

Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гиперпаратиреоз, гастродуоденальные язвы, острый и хронический панкреатит, кальцификация поджелудочной железы, патогенез, лечение

В клинике внутренних болезней нередко синдромы, «отдаленные» от места локализации истинной причины. Особенно это характерно для эндокринных заболеваний, при которых вовлеченными в патологический процесс оказываются самые разные органы и системы. Остановимся на проблеме гиперпаратиреоза (ГПТ). Частота выявления первичного ГПТ составляет 25–50 на 10 000 населения [3, 4].

ГПТ — патологическое состояние, обусловленное повышенным поступлением в кровь паратормона (ПГ), что приводит к нарушению нормального обмена кальция и неорганического фосфора в организме [4]. Увеличение уровня ПГ в крови чаще всего наблюдается при гиперплазии паращитовидных желез, реже — является следствием аденомы или рака этих органов (рис. 1). Общее количество паращитовидных желез и их расположение не всегда одинаковы. Помимо обычной их локализации — по задней поверхности щитовидной железы — они могут располагаться в паренхиме самой щитовидной железы, в ткани вилочковой железы, в средостении, в глубоких тканях шеи (клетчатка, окружающая трахею, пищевод, сонные артерии, блуждающие и возвратные нервы) и даже в плевральных и перикардиальных полостях [3, 4] (рис. 2).

Повышенный уровень ПГ в крови приводит к «вымыванию» кальция из костей, их структура нарушается, кости становятся пористыми, ломкими. Если потери кальция компенсируются, то ГПТ может протекать бессимптомно, без рентгенологических проявлений, что встречается в трети случаев ГПТ. Избыточный кальций выводится почками, в которых часто образуются известковые конкременты [5]. Отложения солей кальция происходят также в других органах (в печени, желчном пузыре, поджелудочной железе (ПЖ), селезенке, сердце, в стенке толстой кишки и желудка, в легких, в стенках артерий, в мягких тканях). В зависимости от преимущественного поражения различают формы ГПТ: костную, почечную, желудочно-кишечную (часто с вовлечением желчных путей и ПЖ), кожную и смешанную [4].

Негативное влияние избыточного уровня кальция в крови проявляется не только в виде образования известковых конкрементов и кальцификатов в тканях. Кальций является важным компонентом физиологического возбуждения секретирующих клеток (например, ацинарных клеток ПЖ или секретирующих эпителиоцитов слизистой оболочки желудка). При воздействии холецистокинина, ацетилхолина или бомбезина *in vitro* в норме наблюдается дозозависимая реакция секреторных клеток в виде подъема концентрации внутриклеточного кальция с последующим плато периода возбуждения. Первичный пик концентрации кальция обеспечивается внутриклеточным депо (вероятно, за это отвечают специализированные структуры эндоплаз-

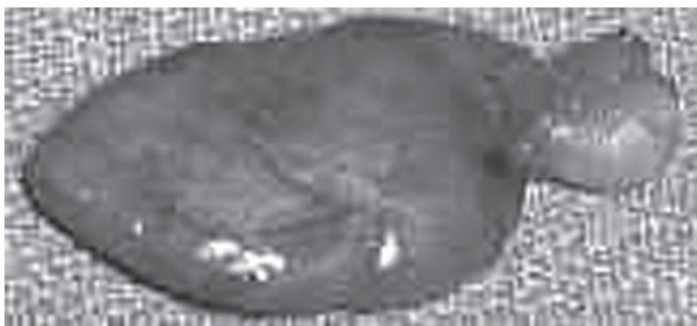


Рис. 1. Аденома паращитовидной железы (макропрепарат).

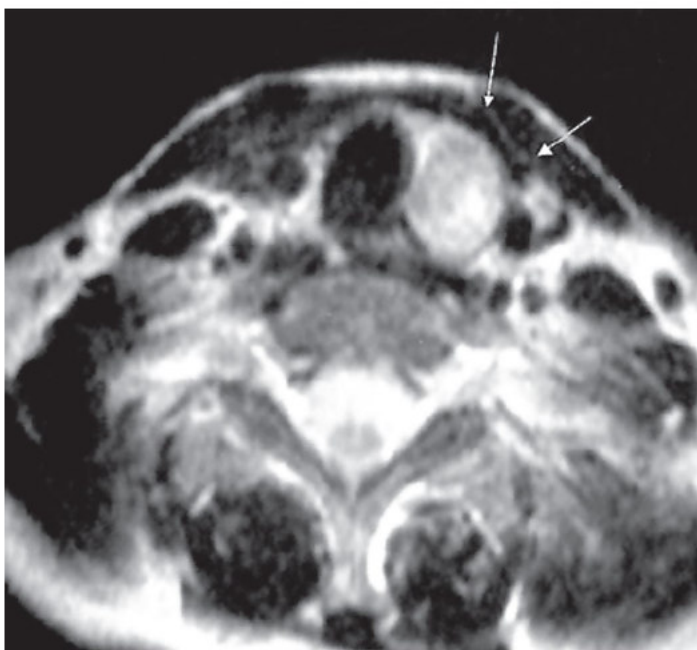


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография шеи. Определяется округлая опухоль размером 2×2 см (показана стрелками) — аденома паращитовидной железы.

матического ретикулула), тогда как последующее плато концентрации зависит от поступления кальция извне клетки. Таким образом, при нарушении обмена кальция на фоне ГПТ секретирующая паренхима различных органов находится в состоянии гиперфункции, что, в свою очередь, может приводить к развитию патологии соответствующих органов, например, к пептической язве желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), к острому или хроническому панкреатиту. Это подтверждается также экспериментальными и клиническими данными: при внутривенных инфузиях растворов солей кальция здоровым добровольцам повышается продукция кислоты в желудке. У больных с синдромом Золлингера — Эллисона отмечается индуцируемый кальцием выброс гастрина из гастрином, и наоборот

— уменьшение базальной продукции кислоты и уровня гастрина в крови после паратиреоидэктомии, ведущей к снижению концентрации кальция в крови [1, 2].

Остановимся подробнее на пептической язве. Гастроудоденальные язвы на фоне ГПТ относятся к симптоматическим. Среди таких больных преобладают женщины, хотя пептическая язва в качестве основного заболевания у мужчин встречается в 4 раза чаще.

Н. Rogers в 1946 г. впервые предположил наличие причинно-следственной связи между ГПТ и язвой желудка или ДПК. До сих пор этот вопрос остается открытым: одни исследователи убеждены в ulcerогенном эффекте гиперпаратгормонемии, другие же считают связь этих двух фактов случайной ассоциацией. По данным разных исследователей, формирование гастроудоденальных язв наблюдается у 4,3–12,0% больных с ГПТ. Такая разница данных может объясняться тем, что на гастроэнтерологическую симптоматику обращают внимание чаще тогда, когда она появляется раньше костных изменений. Значительно реже пептическая язва является единственным проявлением ГПТ [2].

Патогенез язвообразования при первичном ГПТ неоднозначен. Избыток ПГ в крови приводит к усилению секреции пепсина и соляной кислоты и повышению моторики желудка. Но также предполагается непосредственное негативное влияние ПГ на слизистую оболочку органа. Чаще всего язва развивается при диффузной гиперплазии парашитовидных желез и локализуется обычно в желудке, реже — в ДПК. Менее чем в четверти случаев язва имеет двойную локализацию — и в желудке, и в ДПК [2, 4].

Клиническая картина в большинстве случаев типичная: боль в надчревной области непосредственно после еды либо отсроченная, поздняя, голодная, ночная боль — в зависимости от уровня поражения. Также практически у всех больных наблюдается диспептический синдром: изжога, плохой аппетит, тошнота, иногда рвота, запор. От момента установления диагноза первичного ГПТ до развития пептической язвы в среднем проходит от 10 до 26 лет. Течение пептической язвы на фоне множественных аденом парашитовидных желез при наличии ГПТ отличается особой тяжестью (выраженный болевой синдром, тошнота, рвота), устойчивостью к обычным схемам лечения (иногда даже отмечается усугубление состояния после назначения антацидов), частым развитием осложнений — желудочно-кишечных кровотечений, перфораций.

При подозрении на ГПТ, проявляющийся гастроудоденальными пептическими язвами, наряду со стандартными методами выявления язв желудка и ДПК необходимо исследовать уровни ПГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови; определить секреторную функцию желудка; провести рентгенографию костей на предмет выявления структурных изменений, остеопороза (рис. 3). Для установления локализации опухолей парашитовидных желез применяют ультразвуковое исследование и компьютерную томографию. В случае если у пациента уровень общего кальция в крови повышается периодически или находится в пределах нормы, исследуют фракции ионизированного кальция. Иногда встречается сочетание пептической язвы и гиперкальциемии, не связанной с ГПТ, а вызванной избыточным употреблением молока и молочных продуктов, а не гиперфункцией парашитовидных желез [2].

При пептических язвах у больных с первичным ГПТ лечение в первую очередь направлено на хирургическое удаление аденом или гиперпластически измененных парашитовидных желез. В ряде случаев можно избежать оператив-



Рис. 3. Рентгенография кисти. Выраженный остеопороз у больного с ГПТ.

ного вмешательства путем назначения кальцитонина и антисекреторных препаратов. Некоторые авторы предлагают сохранять удаленные железы в замороженном виде для аутотрансплантации в случае развития после операции состояния гипопаратиреоидизма. Иногда аденомы парашитовидных желез сочетаются с другими эндокринными опухолями, например гастриномой, что является причиной рецидивов язвы и развития опасных осложнений. Если же операция проведена успешно и не были пропущены другие эндокринные опухоли, то наступает стойкое рубцевание язв.

Еще одно гастроэнтерологическое проявление ГПТ — острый или хронический панкреатит. Существует определенная связь между выраженностью гиперпаратгормонемии и степенью морфологического повреждения ПЖ. Доказательством могут служить: во-первых, данные о связи ГПТ со стойкостью гиперамилаземии при хроническом панкреатите; во-вторых, зависимость между ГПТ и нарушением экзокринной функции ПЖ у людей и животных. Кроме того, один из патогенетических механизмов хронического панкреатита (образование кальциевых камней в протоках ПЖ, кальцификация ее паренхимы) связан с паратиреоидным дисбалансом и избытком кальция в панкреатическом секрете. Кальций стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ, внутриорганоактивирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза [6, 7, 8].

Ассоциация ГПТ и острого панкреатита до сих пор является спорным вопросом. Различны и результаты клинических наблюдений. Так, Т. R. Kelly наблюдал 242 пациента с первичным ГПТ, среди которых только у 7 (2,9%) больных был выявлен панкреатит [4]. С. G. Mixter et al. указывают на более высокую частоту — 7–19% [6]. С. W. Imrie за 14 лет обследовал 880 больных, поступавших в клинику с острым панкреатитом, из которых только у 2 (0,23%) пациентов был выявлен ГПТ [8]. Таким образом, связь гиперкальциемии и острого панкреатита до сих пор дискутируется различными авторами,

тогда как связь гиперкальциемии и хронического панкреатита более определена.

С помощью электронной микроскопии уточнена структура кальцинатов и кальцификатов ПЖ при ГПТ: большое количество кристаллов карбоната кальция, окруженных губкоподобной массой с остатками разрушенных клеток. Подобная структура подтверждает двухфазную теорию образования камней ПЖ: вначале в ее протоках появляются белковые «пробки», затем на них откладываются соли кальция и в меньшей мере — некоторые другие соли. Биохимические анализы подтверждают тождественность белка «пробки» и белка, содержащегося в составе панкреатических камней. В соке ПЖ в норме определяется предшественник белка «пробки» — литостатин. Он играет роль агента, связывающего избыток кальция в перенасыщенном его ионами панкреатическом соке. По другим данным, литостатин выполняет функцию ингибитора кристаллизации солей кальция. Таким образом, этот белок является компонентом системы, предотвращающей образование камней в протоках ПЖ. Но при определенных условиях (например, преждевременная активация трипсиногена в ПЖ) хорошо растворимые фракции литостатина S2–S5 превращаются в практически нерастворимую фракцию S1, которая образует центры precipitation солей кальция, где и формируются панкреатические камни [6].

Общие диагностические подходы подобны уже рассмотренным при описании ассоциации первичного ГПТ и симптоматических гастродуоденальных язв (см. выше). Для определения степени структурных изменений ПЖ, количества, локализации и размеров панкреатических камней применяют трансабдоминальную сонографию, компьютерную томографию, эндоскопическую ре-

троградную холангиопанкреатографию и эндоскопическое ультразвуковое исследование (рис. 4).

Основные принципы лечения при ГПТ также рассмотрены выше. Помимо хирургических методов применяют кальцитонин, который снижает продукцию ферментов ПЖ за счет уменьшения уровня кальция в крови (подавляет его выход из костей). Препарат не влияет на моторику пищевого канала, обладает анальгетическим эффектом. Назначают в дозе 5 МЕ/кг массы тела внутримышечно 2 раза в день при хроническом панкреатите или внутривенно — при остром панкреатите [7].

Попытки растворения панкреатических камней пероральным применением цитрата, который теоретически должен понизить pH панкреатического сока и трансформировать нерастворимые соли кальция в растворимые, не дали ощутимого клинического результата [8].

При панкреолитиазе применяют сфинктеротомию с последующей экстракцией камней из вирсунгианова протока. Но это возможно только в случае очень близкого расположения к дуоденальному просвету крупного камня главного протока ПЖ. Сочетают экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию с пероральным приемом цитрата для разрушения камней и последующего растворения оставшихся мелких фрагментов. По данным различных авторов, результативность этого метода составляет от 50 до 100%. При этом серьезных осложнений не отмечается, хотя в 10% случаев возможно обострение хронического панкреатита. С помощью комбинированного лечения достигается быстрое купирование болевого синдрома, но долгосрочные результаты не столь удовлетворительные: стабильное уменьшение болевого синдрома отмечается только в 33–88% случаев [1].

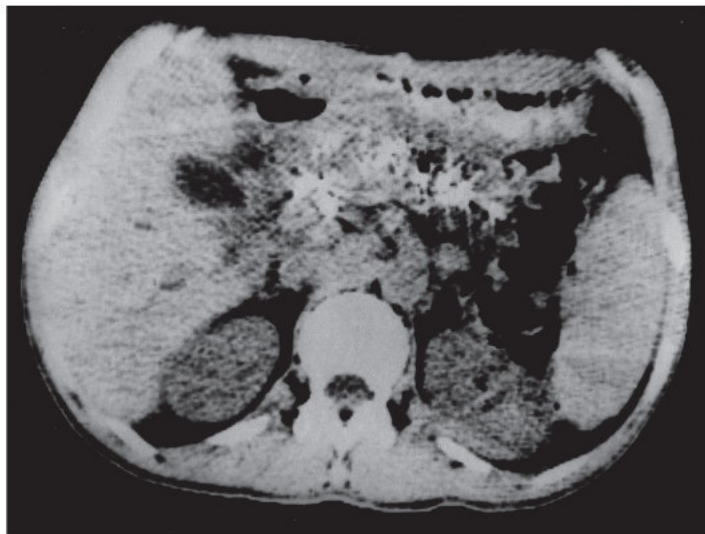


Рис. 4. Компьютерная томограмма: ГПТ с панкреолитиазом и кальцификатами паренхимы поджелудочной железы (наблюдение кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького).

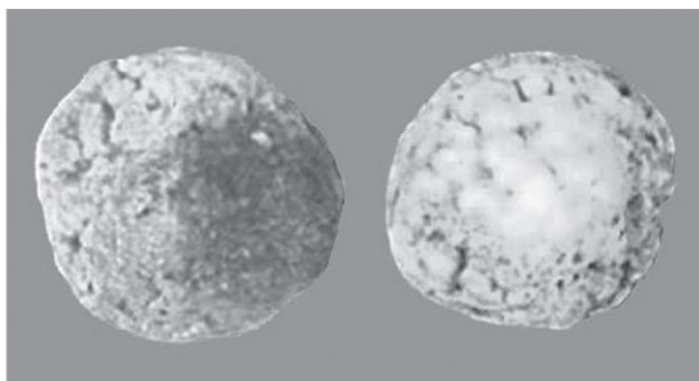


Рис. 5. Белые (известковые) конкременты желчного пузыря при ГПТ.

Следует помнить о возможности формирования при ГПТ известковых конкрементов в желчном пузыре (рис. 5).

Таким образом, терапевтические методы должны быть направлены не на элиминацию панкреатических камней как главную цель (как видно из результатов, это всего лишь временная мера для купирования боли), а на устранение основной причины их появления, т. е. на коррекцию ГПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Пономарев А. А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Пономарев, Е. П. Куликов. — Рязань: Узорочье, 2003. — 168 с.
3. Bockus gastroenterology / Ed. J. E. Berk, W. S. Haubrich, M. H. Kalser [et al.]. — 5th ed. — Philadelphia [et al.]: W. B. Saunders Co, 1995. — Vol. 4. — P. 2815–3001.
4. Kelly T. R. Primary hyperparathyroidism: personal experience of 242 cases / T. R. Kelly // Am. J. Surg. — 1980. — Vol. 140. — P. 632–637.

5. Krzewicki J. Clinical study on magnesium and calcium level in the blood during the acute pancreatitis / J. Krzewicki // Magnes. Res. — 1998. — Vol. 11, No 1. — P. 19–23.
6. Mixer C. G. Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism / C. G. Mixer, W. M. Keynes, O. Cope // N. Engl. J. Med. — 1962. — Vol. 266. — P. 265–272.
7. Neoptolemos J. P. Fast facts: diseases of the pancreas and biliary tract / J. P. Neoptolemos, M. S. Bhutani. — Oxford: Health Press, 2006. — 127 p.
8. The pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.]: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

УДК 616.447–006–008.6–06:616.7–008

**ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПАНКРЕАТИТ И ДРУГИЕ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, гастро-
дуоденальные язвы, острый и хронический
панкреатит, кальцификация поджелудочной
железы, патогенез, лечениеВ статье проанализированы данные литера-
туры о частоте поражения органов пищева-
рения при гиперпаратиреозе, патогенез га-
строудоденальных язв при этой патологии.
Особое внимание уделено острому и хро-
ническому панкреатиту при гиперпаратире-
озе, патогенезу поражения поджелудочной
железы, диагностике и лечению. Указано так-
же на возможность образования известковых
конкрементов в желчном пузыре.

УДК 616.447–006–008.6–06:616.7–008

**ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПАНКРЕАТИТ
ТА ІНШІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ**

Н. Б. Губергриц

Донецький національний медичний універ-
ситет ім. М. Горького**Ключові слова:** гіперпаратиреоз, гастро-
дуоденальні виразки, гострий та хронічний
панкреатит, кальцифікація підшлункової за-
лози, патогенез, лікуванняУ статті проаналізовано дані літератури
щодо частоти ураження органів травлення
при гіперпаратиреозі, патогенез гастро-
дуоденальних виразок при цій патології. Осо-
бливу увагу приділено гострому і хронічному
панкреатиту при гіперпаратиреозі, патоген-
незу ураження підшлункової залози, діагнос-
тиці та лікуванню. Також зазначена можли-
вість утворення вапняних конкрементів у жовч-
ному міхурі.**HYPERPARATHYROIDISM: PANCREATITIS AND
OTHER GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS**

N. B. Gubergrits

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky**Key words:** hyperparathyroidism, gastroduode-
nal ulcers, acute and chronic pancreatitis, pan-
creatic calcification, pathogenesis, treatment
Article analyzes the literature data on the fre-
quency of lesions of the digestive system upon
hyperparathyroidism, as well as the pathogene-
sis of gastroduodenal ulcers in this pathology.
Particular attention is paid to acute and chronic
pancreatitis upon hyperparathyroidism, patho-
genesis of pancreatic lesions, diagnostics and
treatment. Possibility of the formation of calcar-
eous concretions in the gall bladder is also
pointed out.