



**Андижанский
государственный
медицинский
институт**

**Лекция_10: ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-
КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, ПАРАЩИТОВИДНЫХ
ЖЕЛЕЗ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА**

**Lecture_10: Pathology of phosphorus-calcium
metabolism of the parathyroid glands and bone
metabolism.**

Лектор: Айсачева Мафтунабону

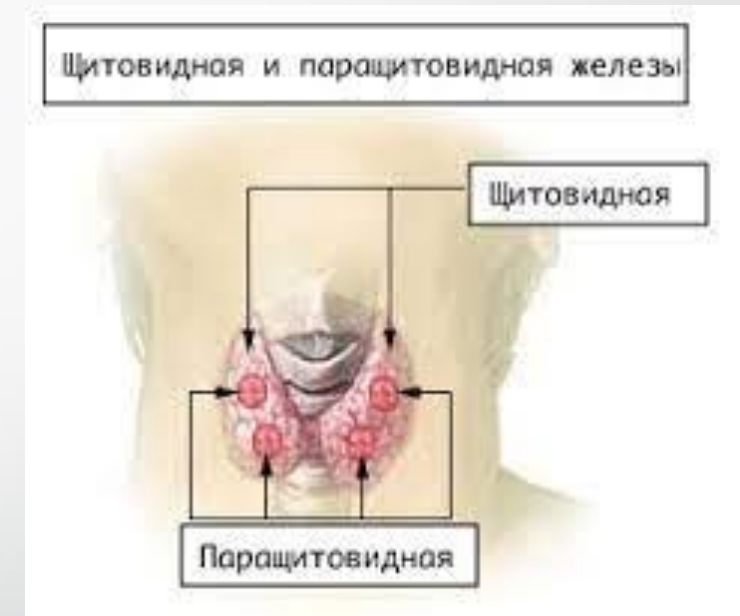
ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Анатомия и физиология паращитовидных желез. Фосфорно-кальциевый обмен
2. Биосинтез и секреция гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен
3. Методы обследования больных с заболеваниями паращитовидных желез и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и остеопенией
4. Заболевания, связанные с нарушением функции паращитовидных желез

Анатомия и физиология

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 могут существенно варьировать, доходя иногда до 12 пар. Дополнительные паращитовидные железы встречаются в ткани щитовидной и вилочковой желез, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии. Кровоснабжение паращитовидных желез осуществляется в основном ветвями щитовидной артерии, из-за чего и возможны повреждения этих желез при операциях на щитовидной железе (рис. 11.1).

Паренхима желез состоит из паратиروцитов, среди которых выделяют главные, окрашивающиеся основными красителями, и оксифильные клетки. Главные паратиروциты — гормонально-активные клетки, которые подразделяются на светлые клетки, преобладающие у детей, плохо прокрашивающиеся большинством красителей (слабо базофильны) и темные клетки, преобладающие у взрослых (окрашиваются основными красителями: кислым и железным гематоксилином). Оксифильные паратиروциты («покоящиеся*»- клетки) появляются в возрасте 10 лет, они гормонально-неактивны.



Основным гормоном паращитовидных желез является паратгормон — полипептид с одной аминокислотной цепью, состоящей из 84 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 9500. Паратгормон принимает участие в поддержании гомеостаза кальция, при снижении уровня которого секреция гормона стимулируется, а при повышении — тормозится. Аналогичное действие на секрецию паратгормона оказывает магний, но в достаточно высоких фармакологических концентрациях. При снижении уровня общего кальция в крови до 1,8—2 ммоль/л скорость секреции паратгормона увеличивается в 5 раз. Секреция паратгормона возрастает под влиянием агонистов α -адренергических и ГТ-гистаминных рецепторов.

При повышенной потребности в кальции усиливается функция паращитовидных желез. Зарегистрирована также пульсирующая секреция гормона, наиболее интенсивная в ночные часы.

Фосфорно-кальциевый обмен

Повышение концентрации ионизированного кальция под действием паратгормона обусловлено в основном двумя эффектами. Во-первых, воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует высвобождению солей кальция из костной ткани, при этом в плазме возрастает уровень как кальция, так и фосфора. Под влиянием паратгормона 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. При избытке паратгормона возникает отрицательный костный баланс (уменьшение плотности костной ткани), что сопровождается избыточным выделением оксипролина.

Во-вторых, воздействуя на почечные канальцы, паратгормон понижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию. Кроме того, косвенно влияние паратгормона на фосфорно-кальциевый обмен связано с его активирующим влиянием на 1 α -гидроксилазу почечных канальцев, в результате чего 25-оксиколекальциферол превращается в активный 1,25-диоксиколекальциферол 1,25-(OH)₂-D₃, кальцитриол

В регуляции обмена кальция важную роль играет также кальцитонин — гормон, вырабатываемый в основном С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин является пептидом, состоящим из 32 аминокислот. Подавляя активность остеокластов, кальцитонин тормозит резорбцию костного матрикса и тем самым вызывает высвобождение кальция и фосфатов. Уровни секреции кальцитонина и паратгормона связаны обратной зависимостью. Основным стимулятором секреции кальцитонина является повышение концентрации ионизированного кальция в крови, ингибитором — снижение уровня кальция. Интересно, что удаление щитовидной железы (с пара-фолликулярными клетками) у человека и животных не приводит к гипер-кальциемии, а введение кальцитонина здоровым лицам не приводит к достоверному снижению уровня кальция в крови. Для кальцитонина существует выраженная межвидовая вариабельность; самый активный из природных кальцитонинов был обнаружен у лосося.

Процесс ремоделирования кости делится на 5 фаз. В здоровом взрослом организме в фазе покоя находится до 80 % трабекулярной и 95 % корти-кальной костной ткани. Фаза активации, возникающая в каждом участке кости с интервалом 2—3 года, включает в себя пролиферацию и активацию предшественников остеокластов в гемопоэтической ткани, поступление и прикрепление мультиядерных остеокластов к поверхности резорбируемого участка. Далее следует фаза резорбции, которая продолжается около 1—3 нед. Этот процесс заключается в расплавлении неорганического костного матрикса кости с последующей деградацией органического, что обеспечивается поступлением в участки резорбции ионов водорода и лизосомных ферментов остеокластов. Переходная фаза длится 1—2 нед, при этом в резорбированной полости появляются остеобласты. Новообразование кости (образование остеоида) начинается с откладывания остеобластами костного матрикса со скоростью 2—3 мкм в день, который через 5—10 дней минерализуется. Процесс костеобразования длится около 3 мес, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4—8 мес. Общее обновление кости составляет приблизительно 4—10 % ежегодно. В среднем пик костной массы формируется к 20 годам, затем наступает период относительного равновесия (плато), а с 35—40 лет начинается возрастная физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3—0,5 % в год.

11.2. Биосинтез и секреция гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен

Паратгормон образуется в околощитовидных железах из предшественника — препаратгормона, состоящего из 115 аминокислотных остатков. В дальнейшем путем отщепления 25 аминокислотных остатков образуется пропаратгормон, который в свою очередь отличается от паратгормона наличием N-концевого гексапептида. Биологическая активность человеческого паратгормона связана с фрагментами 1—29, 1—34 и 53—84 его аминокислотной цепи. В крови гормон циркулирует в трех основных формах: интактный паратгормон с молекулярной массой 9500, биологически активный карбоксильный фрагмент с молекулярной массой 7000—7500, биологически активный фрагмент с молекулярной массой 4000. Образование фрагментов происходит в печени и почках.

Действие паратгормона основано на его влиянии на аденилатциклазу клеток-мишеней при специфическом взаимодействии с мембранными рецепторами и повышении внутриклеточного уровня цАМФ, что приводит к сдвигам в транслокации ионов кальция и фосфора. Поскольку паратгормон активирует аденилатциклазу, то повышенная по сравнению с нормативными показателями экскреция цАМФ после введения паратгормона служит маркером чувствительности к паратгормону.

Как неоднократно указывалось, ключевым регулятором функциональной активности эндокринных желез и тканей, обеспечивающих поддержание фосфорно-кальциевого обмена, является сам ион кальция. Ген, регулирующий образование рецептора к кальцию, локализован на хромосоме 3 в регионе 3q13,3—q21; кроме того, в регуляции фосфорно-кальциевого обмена участвуют гены хромосомы 19 (19p и 19q13). Обнаружение кальцийчувствительных рецепторов на поверхности клеток паращитовидных желез и почек позволило лучше понять воздействие на них кальция. Рецептор относится к семейству G-протеинсодержащих, активирует протеинлипазу и ингибирует аденилатциклазу. В паращитовидной железе он является ключевым медиатором ингибирования секреции паратгормона при повышении концентрации кальция, а также влияет на экспрессию гена паратгормона и пролиферацию гормонально-активной ткани. В почках рецептор ингибирует канальцевую реабсорбцию кальция и магния и, возможно, отвечает за нарушение концентрационной способности почек при гиперкальциемии. Нарушения в структуре генов, кодирующих образование коллагена или рецептора витамина D, объясняют семейную предрасположенность к остеопорозу.

Методы обследования больных с заболеваниями паращитовидных желез и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и остеопенией

Физические методы.

Физикальное обследование больных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена требует особой тщательности. При общем осмотре необходимо обращать внимание на изменение роста и массы тела, состояние и цвет кожных покровов, деформацию скелета, изменение по-ходки. Можно отметить типичные для псевдогипопаратиреоза низкий рост, круглое лицо или же характерные для хондродистрофии пропорции скелета, обратить внимание на типичную для остеомалации или гиперпаратиреоза «утиную походку», но при умеренной выраженности нарушений единственным симптомом, выявляемым при осмотре, может оказаться укорочение пястных костей или фаланг пальцев, типичное для стертых форм псевдогиперпаратиреоза.

Лабораторные методы.

Определение общего и ионизированного кальция в крови, а также фосфора в крови и экскреции кальция и фосфора с мочой натошак по отношению к экскреции креатинина являются базисными исследованиями для оценки фосфорно-кальциевого обмена. О гипер- кальциурии свидетельствует увеличение суточной экскреции кальция (более 250 мг у женщин и 300 мг у мужчин при суточном потреблении около 1000 мг кальция). Информативно также определение содержания кальция и фосфора в утренней порции мочи, поскольку в этом случае на исследование не влияет экзогенное поступление кальция с пищей.

Маркеры костеобразования и костной резорбции

Маркеры костеобразования

Щелочная фосфатаза общая
Щелочная фосфатаза костная
Остеокальцин
Пропептид человеческого коллагена
I типа (P1CP)

Маркеры костной резорбции

Оксипролин (экскреция с мочой)
Коллагеновые перекрестные группы
Пиридинолин (экскреция с мочой)
Деоксипиридинолин
N-концевой телопептид
Тартратрезистентная кислая фосфатаза

При рентгенологическом исследовании

могут быть изучены различные кости скелета в зависимости от предполагаемого диагноза. Так, рентгенограммы трубчатых костей и кистей наиболее часто изучаются при подозрении на гиперпаратиреоз. При этом обнаружение поднадкостничного остеолита и/или характерных кист ранее считалось одним из наиболее достоверных маркеров гиперпаратиреоза. Укорочение пястных костей — важный признак псевдогипопаратиреоза.

Наиболее широко распространенным и общепринятым методом установления диагноза остеопении и остеопороза является визуальная оценка рентгенограмм скелета.

Костная денситометрия

Для ранней диагностики остеопении используются методы костной денситометрии, позволяющие выявить потерю уже 2—5 % массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или лечения. Применяются изотопные методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые методы.

При остеопенических процессах неясного происхождения важную роль в дифференциальной диагностике играет биопсия костной ткани из гребня крыла подвздошной кости. Она позволяет различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани, гистоморфометрические исследования биоптата уточняют тип обмена в костной ткани.

Одним из самых сложных этапов обследования является топическая диагностика паратиромы, которая проводится при наличии веских подозрений на наличие гиперпаратиреоза. В наиболее простых случаях паратиреома или гиперплазия паращитовидных желез могут быть обнаружены уже при УЗИ паращитовидных желез, но чаще требуется сложный поиск с использованием ряда инструментальных методов, тем более что около 10 % аденом находится в нетипичных местах.

Неинвазивные методы включают сканирование с технецием-99, йодом-131 или 123 в комбинации с таллием- 201, а также компьютерное или магнитно-резонансное томографическое исследование. Все эти методы имеют 75 % чувствительность с частотой ложноположительных результатов около 10—30 %. Инвазивные методы включают ангиографию и селективный забор проб крови для определения уровня паратгормона (чувствительность — 90 %).

Классификация заболеваний, обусловленных нарушением секреции паратгормона

1. Первичный гиперпаратиреоз

Патогенетические формы

- Гиперфункционирующая аденома (аденомы)
- Гиперплазия околощитовидных желез
- Множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера)
- Множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла)

Клинические формы

- Костная
- Остеопоротическая
 - Фиброзно-кистозный остеит
- «Педжетоидная*»
- Висцеропатическая
- С преимущественным поражением почек
- С преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта
- С преимущественным поражением нервно-психической сферы
- Смешанная форма

2. Вторичный гиперпаратиреоз

- Почечная патология: хроническая почечная недостаточность, тубулопатия (типа Олбрайта—Фанкони), почечный рахит
- Кишечная патология; синдром мальабсорбции
- Костная патология: остеомалация синильная, пуэрперальная, идиопатическая, болезнь Педжета
- Недостаточность витамина D; заболевания почек, заболевания печени, наследственные ферментопатии (кальций- и фосфопеническая наследуемые формы остеомалации)
- Злокачественные заболевания; миеломная болезнь

3. Третичный гиперпаратиреоз

4. Псевдо гиперпаратиреоз

5. Гормонально-неактивные кистозные и опухолевые образования околощитовидных желез

6. Гипопаратиреоз

- Врожденное недоразвитие или отсутствие околощитовидных желез
- Идиопатический (аутоиммунный)
- Послеоперационный
- Лучевые повреждения
- Повреждение околощитовидных желез при кровоизлиянии, инфаркте
- Инфекционные повреждения

7. Псевдо гипопаратиреоз

- I тип — нечувствительность органов-мишеней к паратгормону, зависящая от аденилатциклазы
- II тип — нечувствительность органов-мишеней к паратгормону, независимая от аденилатциклазы, возможно, аутоиммунного генеза

8. Псевдопсевдогипопаратиреоз

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратгормона, с учетом патогенетического принципа гиперпаратиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный.

Самостоятельным заболеванием является первичный гиперпаратиреоз, а вторичный и третичный — синдромами, осложняющими течение других заболеваний (почечная недостаточность, мальабсорбция и пр.).

Первичный гиперпаратиреоз — первичное заболевание паращитовидных желез, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона с развитием синдрома гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии различного генеза. При третичном гиперпаратиреозе происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными паращитовидными железами или формирование аденомы паращитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе.

• Классификация гиперпаратиреоза

7. Первичный гиперпаратиреоз

- Солитарная аденома (80 %), множественные аденомы (5 %)
- Гиперплазия паращитовидных желез (15%)
- Карцинома паращитовидных желез (<5 %)
- Первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типов (МЭН-1 и МЭН-2)

II. Вторичный гиперпаратиреоз

o Почечный вторичный гиперпаратиреоз

- Вторичный гиперпаратиреоз при нормальной почечной функции: — синдром мальабсорбции с нарушением всасывания кальция — патология печени (редко): цирроз (нарушение превращения хо- лекальциферола в 25-ОН-Оз), холестааз (нарушение резорбции холекальциферола)
- Дефицит витамина D (недостаточная солнечная экспозиция)

III. Третичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз

Этиология.

Чаще всего причиной гиперпаратиреоза является солитарная аденома паращитовидной железы (паратирома), значительно реже — аденомы множественные (5 %), еще реже (<5 %) — рак паращитовидной железы. Первичная гиперплазия всех паращитовидных желез встречается примерно у 15 % больных.

Патогенез

Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез кальцитриола [1,25-(ОН)₂-D₃], который способствует всасыванию избытка Ca²⁺ в кишечнике. В далеко зашедших стадиях процесса гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз в свою очередь ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериолосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия наряду с повышением артериального давления создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

Клиническая картина.

Клинические проявления гиперпаратиреоза разнообразны. В настоящее время более чем в 50 % случаев диагноз ПГП устанавливают при случайном обнаружении гиперкальциемии. Симп-томатика ПГП складывается из почечного, костного, нейромышечного и гастроинтестинального синдромов. В соответствии с этим выделяют кост-ную, висцеропатическую, нервно-психическую и смешанную формы ги-перпаратиреоза. Тяжелым осложнением ПГП является гиперкальциемичес- кий криз

Почечная симптоматика клинически выражена в 40—50 % случаев. Жажда и полиурия со снижением удельного веса мочи относятся к числу наиболее ранних симптомов гиперпаратиреоза и могут ошибочно расцениваться врачами как проявления несахарного диабета. Рефрактерный к АДГ инсипидарный синдром (полиурия, полидипсия, гипоизостенурия) обусловлен нарушениями почечной реабсорбции воды в связи с нечувствительностью почечных канальцев к АДГ из-за массивной гиперкальциурии. Нефролитиаз, часто сопровождающийся пиелонефритом, встречается у 25 % больных с гиперпаратиреозом. Значительно реже встречается, но тяжело протекает нефрокальциноз, приводящий к прогрессирующей почечной недостаточности. Первичный гиперпаратиреоз имеется примерно у 2—5 % всех пациентов с мочекаменной болезнью.

К кардиоваскулярным проявлениям гиперпаратиреоза относят артериальную гипертензию и аритмии. Гипертрофия левого желудочка, выявляемая даже в группе лиц с минимальными проявлениями гиперпаратиреоза, служит одним из факторов повышенной смертности при этом заболевании.

Психоневрологические расстройства могут долгое время быть единственными проявлениями болезни; спектр их колеблется от депрессии до деменции. Разрушения позвоночника и возникающие корешковые расстройства приводят к появлению симптомов натяжения, параличам мышц тазового пояса, нижних конечностей, парестезиям. Психическое возбуждение типично для гиперпаратиреоидного (гиперкальциемического) криза.

Гиперкальциемический криз в настоящее время встречается редко — менее чем у 5 % больных с ПГП. Криз развивается при уровне кальция в плазме около 4 ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, назначением тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D. Назначение последних базируется на ошибочной врачебной гипотезе о наличии остеопороза без уточнения его специфического генеза.

Клинически гиперкальциемический криз характеризуется присоединением к симптоматике гиперпаратиреоза проявлений поражения центральной нервной системы (сонливость, ступор, кома, психоз) вслед за нарастающей симптоматикой поражения желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота, запор, боли в эпигастрии, жажда). Быстро развиваются резкая слабость, обезвоживание, анурия, коматозное состояние, которое трудно дифференцировать от комы другого генеза. Тяжелейшим неврологическим осложнением является миопатия с вовлечением не только проксимальных отделов туловища, но и межреберных мышц и диафрагмы, требующая перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Типична лихорадка до 38—39 °С.

Диагностика ПГП базируется на данных клинического, лабораторного и инструментального исследований. При лабораторном исследовании гиперкальциемия определяется в 90 % случаев ПГП. В 70 % случаев она сочетается с гипофосфатемией. Кроме того, определяются гиперкальциурия и гиперфосфатурия, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме и экскреции с мочой гидроксипролина и цАМФ. Для ПГП характерна не только усиленная костная резорбция, но и повышенное костеобразование, т.е. высокий уровень костного обмена, чему соответствует высокое содержание остеокальцина, который является маркером остеобластической функции. "5

Диагноз ПГП подтверждается высоким уровнем интактного паратгормона в плазме, который удается выявить в 90 % случаев ПГП.

Рентгенологическим маркером ПГП является обнаружение остеопороза, при этом характерны резкое истончение кортикального слоя костей, появление деформаций, кист, вздутий, выпячиваний. Характерны явления субпериостальной резорбции: поднадкостничного рассасывания кости, особенно заметные в кистях. Рентгенологические изменения можно условно разделить на 3 типа:

- 1) остеопоротический (генерализованный остеопороз);**
- 2) классический (*osteodystrophia fibrosa cystica generalisata*), при котором на фоне остеопороза выявляются кисты, деформации, субпериостальная резорбция, фиброзно-кистозный остеит;**
- 3) педжетовидный, при котором компактный слой не истончен, а наоборот, неравномерно утолщен, а в костях черепа выявляется «ватный рисунок».**

При дифференциальной диагностике исключают состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией, а также другие метаболические остеопатии.

Злокачественные опухоли являются наиболее частой (60 %) причиной развития синдрома гиперкальциемии. Как правило, речь идет о раке легкого, молочной железы, миеломной болезни. Гиперкальциемия может иметь остеолитический генез при распространенном костном метастазировании и быть пара неопластической за счет опухолевой продукции пептида, родственного паратгормону, уровень которого повышен в 90 % случаев опухолевой гиперкальциемии. При миеломной болезни он не определяется. В последнем случае обнаруживают увеличение СОЭ, белок Бенс-Джонса в моче, М-градиент при электрофорезе сыворотки, а также отсутствие повышения уровня паратгормона.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, почечная недостаточность также входят в круг дифференциально-диагностических проблем. Ключевыми в данной ситуации являются анамнез и наличие явных костных признаков ПГП, а также уровень кальция, который при вторичном и третичном гиперпаратиреозе нормальный. Медикаментозная гиперкальциемия развивается при передозировке витаминов D и A, лечении тамоксифеном, тиазидными диуретиками.

Болезнь Педжета (деформирующий остеоит) необходимо дифференцировать от «педжетоидной» формы гиперпаратиреоза, что позволяет сделать нормальный уровень кальция, фосфора и паратгормона при болезни Педжета.

Стертые формы ПГП необходимо дифференцировать от доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии, возникающей вследствие мутации в гене, кодирующем образование кальцийчувствительных рецепторов. В последнем случае уровень паратгормона нормальный, нет изменений в структуре костей и соматических признаков гиперпаратиреоза.

В последние годы все чаще регистрируются субклинические (мягкие) формы ПГП, единственным проявлением которого являются такие мало специфичные симптомы, как депрессия, слабость, расстройства сна и памяти. Субклинический ПГП встречается все чаще, в основном в пожилом возрасте, и является крайне сложным для своевременной диагностики состоянием.

Вторичный и третичный гиперпаратиреоз

Этиология. Как следует из классификации, основными причинами вторичного гиперпаратиреоза (ВГП) являются почечная недостаточность и болезни системы пищеварения. В соответствии с этим выделяют почечный и интестинальный вторичный гиперпаратиреоз. В связи с широким использованием гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных с ХПН вторичный гиперпаратиреоз стал встречаться значительно чаще.

Патогенез. К моменту перевода пациентов на гемодиализ гистологические изменения той или иной степени в костной ткани имеются у 90 % пациентов. Развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГП) при хронической почечной недостаточности (ХПН) в первую очередь связано с нарушением образования в почках активного витамина D₃ [1,25-(OH)₂-D₃]. Прогрессирующее увеличение плазменного уровня неорганического фосфора начинается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин и менее. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона паращитовидными железами. Почечная остеопатия представляет собой комбинацию остеомалации, развивающейся при дефиците 1,25-(OH)₂-D₃, и повышенной костной резорбции в результате гиперпродукции паратгормона.

В основе патогенеза интестинальной формы ВГП лежит мальабсорбция кальция и витамина D, которая приводит к гиперстимуляции паращитовидных желез. У больных после гастрэктомии остеопатии встречаются примерно в 30 % случаев.

Клиническая картина

В клинической картине вторичного и третичного гиперпаратиреоза, как правило, доминируют симптомы основного заболевания, чаще всего ХПН. Специфическими симптомами являются боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии. Могут возникать спонтанные переломы и деформация скелета. Об-разование внекостных кальцинатов имеет различные клинические проявления. При кальцификации артерий могут развиваться ишемические изменения. На руках и ногах могут быть выявлены периартикулярные кальцинаты. Кальцификация конъюнктивы и роговицы в сочетании с рецидивирующим конъюнктивитом обозначается как синдром «красного глаза».

Диагностика

Дифференциальная диагностика и интерпретация данных лабораторных исследований, как правило, затруднений не представляет, поскольку на момент манифестации ВГП уже имеется развернутая картина длительно существующей почечной недостаточности. При ХПН почечную остеодистрофию дифференцируют от диализного амилоидоза (отложение β_2 -микроглобулинового амилоида в костях и суставах), при котором имеется повышение уровня β_2 -микроглобулина в плазме, а также от алюминиевой остеопатии.

При лабораторных исследованиях выявляются гиперфосфатемия, нормальное или несколько сниженное содержание кальция в плазме крови, высокий уровень щелочной фосфатазы, низкий уровень 1,25-(ОН)₂-D₃. Наиболее чувствительным маркером ВГП, в частности, начинающейся почечной остеопатии является повышение уровня интактного паратгормона в плазме крови.

Типичными рентгенологическими признаками ВГП являются субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти (acroosteolysis), а также локтевых и тазобедренных суставов

Лечение и профилактика. При хронической почечной недостаточности профилактика остеопатии показана при повышении уровня неорганического фосфора в плазме более 1,5 ммоль/л. При этом назначают кальцийсодержащие препараты, связывающие фосфаты (кальция глюконат, лактат, цитрат), а также фосфатсвязывающие препараты алюминия. Кроме того, назначают препараты 1,25(ОН)₂D₃ (рокальтрол) под контролем экскреции кальция с мочой, которая не должна превышать 300 мг в сутки. При третичном гиперпаратиреозе, когда формируется автономная аденома, в ряде случаев показано оперативное лечение.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — заболевание, связанное с дефицитом паратгормона в результате выпадения или недостаточной функции паращитовидных желез, проявляющееся синдромом гипокальциемии. Гипопаратиреоз различного генеза встречается у 0,2—0,3 % населения.

Этиология. Наиболее частой формой является послеоперационный гипопаратиреоз. При этом он развивается не столько в результате полного удаления желез, сколько за счет нарушения их кровоснабжения в связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства. У квалифицированных хирургов, оперирующих на щитовидной железе, число случаев развития послеоперационного гипопаратиреоза не должно превышать 2 %, а при повторных операциях ~ 5—10 %.

Спорадические формы идиопатического гипопаратиреоза встречаются, как правило, у молодых людей. Следует помнить, что идиопатическим гипопаратиреозом, как правило, манифестирует аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (кандидополиэндокринный синдром). Последний представлен триадой Уайтекера: гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, первичный гипокортицизм (см. главу 12). Первые два компонента триады, как правило, манифестируют у детей до 10—12 лет. Позднее присоединяется гипокортицизм, а также ряд других аутоиммунных эндокринных (сахарный диабет I типа, первичный гипогонадизм) и неэндокринных заболеваний (аутоиммунный гепатит, мальабсорбция).

Патогенез.

Недостаток паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия паратгормона на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах, что отчасти связано с уменьшением синтеза в почках $1,25(\text{ОН})\text{Д}_3$, продукция которого контролируется паратгормоном. Таким образом, отличительной особенностью гипокальциемии при гипопаратиреозе является ее сочетание с гиперфосфатемией. При других заболеваниях, протекающих с гипокальциемией (дефицит или резистентность к витамину D), развивается вторичный гиперпаратиреоз и, таким образом, гипофосфатемия. Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран и, таким образом, к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

Клиническая картина

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, которые приводят к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, повышенной судорожной активности.

Различают латентную и манифестную формы гипопаратиреоза. Латентный гипопаратиреоз протекает без видимых внешних симптомов и клинически проявляется лишь при действии провоцирующих факторов или выявляется при специальном исследовании. С одной стороны, послеоперационный гипопаратиреоз может манифестировать или быть случайно обнаружен спустя 10—15 лет после операции на щитовидной железе. С другой стороны, при остром развитии гипокальциемии, например после экстирпации щитовидной железы, симптоматика развивается уже через несколько дней после операции.

Классическими симптомами гипопаратиреоза являются тетанические судороги скелетной мускулатуры в сочетании с парестезиями и различными вегетативными расстройствами, а также трофические нарушения.

Эквивалентами тетанических судорог могут быть эпилептические припадки. В связи с этим пациентам нередко ошибочно устанавливается диагноз эпилепсии.

Судорожные сокращения скелетной мускулатуры (гипокальциемическая тетания) при идиопатической форме встречаются в 75 % случаев, а при послеоперационной — в 40 %. Парестезии и фибриллярные подергивания переходят в болезненные тонические судороги, протекающие при сохраненном сознании, симметрично вовлекающие сгибатели конечностей, лицевые мышцы («рука акушера», «конская стопа», «рыбий рот»), реже разгибатели спины (опистотонус). Симптомы Хвостека (сокращение мимической мускулатуры при постукивании в месте выхода (n. facialis) и Труссо (появление «руки акушера» через 2—3 мин после сдавления плеча манжеткой тонометра) являются классическими и часто встречающимися, но не специфичными симптомами гипопаратиреоза (рис. 11.10). Спазмы гладкой мускулатуры проявляются ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, поносом, запором. Из вегетативных проявлений для гипопаратиреоза характерны жар, озноб, сердцебиения, боли в области сердца.

Клинические симптомы гипопаратиреоза

Судорожные сокращения различных мышечных групп	Скелетных Желудочно-кишечного тракта Дыхательных	Фибриллярные подергивания, тонические судороги; парестезии Дисфагия, рвота, понос или запор Ларинго- и бронхоспазм
Вегетативные нарушения Трофические нарушения Изменения психики	Жар, озноб, головокружение, нистагм Катаракта, дефекты эмали зу роста волос, раннее поседение Неврозы, снижение памяти, эпилептиформные приступы	боли в области сердца, сердцебиения, ломкость ногтей, нарушение бессонница, депрессия, психозы,

Специфические изменения ЭКГ при гипокальциемии отсутствуют; как правило, определяется удлинение интервалов Q—T.

У больных с гипопаратиреозом при офтальмологическом осмотре может быть выявлена катаракта, а при магнитно-резонансной томографии головы — кальцификация базальных ганглиев. Сама по себе кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара) является частой (1—2 %) случайной находкой при компьютерной и магнитно-резонансной томографии у пожилых пациентов. Кальцификация базальных ганглиев нередко клинически манифестирует экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом.



Рис. 11.10. Симптом Труссо при гипопаратиреозе.

Другими трофическими нарушениями, часто встречающимися при гипопаратиреозе, являются нарушение роста волос и ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, остеосклероз.

Диагностика. Принципиальное диагностическое значение имеет указание в анамнезе на оперативные вмешательства на щитовидной железе.

Лабораторная диагностика базируется на выявлении гипокальциемии и гиперфосфатемии, которые при нормальном уровне креатинина и альбумина делают диагноз гипопаратиреоза весьма вероятным. Кроме того, при гипопаратиреозе выявляются гипомагниемия, гиперкальциурия, снижение экскреции с мочой фосфора и цАМФ, уменьшение плазменного уровня интактного паратормона. В ответ на введение пациенту паратормона при гипопаратиреозе экскреция фосфата с мочой десятикратно увеличивается (проба Элсворта—Ховарда).

Гипопаратиреоз дифференцируют от других заболеваний, протекающих с судорожным синдромом, а также от большой группы состояний и заболеваний, сопровождающихся гипокальциемией.

У всех доношенных новорожденных при развитии гипокальциемии необходимо исследовать уровень кальция в плазме крови у матери для исключения у нее субклинического гиперпаратиреоза. В этом случае гиперкальциемия у матери может приводить к подавлению функции паращитовидных желез у плода.

У пациентов, перенесших операцию на щитовидной железе, необходимо дифференцировать стойкий и преходящий гипопаратиреоз. Причиной преходящего гипопаратиреоза, продолжительность которого, как правило, не превышает 4 нед, вероятно, являются обратимые нарушения кровоснабжения паращитовидных желез, а также высвобождение в кровь избытка кальцитонина. Как при стойком, так и при преходящем послеоперационном гипопаратиреозе развивается гипокальциемия в сочетании с судорожным синдромом уже на первые-вторые сутки после операции. Если после операции гипокальциемия в сочетании с отсутствием адекватного подъема уровня паратгормона сохраняется более 4—12 нед, можно говорить о развитии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. До этого срока пациентам рекомендуется назначать монотерапию препаратами кальция и лишь при подтверждении стойкого гипопаратиреоза добавлять препараты витамина D.

Тяжелая гипокальциемия может развиваться при остром и обширном распаде больших клеточных масс. Типичными клиническими ситуациями, при которых это наблюдается, являются острый панкреонекроз, распад опухоли при успешной цитостатической терапии злокачественных опухолей, тяжелый рабдомиолиз после травм, тяжелых судорожных припадков, интоксикаций. В данном случае, помимо тяжелой гипокальциемии, определяются гипофосфатемия, высокий уровень внутриклеточных ферментов (лактатдегидрогеназа, креатинин киназа и пр.) и мочевой кислоты, отмечается выраженный ацидоз. W

Многие симптомы гипопаратиреоза могут встречаться при так называемой гипервентиляционной тетании. В связи с этим при первичной постановке диагноза идиопатического гипопаратиреоза целесообразно исследовать газовый состав крови.

Клинический пример

Больной В., 30 лет, 2 года назад перенес экстирпацию щитовидной железы по поводу папиллярного рака. После операции получал L-тироксин в дозе 150 мкг в день. В послеоперационном периоде отмечались судороги в руках и ногах, ощущение «ползания мурашек». Был назначен кальция карбонат в дозе 1,5 г в сутки, а в дальнейшем добавлен тахистин (10 капель ежедневно). На протяжении полутора лет сохранялись работоспособность и нормальное самочувствие. После попытки отмены карбоната кальция и тахистина состояние постепенно ухудшалось: участились судороги в конечностях, появились спастические боли в животе и ощущение сдавливания в грудной клетке, купировавшиеся внутривенным введением препаратов кальция. Постепенно присоединились снижение памяти, зрения.

При лабораторном исследовании выявлены гипокальциемия (общий кальций 1,92 ммоль/л, ионизированный кальций 0,78 ммоль/л), гиперфосфатемия (2,06 ммоль/л), гипокальциурия, удлинение интервала **Q—T** на ЭКГ. Обнаружена начальная катаракта обоих глаз. Уровень тиреотропного гормона 0,01 мМЕ/л.

Таким образом, у больного, подвергшегося радикальной операции по поводу папиллярного рака, правильно проводилось лечение первичного гипотиреоза: доза тироксина была супрессивной, в связи с основным заболеванием, но не проводилось необходимой коррекции возникшего послеоперационного гипопаратиреоза. Был назначен препарат «Альфа-Пз-Тева» в сочетании с карбонатом кальция ежедневно. Через 10 дней нормализовались уровни кальция и фосфора, прекратились судороги.

Лечение

Лечение гипопаратиреоза подразделяется на купирование тетанического гипокальциемического криза и поддерживающую терапию. Для купирования тетанического криза используется внутривенное введение 10—20 мл 10 % раствора глюконата кальция, в 10 мл которого содержится 90 мг элементарного кальция. Глюконат кальция рекомендуется вводить медленно, со скоростью не более 2 мл/мин. При повышении уровня кальция в плазме крови до 2 ммоль/л и более симптоматика, как правило, купируется. С особой осторожностью препараты кальция вводятся пациентам, получающим сердечные гликозиды; в этом случае внутривенное введение не рекомендуется.

Для хронической поддерживающей терапии гипопаратиреоза используются препараты кальция и витамина D. Вначале необходимо предпринять попытку назначения монотерапии препаратами кальция. У многих пациентов таким образом удается достичь удовлетворительной компенсации заболевания, при этом не возникает проблем с возможными осложнениями терапии препаратами витамина D.

Из препаратов солей кальция возможно назначение глюконата, цитрата, лактата, хлорида и карбоната. При определении дозы препарата принципиальное значение имеет содержание элементарного кальция в той или иной соли. Так, 1 г элементарного кальция содержится в 2,5 г карбоната кальция, в 5 г цитрата кальция, 4 г хлорида кальция и 1 г глюконата кальция. Обычная поддерживающая доза составляет 1,0—1,5 г элементарного кальция в сутки. При невозможности компенсации заболевания препаратами кальция дополнительно назначают препараты витамина D: дигидротахистерол (АТ-10, тахистин) 0,5—2 мг в день (12—40 капель); холекальциферол (вигантол, кальцинова) 25 000—75 000 МЕ (40 000 МЕ = 1 мг); 1 α -ОН-D₃ (альфа-Di-Тева, оксидевит, ванальфа, альфа-кальцидиол) 2—4 мкг в день; 1,25(ОН)₂П₃ (рокальтрол) 1—3 мкг в день.


Контрольными параметрами при лечении гипопаратиреоза являются уровень кальция в плазме крови и уровень его экскреции с мочой.

Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (врожденная остеодистрофия Олбрайта) — редкий наследственный синдром, характеризующийся тканевой резистентностью к паратгормону, гипокальциемией, увеличением функции паращитовидных желез, низкорослостью и скелетными аномалиями (укорочение пястных и плюсневых костей).

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) явился первым эндокринным заболеванием, на примере которого была доказана возможность существования феномена нарушения тканевой чувствительности к гормону (эндогенному и экзогенно вводимому) при неизменном механизме его секреции и нормальном плазменном уровне.

Патогенетически выделяют ПГПТ 1-го (1a, 1b, 1c) и 2-го типов. Тип наследования псевдо гипопаратиреоза остается неясным. У лиц с остеодистрофией Олбрайта имеется деления концевой части длинного плеча 2-й хромосомы. Соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.



При ПГПТ типа 1a обнаружено 50 % снижение активности Gs-субъединицы аденилатциклазно-рецепторных комплексов паратгормона. Этот дефект характерен не только для почечных рецепторов паратгормона, но и для рецепторов других гормонов, что объясняет сочетание ПГПТ 1-го типа с резистентностью к другим белковым гормонам (нефрогенный несахарный диабет, гипогликемический синдром). Для ПГПТ типа 1a характерны фенотипические признаки, обозначаемые как остеодистрофия Олбрайта: лунообразное лицо, низкорослость, ожирение, укорочение IV и V плюсневых и пястных костей, гетеротопные подкожные кальцинаты и экзостозы. Часто отмечается умственная отсталость.

При ПГПТ типа 1b определяется нормальная активность Gs-субъединицы. Развитие ПГПТ связано с дефектом самого рецептора паратгормона. При ПГПТ типа 1c также определяется нормальная активность Gs-субъединицы, а дефект, наиболее вероятно, локализован на уровне каталитической субъединицы аденилатциклазы.

При ПГПТ 2-го типа комплекс рецептор паратгормона — аденилатциклаза функционирует нормально, но обнаруживается нарушение цАМФ-зависимого клеточного ответа на введение паратгормона. При экзогенном введении паратгормона обнаруживается адекватное повышение экскреции с мочой цАМФ, однако при этом отсутствует увеличение экскреции фосфата.

Псевдопсевдогипопаратиреоз

(ППГПТ) является фенкопией псевдогипопаратиреоза без его биохимических маркеров. У больных имеются типичные изменения фенотипа (остеодистрофия Олбрайта), характерные для ПГПТ 1а, несмотря на нормальный уровень кальция в крови и нормальный ответ цАМФ на введение паратгормона (ПГ). Некоторые больные с ПГПТ являются ближайшими родственниками больных с ПГПТ 1а. У многих пациентов, которым первоначально ставили диагноз ППГПТ, в дальнейшем развивалась легкая гипокальциемия, что позволило рассматривать ППГПТ как вариант ПГПТ типа 1а (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Типы псевдогипопаратиреоза

Синдром	Экскреция цАМФ в ответ на введение ПГ	Экскреция фосфата в ответ на введение ПГ	Резистентность к другим гормонам	Остеодистрофия Олбрайта	Патогенез
ПГПТ 1а			+ ■ 1	+	Дефект Gs-субъединицы
ППГПТ	Норма	Норма			Дефект Gs-субъединицы (?)
ПГПТ 1b			+ 1	— •	Дефект рецептора ПГ
ПГПТ 1с	4	Г		+	Нормальная функция Gs-субъединицы
ПГПТ 2	Норма	г		—	Дефект цАМФ-зависимого ответа на ПГ

Клинический пример

Больной Л., 24 лет, предъявляет жалобы на судороги, преимущественно левой половины тела, лица, заторможенность, утомляемость, скованность в движениях, снижение зрения. Считает себя больным с 14 лет, когда впервые отметил подергивания пальцев левой руки. Был установлен диагноз «судорожный синдром» и назначено лечение глюфералом без существенного эффекта. С 25-летнего возраста отмечает резкое снижение зрения на правый глаз, выявлена катаракта. Объективно: рост 158 см, масса тела — 50 кг. Лицо округлое, непропорциональное телосложение: крупная голова, относительно короткие конечности, укорочение IV пальца на обеих руках. Симптомы Хвостека и Труссо положительные. Лабораторные исследования: содержание кальция 1,77 ммоль/л (снижено), фосфора 1,12 ммоль/л (норма), паратгормона 21 пмоль/л (норма), Набоковой краниограмме равномерное утолщение костей свода черепа, турецкое седло без особенностей. При компьютерной томографии выявлена кальцификация базальных ганглиев. Назначено лечение препаратом «Альфа-Оз-Тева» в дозе 2 мкг в сутки в сочетании с 1,0 г карбоната кальция с хорошим эффектом. В основе диагностики ПГПТ лежат выявление положительного семейного анамнеза и обнаружение пороков развития, характерных для ПГПТ типа 1а в сочетании с биохимическими признаками гипопаратиреоза (гипокальциемия, гиперфосфатемия). При всех типах ПГПТ, кроме 1а и 1с, характерные фенотипические изменения (остеодистрофия Олбрайта) отсутствуют. В большинстве случаев у пациентов с ПГПТ определяется повышенный уровень интактного паратгормона, что позволяет дифференцировать ПГПТ от гипопаратиреоза. Дифференцировать типы ПГПТ помогает проба с паратгормоном и определением экскреции цАМФ и фосфата. Лечение всех видов псевдогипопаратиреоза подразумевает назначение препаратов витамина D в сочетании с препаратами кальция. эффектом.

Остеопороз

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Это определение в настоящее время является общепринятым, хотя с клинических позиций очевидно, что остеопороз в большинстве случаев вторичен по отношению к тому или иному заболеванию и, строго говоря, является синдромом.

Наряду с термином «остеопороз» при оценке заболеваний скелета используется термин «остеопения», имеющий двойной смысл. Во-первых, он используется для обозначения понятия «снижение минеральной плотности кости» и, во-вторых, при инструментальной оценке плотности кости в диапазоне критерия «Т» от -1 до $-2,5$.

Согласно данным ВОЗ, остеопороз как причина инвалидизации и смертности больных от переломов костей занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Это обусловлено широкой распространенностью остеопороза, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения.

Остеопороз — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета, частота которого повышается с возрастом. Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75—80 лет имеют остеопороз, последствия которого: переломы тел позвонков и трубчатых костей — обуславливают значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста. Около 20 % больных с переломами шейки бедра умирают в течение 6 мес после перелома, а из оставшихся 50 % становятся инвалидами. Затраты здравоохранения США на лечение остеопоротических переломов составляют 7—10 млрд долларов в год при населении 250 млн человек. В Великобритании стоимость лечения остеопороза и его осложнений — 614 млн фунтов в год при населении 50 млн человек.

Частота переломов бедра является одним из показателей распространенности остеопороза и значительно колеблется в разных странах: наиболее низкая в Южной Африке (6 на 1 000 000), наиболее высокая — в Скандинавских странах (Швеция — 1391 на 100 000 населения старше 50 лет). Распространенность переломов бедра в европейских странах уменьшается с севера на юг и с запада на восток. В России среди населения двух городов (Ярославль и Электросталь) частота переломов бедренной кости составила 61 на 100 000.

Факторы риска развития остеопороза

Заболевания эндокринной системы Курение

Злоупотребление алкоголем

Злоупотребление кофеином

Непереносимость молочных продуктов

Длительное употребление лекарственных средств

Глюкокортикоиды

Тиреоидные гормоны

Антикоагулянты (гепарин)

Антиконвульсанты

Препараты лития

Метотрексат

ЦиклоспоринА

Препараты тетрациклина

Диуретики (фуросемид)

Препараты фенотиазина

Антациды, содержащие алюминий

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Этническая принадлежность (белая и азиатская расы)

Семейная агрегация

Пожилой возраст

Женский пол

Низкая масса тела

Достижение низкого пика костной массы

Отсутствие генерализованного остеоартроза

Сидячий образ жизни

Избыточная физическая нагрузка

Низкое потребление кальция Избыточное потребление мяса

| Дефицит витамина D Ранняя менопауза

] Позднее начало менструаций

5 Женский пол

Периоды аменореи до менопаузы Бесплодие

Этиология и патогенез. Из приведенной на схеме 11.2 классификации остеопороза явно видно, что большинство форм остеопороза скорее должны рассматриваться как симптоматические при целом ряде заболеваний. В МК.Б-10 различаются остеопороз с патологическими переломами костей и без патологических переломов. По морфологическим признакам выделяют трабекулярный, кортикальный и смешанный остеопороз, по метаболической активности — остеопороз с высоким костным обменом, с низким уровнем метаболизма костной ткани и с нормальными показателями костного метаболизма.

Скорость потери костного вещества зависит от многих факторов. При любом патофизиологическом механизме масса костной ткани будет уменьшаться, достигая некоторого порогового значения, после которого наступает стадия переломов.

При остеопорозе с высоким костным обменом высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а при остеопорозе с низким костным обменом скорость резорбции кости нормальная или снижена, а темп костеобразования замедлен. И та, и другая формы могут проявляться как различные стадии остеопоротического процесса у одного больного.

В патогенезе **постменопаузального остеопороза** пусковым фактором является эстрогенная недостаточность, резко ускоряющая потери костной^А массы. Доказано наличие эстрогенных рецепторов на остеобластах, а дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего и дифференцировку, и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости. Недостаток эстрогенов способствует снижению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона, а также вторично обусловленному дефициту витамина D и снижению абсорбции кальция в кишечнике. Вероятность развития постменопаузального остеопороза возрастает при наличии дополнительных факторов риска, приведенных в таблице.

В патогенезе **сенильного остеопороза** наряду с дефицитом половых стероидов и кальцитонина большое значение придают отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Нарушение обмена витамина D объясняют как уменьшением инсоляции вследствие снижения пребывания на улице, так и нарушением образования активных форм из-за дефицита половых гормонов.

Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примером резкого преобладания резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза и нарушения метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении тиреотоксикоза.

Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизм развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде сходен с таковым при постменопаузе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению костеобразования и развитию остеопороза с низким костным обменом. Клиническая картина. Наиболее характерными переломами при остеопорозе являются переломы проксимальных отделов бедра, тел позвонков и дистальных отделов костей предплечья, хотя могут встречаться переломы любой локализации. Частота переломов костей в старших возрастных группах значительно больше у женщин. Более половины всех переломов костей среди взрослых может быть связано с остеопорозом.

Переломы тел позвонков являются одним из классических признаков остеопороза, а их последствия в виде болей в спине, нарушения функции и деформаций позвоночника определяют степень нетрудоспособности и важность этой проблемы для здравоохранения. Распространенность этих переломов в России составила 11,8 %.

Почти в 50 % случаев остеопороз протекает бессимптомно или мало-симптомно и выявляется лишь при наличии переломов костей. Для постменопаузального, стероидного и гипогонадального остеопороза характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани и соответственно переломы тел позвонков, ребер и переломы лучевой кости в типичном месте (остеопороз 1-го типа). Преимущественное поражение кортикальной костной ткани свойственно сенильному остеопорозу, гиперпаратиреозу и тиреотоксикозу (остеопороз 2-го типа), при этом чаще встречаются переломы трубчатых костей и шейки бедра; но нередки (особенно в старших возрастных группах) и переломы тел позвонков.

Типичны жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Эти боли ослабевают или исчезают после отдыха лежа. Выраженность болевого синдрома может быть неодинаковой не только у разных больных, но и у одного и того же больного в разные периоды болезни. При осмотре необходимо обращать внимание на изменение осанки пациента, деформацию грудной клетки, снижение роста, образование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки, нарушения походки.

Диагностика. Методы и принципы диагностики остеопении и остеопороза разобраны в главе 11.3 при обсуждении инструментальных и лабораторных методов обследования.

Диагностика остеопороза предполагает решение следующих задач:

- выявление остеопении и переломов костей;
- оценку уровня метаболизма в костной ткани: исследование биохимических и/или морфологических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей кальциевого обмена;
- выяснение причин остеопении и дифференциальная диагностика с другими формами метаболических остеопатий.

Первичный остеопороз прежде всего дифференцируют от остеомалации, костной формы первичного гиперпаратиреоза, остеопоротической формы болезни Педжета, миеломной болезни и костных метастазов. Диагноз первичного остеопороза ставится после исключения перечисленных заболеваний.

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.
4. Проверенный поставщик медицинской информации с 1899 года. <https://www.msdmanuals.com/ru/>
5. World Health Organization (WHO). ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research 1993. — Geneva (Switzerland), 1993.
6. Calabria A. Growth hormone deficiency in children // MSD Manual. — 2018.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002.
8. Российская ассоциация эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. — М., 2014 — С. 338.
9. Kurtoglu S., Ozdemir A., Hatipoglu N. Neonatal hipopituitarism: approaches to diagnosis and treatment // J Clin Res Pediatr Endocrinol. — 2019; 11 (1): 4-12.ссылка
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2015. — С. 59.
11. Дедов И. И., Петеркова В. А., Малиевский О. А. Детская эндокринология. — М., 2016. — С. 9.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, 2004.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !