное вымывание метки из паращитовидной аденомы



Эктопированная (загрудинная) аденома правой нижней паращитовидной железы

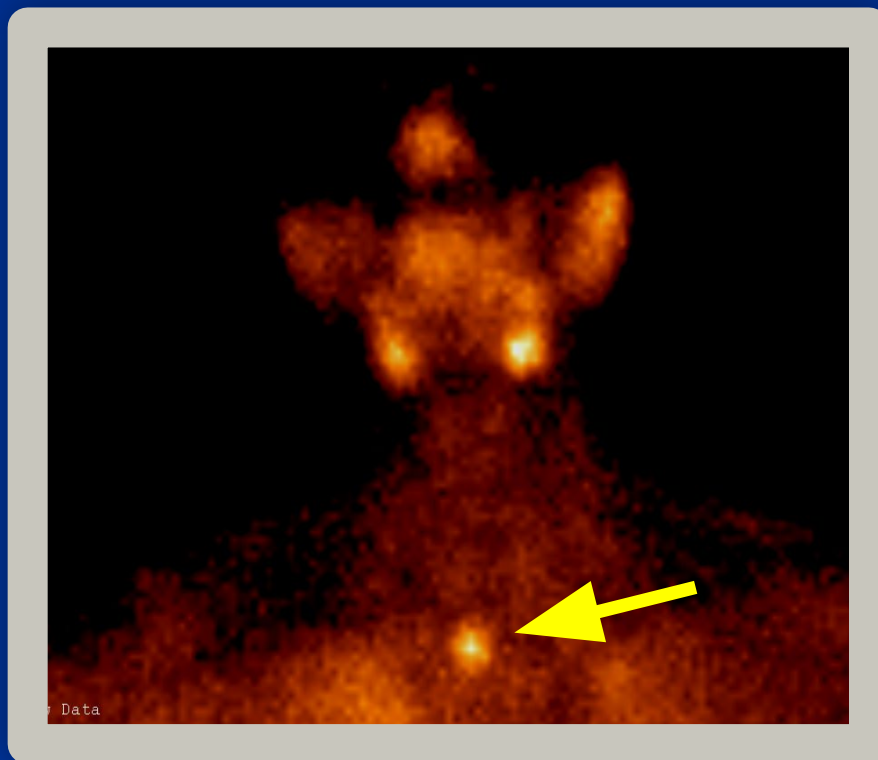


Отсутствие корреляции: относительно небольшая и умеренно активная паращитовидная аденома, с одной стороны, и очень высокий уровень парат-гормона с тяжелейшим остеопорозом и множественными переломами скелета («фиброзный остеит Реклингхаузена»), с другой



Одновременно обнаружены рак щитовидной железы
и паращитовидная загрудинная аденома. Рецидивирующий
двусторонний уролитиаз.

Тиреоэктомия. Вторым этапом удалена
паращитовидная аденома. Уже в ходе операции ПГ упал с
210 до 46пг/мл.



Больших размеров аденома нижней правой
паращитовидной железы на фоне тяжелой
хронической почечной недостаточности
(сочетание первичного и вторичного ГПТ)



Самая молодая из наших пациентов (18 лет) с паращитовидной аденомой: Са – 2,92 ммоль/л, iCa – 1,38 ммоль/л, ПГ – 174 пг/мл. Успешно прооперирована (август 2012г.).



Консервативное лечение

- ❑ **Ралоксифен** - селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. Механизм действия связан с высокоаффинным связыванием с эстрогеновыми рецепторами и регуляцией экспрессии генов. Уменьшает процесс резорбции костной ткани.
- ❑ **Бисфосфонаты** (алендроновая, клодроновая, золедроновая, ибандроновая, памидроновая кислоты и др.) ингибируют костную резорбцию, подавляя функцию остеокластов и повышая плотность костей скелета.
- ❑ **Цинакальцет (мимпара)** относится к кальцимиметикам. Антипаратиреотическое средство. Снижает концентрацию паратиреотического гормона, повышает чувствительность рецепторов, находящихся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, к внеклеточному Ca^{2+} . FDA одобрила применение препарата только при раке паращитовидной железы, а также при вторичном ГПТ.
- ❑ **Кальцитонин (микальчик)** является антагонистом ПГ и совместно с ним участвует в регуляции обмена кальция в организме. Уменьшает резорбцию костной ткани.

Какие из пациентов с ПГПТ нуждаются в хирургическом лечении?

«Бессимптомные» пациенты, составляющие абсолютное большинство (80%) в странах Запада, в соответствии с рекомендациями Национального Института Здоровья США (2002г.), нуждаются в хирургическом лечении ПГПТ, если отвечают следующим критериям:

Критерий	Уровень
Возраст	<50 лет
Сывороточный кальций (выше верхней границы нормы на...)	0,25 ммоль/л
Суточная экскреция кальция с мочой	>100ммоль
Клиренс креатинина	снижен на 30% от нормы
Минеральная плотность костей	T-score > -2,5SD

Современные знания о многообразных клинических проявлениях ПГПТ привели большинство экспертов к согласию, что **каждый выявленный случай ПГПТ требует хирургического подхода.**

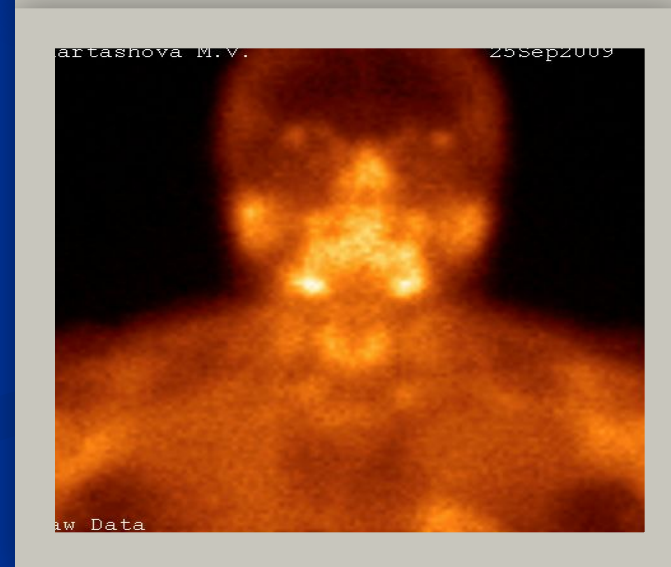
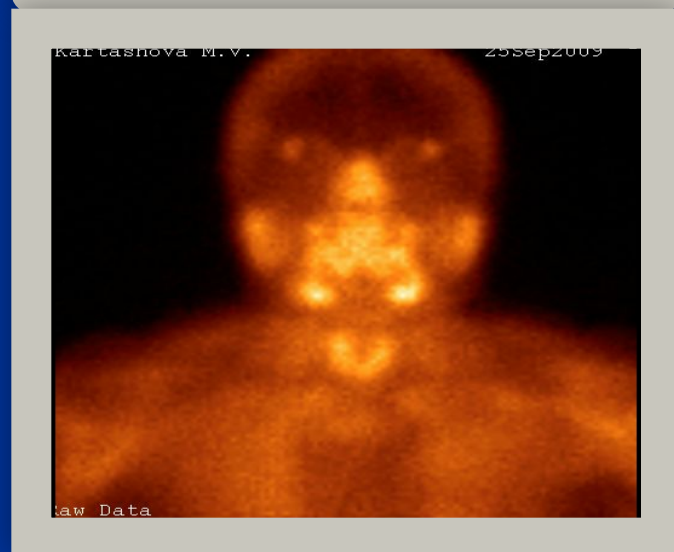
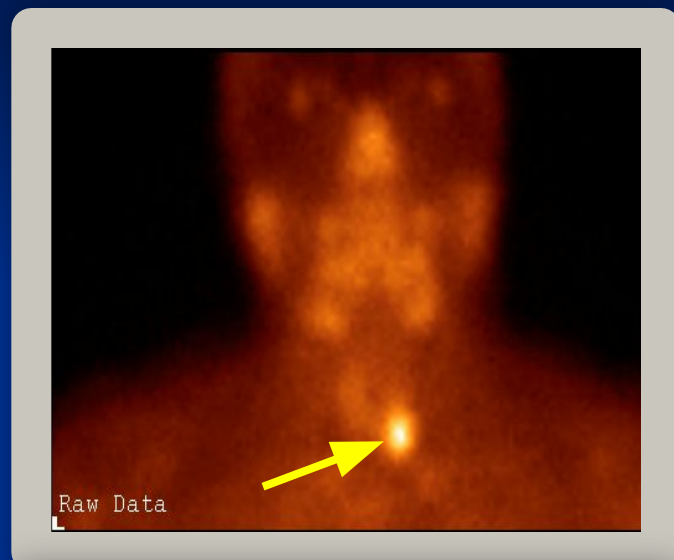
Современный хирургический подход



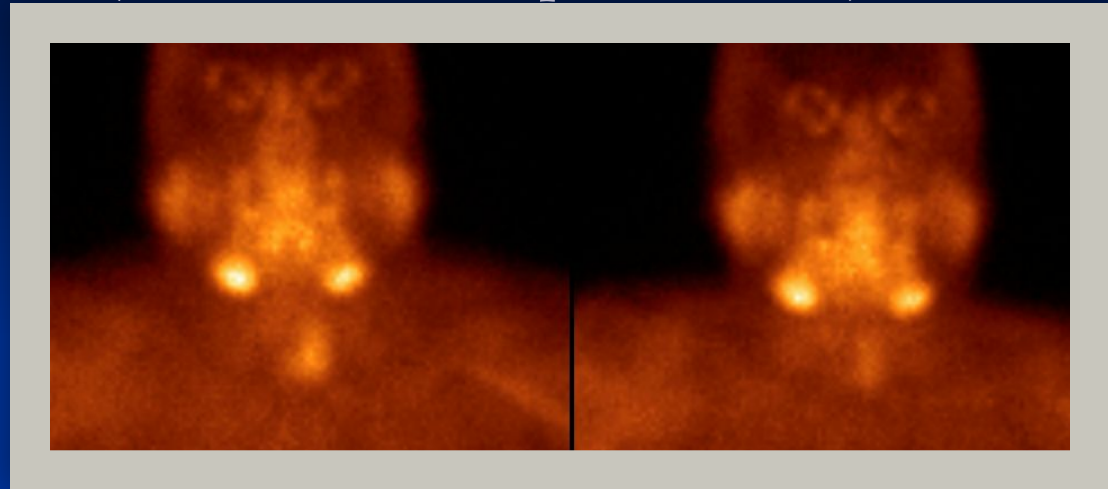
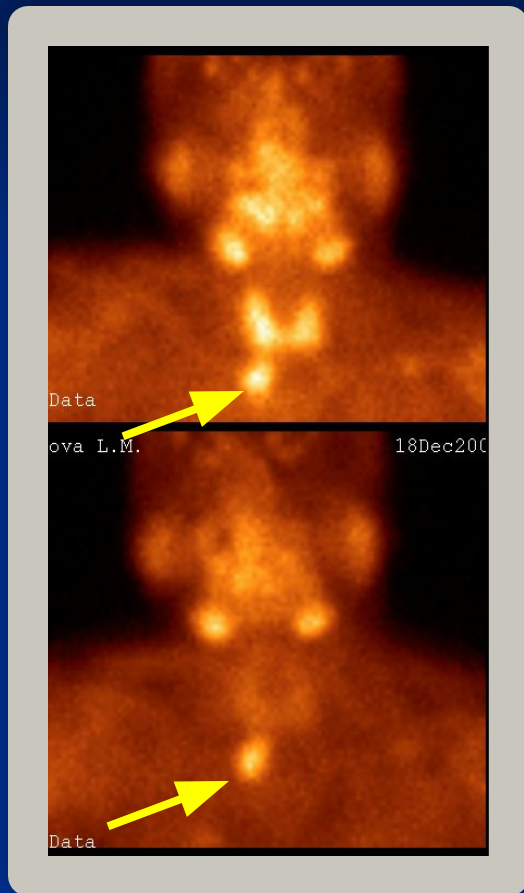
Гамма-зонды

После постановки диагноза ПГПТ и визуализации одной или множественной аденомы с помощью УЗ-исследования и сцинтиграфии при отсутствии противопоказаний предпринимается хирургическое вмешательство. Наиболее популярным сегодня является малоинвазивный доступ (разрез до 2см) с контролем локализации аденомы с помощью гамма-зонда с предварительным, за 15мин. до операции, введением в вену 37МБк $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, который быстро накапливается в аденоме и существенно облегчает ее обнаружение. Операция проводится под местной анестезией и на амбулаторной основе. Важным является интраоперационное определение уровня ПГ, который должен упасть на 50% через 5мин. после удаления аденомы. При гиперплазии производится аутотрансплантация парашитовидной железы.

Хороший результат хирургического удаления аденомы
левой нижней паращитовидной железы (верхний ряд –
февраль, нижний – сентябрь 2009г.)



Хороший результат хирургического удаления аденомы правой нижней паращитовидной железы вместе с правой долей щитовидной (слева – 2009г., справа – 2012г.)



Нередкая последовательность событий:
 паращитовидная аденома с ПГПТ – двусторонний уролитиаз – хроническая почечная недостаточность (у пациентки креатининемия 246мкмоль/л) с задержкой фосфатов и дефицитом витамина D3 – присоединение к ПГПТ вторичного гиперпаратиреоза. Удаление аденомы сохраняет **вторичный гиперпаратиреоз со стойкой гипокальциемией** (у пациентки уровень общего кальция 1,82 – 2,12 ммоль/л), сменившей типичную для ПГПТ **гиперкальциемию.**

Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
Этиология: ХПН или малабсорбция → задержка фосфатов и гипокальциемия → хроническое повышение ПГ	Этиология: ХПН → хроническая гипокальциемия → хроническое повышение ПГ → гиперплазия паращитовидных желез пересадка почки → высокий кальций
Диагноз: Высокий ПГ, низкий или нормальный кальций, высокий фосфор, низкий витамин D3	Диагноз: Высокий ПГ и высокий кальций
Лечение: Препараты кальция с витамином D3, цинакальцет	Лечение: Хирургическое (удаление “3-х и 1/2 железы”, т.е. аутотрансплантация).