

От догадок и поисков к открытиям и достижениям (к истории паращитовидных желез и паратиреоидной хирургии)

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Паращитовидные железы явились последним открытым и описанным человеческим органом, хотя данные об их функционировании и клинических признаках патологии были известны с глубокой древности. В обнаруженных при раскопках костях древних египтян и североамериканских индейцев ученые находили изменения, характерные для известного в наше время заболевания — *osteitis fibrosa cystica* (болезнь Реклинггаузена), которое отождествляется с гиперпаратиреозом [1-3]. Эти находки датируются XI и VII веками до нашей эры. В частности, в костях доисторических индейцев, обнаруженных при раскопках в Иллинойсе (США), при гистологическом и радиологическом исследовании были обнаружены изменения, которые не оставляли сомнения в наличии гиперпаратиреоза у их обладателей [1]. Вплоть до конца XIX ст. врачи продолжали сталкиваться с типичными для гиперфункции паращитовидных желез нарушениями структуры костей,

а с развитием тиреоидной хирургии познакомились с признаками паратиреоидной недостаточности в виде характерных судорожных синдромов, не имея представления об их истинных причинах. Ученые предполагают, что возникновение паращитовидных желез происходило у амфибий в процессе эволюции около 100 миллионов лет тому назад [4, 5]. Это совпадало с переходом жизни из водной, богатой кальцием среды к земноводной и земной. Некоторые авторы считают, что эти события происходили еще раньше, в каменноугольный период палеозойской эры, 360-286 млн лет тому назад [6].

Первые документированные клинические описания случаев костных нарушений, предположительно обусловленных гиперпаратиреозом, появились в первой половине XVIII ст. В 1705 г. французский хирург J. Courtial [7] описал некоего Pierre Siga, жителя Седана, у которого с 24-летнего возраста наблюдались выраженные костные боли и деформации на протяжении 18 лет, до самой смерти, а кости при аутопсии были «мягкие? как кожа». Вторым сообщением о характерной костной патологии, которая, возможно, была вызвана гиперпаратиреозом, мож-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

но считать доклад, представленный Th. Dickson [8] на заседании врачебного общества Лондона в 1776 г. В нем он описывает историю болезни J. Stevenson, 33-летнего сапожника, у которого в течение 11 лет нарастали выраженные костные деформации, наблюдались множественные переломы, резкая астения. Его кости при аутопсии были настолько размягчены, что легко резались скальпелем. В 1884 г. D. Colley [9] на заседании Общества патологов Лондона сообщил о результатах аутопсии 13-летней девочки, которая умерла в результате комбинации костных и почечных расстройств. Наряду с характерными костными изменениями, у неё определялись множественные конкременты в почечных лоханках. Эти и некоторые другие наблюдения представляют несомненный исторический и клинический интерес. На протяжении XIX столетия отдельными исследователями были описаны клинические синдромы и симптомы, которые позднее были отнесены к проявлениям патологии паразитовидных желез, в частности, недостаточности их функции. В 1815 г. J. Clarke [10] сообщил об «особом варианте судорог у детей», который сейчас рассматривается как тетания. Через некоторое время S. Steinheim (1830 г.) [11] в Германии и B. Dance (1831 г.) [12] во Франции детально описали этот синдром, а F. Corvisard (1852 г.) [13] предложил термин — «тетания». В последующем A. Trousseau (1861 г.) [14], W. Erbe (1873 г.) [15], F. Chvostek (1876 г.) [16] идентифицировали отдельные характерные симптомы этого синдрома, которые получили наименование по именам описавших их авторов.

Собственно история открытия паразитовидных желез достаточно запутана и драматична. В ней, наряду с именем официально признанного первооткрывателя — Ivar Victor Sandstrom (1852-1889 гг.), фигурируют еще несколько исследователей, чьи заслуги нельзя отрицать. Среди них в числе первых следует назвать Richard Owen (1804-1892 гг.), профессора сравнительной анатомии, хранителя и куратора знаменитой Hunterian Collections Королевской ассоциации хирургов, обладателя многих других титулов, в том числе — Сэр (Рыцарь), пожалованного в 1852 г. английской королевой Викторией вместе с поместьем. Производя в 1849 г. секционное исследование носорога, умершего в Лондонском зоопарке, R. Owen [17] обнаружил «...маленькое, компактное, дольчатое, железистое тельце желтой окраски, прилегающее к щитовидной железе в месте выхода вен». Полагая, что обнаруженное образование

может представлять интерес, он сохранил его *in situ* и изготовил препарат, включающий гортань и щитовидную железу, который хранится в коллекции Королевского колледжа хирургов. Результаты этой аутопсии были представлены в качестве доклада 15.02.1850 г. на заседании Зоологического общества Лондона, а затем оформлены как протоколы Общества и статья в 1852 г., но журнал с ней появился только в 1862 г. [17]. Однако и эти сведения оставались неизвестными на протяжении нескольких десятилетий, пока A. Cave [18], занявший место профессора анатомии после R. Owen, не доказал, что доклад был опубликован в 1852 г., а не в 1862 г. Он же предложил назвать эти образования «железами Оуэна». Следует отметить, что R. Owen был крупным ученым. Его работы по сравнительной анатомии различных представителей животного мира, систематизации видов снискали ему заслуженный авторитет в научном мире. Параллельно он был известен как ярый противник эволюционной теории Дарвина о происхождении видов, хотя считался его учителем, и на протяжении ряда лет вел борьбу с ним, утверждая роль божественного начала в происхождении мира и всего живого.

Примерно в то же время появились сообщения о наличии подобных «образований», сделанные в 1855 г. R. Remak [19] и в 1863 г. R. Virchow [20]. Первый, известный эмбриолог, описавший три зародышевых слоя — экто-, мезо- и эндодерму, при исследовании тимуса у новорожденных котят обнаружил «...в области его верхнего полюса небольшую желтую железку, которая по своей структуре не соответствовала ни тимусу, ни лимфоузлу, ни щитовидной железе». Второй, крупнейший патолог XIX ст., которого называли «отцом медицины», при описании дополнительной тиреоидной ткани в области верхнего края перешейка и задней поверхности долей щитовидной железы наблюдал мелкие, величиной с горошину, округлые образования, которые, по его мнению, не являлись ни дополнительной тиреоидной тканью, ни лимфатическим узлом или другим известным образованием. Никаких особых соображений, дополнительных микроскопических описаний оба выдающихся исследователя не оставили.

Очевидно, основополагающим следует считать открытие паразитовидных желез, совершенное шведским студентом медицинского факультета Университета в Уппсале Ivar Sundstrom. Работая в 1877 г. студентом-практикантом во время летних каникул у профессора ана-

томии Е. Clason, он производил диссекцию шеи собаки и впервые обнаружил «новую железу». С энтузиазмом, присущим молодости, он продолжил свои исследования на других животных (рогатый скот, кролики, кошки), а затем — на человеческих трупах. В работе «О новых железах у человека и некоторых млекопитающих (паращитовидные железы)» [21], ставшей классической, он описал? как это происходило. «...Около 3 лет тому назад на щитовидной железе собаки я обнаружил маленькое, величиной с конопляное семя образование, находящееся в одной капсуле с железой, но отличающееся от неё более яркой окраской. Поверхностное исследование выявило богато васкуляризированный орган, структура которого отличалась от щитовидной железы. Подобная железа была обнаружена также у кошек и кроликов». Существование ранее неизвестной железы у животных явилось стимулом для проведения аналогичных поисков у человека. Выполнив 50 аутопсий, I. Sandstrom во всех случаях обнаружил в области задней поверхности обеих долей щитовидной железы «...орган величиной с мелкую горошину, который по внешнему виду не походил ни на лимфоузел, ни на дополнительную щитовидную железу, и при гистологическом исследовании имел отличную структуру». Таких образований постоянно обнаруживалось по два с каждой стороны. Он детально описал варианты внешнего вида, вес и размеры желез, уточнил варианты их топографии, в частности относительно нижней щитовидной артерии, выполнил тщательные микроскопические исследования, отметил высокое содержание жира в паренхиме. Доказав структурное отличие желез от тиреоидной ткани, I. Sandstrom, в силу ограниченности знаний эмбриологии в то время, пришел к выводу, что они являются «эмбриональными щитовидными железами» и предложил назвать их «паращитовидными железами». Он не имел представлений о возможной функции обнаруженных желез, хотя высказал мысль, что они могут являться источниками опухолей. Детальная статья [21] с результатами исследований, изложенная на 30 страницах с иллюстрациями, была направлена в один из немецких журналов и была отвергнута с предложением сократить объем. В 1880 г. она была опубликована на шведском языке в местном журнале в Уппсала. Кстати, в ней он сослался на R. Remak и R. Virchow, которые до него наблюдали подобные «образования». Если бы данные I. Sandstrom не были опубликованы

в виде коротких тезисов [22] в двух немецких журналах, это великое открытие, возможно, оставалось бы неизвестным еще в течение десятилетий. К сожалению, I. Sandstrom не получил признания при жизни и, возможно, даже не представлял значения сделанного им открытия. В 1881 г. он был назначен на должность преподавателя гистологии в Анатомическом институте при Университете и в 1887 г. получил ученую степень и врачебный диплом. К сожалению, его научная карьера и жизнь прервались слишком рано. Он страдал наследственным психическим заболеванием, которое нередко обострялось. В один из периодов пребывания в психиатрической клинике его покинула жена, забрав двух детей. 3 июня 1889 г. в возрасте 37 лет Ivar Viktor Sandstrom покончил жизнь самоубийством. Через год после опубликования статьи I. Sandstrom английский гистолог E. Baber [23] идентифицировал и описал микроскопическое строение паращитовидных желез у собак. Хотя он сообщил о своих наблюдениях в Королевском обществе, они оставались неизвестными до 1966 г.

Открытие I. Sandstrom в те времена могло получить забвение на долгие годы — крошечные железки, неизвестная функция, ограниченные информационные возможности (статья опубликована на шведском языке, в провинции). Действительно, в течение ближайших 10 лет так и было. Однако в связи с развитием тиреоидной хирургии в конце XIX ст. специалистов заинтересовала связь между тиреоидэктомией и характерным синдромом тетании, нередко развивавшимся после операции. Впервые на этот феномен обратили внимание в клинике Т. Бильрота его ассистенты — A. Wolfler [24] и N. Weiss [25]. Первый описал приступы тетании в течение 3-х недель у больного после тиреоидэктомии, выполненной Бильротом в 1879 г., а второй через 2 года собрал данные о 13 аналогичных пациентах. Высказывались различные мнения о причинах этого осложнения — утрата «детоксикационной» функции щитовидной железы, гиперемия мозга, нарушения кровообращения в шейной области и др. Ясность внес в 1891 г. профессор физиологии Парижского Университета E. Gley (1857-1930 гг.) [26]. В экспериментах на кроликах и крысах он установил, что после одномоментного удаления щитовидной и паращитовидных желез тетания неизбежна, при сохранении паращитовидных желез она не возникает. Синдром также развивается при изолированном разрушении пара-

щитовидных желез. Однако он ошибочно предполагал, что, будучи жизненно необходимыми, паращитовидные железы выполняют одну из функций щитовидной, в частности, предупреждают развитие тетании. Вскоре итальянские исследователи G. Vassale и F. Generali (1897 г.) [27] подтвердили, что судорожный синдром может быть следствием изолированной паратиреоидэктомии и наступает, как они считали, вследствие интоксикации, а паращитовидные железы осуществляют дезинтоксикационную функцию. Эта теория просуществовала около 25 лет и существенно задержала развитие предствлений о функции паращитовидных желез.

Тем не менее, появлялись работы, которые позволяли усомниться в этих взглядах. В них высказывались более реальные предположения о функции паращитовидных желез, в частности, об их роли в минеральном обмене. Отправным пунктом в этом направлении следует считать исследование Friedrich von Recklinghausen (1823-1910 гг.) [28], профессора патологии из Страсбурга. В поздравительном адресе, преподнесенном Р. Вирхову в день его 71-й годовщины, он описал группу из 16 пациентов, страдавших различными костными заболеваниями. При последующем тщательном многолетнем анализе предполагалось, что у трех из них (позднее оказалось, что лишь у одного) имелись характерные для гиперпаратиреоза костные признаки: распространенный фиброз, кисты, «коричневая (гигантоклеточная) опухоль» [29]. Это наблюдение обесмертило имя автора, а обнаруженная болезнь получила название «osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen». Однако мысли о связи её с паращитовидными железами не было высказано. Позднее, когда это было доказано, данный костный синдром стал классическим эквивалентом, «визитной карточкой» первичного гиперпаратиреоза. Заслуживает упоминания одна деталь. В протоколе вскрытия упоминаемого больного было отмечено, что на шее «над левой долей щитовидной железы имеется небольшой лимфоузел красно-коричневой окраски», но он не привлек к себе внимания (!?).

Первое описание сочетания болезни Реклингаузена с большой опухолью паращитовидной железы принадлежит М. Askanazy (1903 г.) [30]. При вскрытии женщины 51 года, умершей от истощения и множественных переломов костей, он обнаружил рядом с левой долей щитовидной железы мягкую опухоль 4,5×2×2 см, состоящую из тяжёлой кубического эпителия.

Эта работа прошла незамеченной, хотя автор высказывал предположение о возможной связи опухоли с костными нарушениями. Только в 1930 г. он окончательно подтвердил, что опухоль исходила из паращитовидной железы. В начале XX ст. появились описания отдельных случаев паратиреоидных опухолей, но их четко не связывали с костной патологией, которая наблюдалась к тому же не у всех. Следует упомянуть обзорную работу F. Harbitz (1915 г.) [31], в которой собраны сведения о 13 подобных больных, из них 2 – собственных.

Особо значительный вклад в изучение функции паращитовидных желез и установление их связи с костной патологией сделал профессор патологической анатомии Венского университета J. Erdheim (1874-1937 гг.) [32]. Разрушая паращитовидные железы и сохраняя интактной щитовидную железу, он вызывал четкий синдром тетании, чем подтвердил жизненно важную роль паращитовидных желез в организме. В серии опытов на паратиреоидэктомизированных крысах он показал резкое снижение отложения кальция в зубах грызунов, но эти процессы восстанавливались после подсадки им паращитовидных желез, взятых у здоровых животных. В результате в зубах наблюдалось чередование слоев дентина, богатых кальцием и лишенных его, наподобие древесных колец в стволах деревьев, т.е. была продемонстрирована роль паращитовидных желез в регуляции обмена кальция. Продолжая исследования на трупах людей, умерших с признаками остеопороза, в том числе *osteitis fibrosa cystica*, J. Erdheim [33] выявил у большинства из них диффузное увеличение (гиперплазию) всех паращитовидных желез. То же было обнаружено у крыс со спонтанным рахитом. Данное явление ошибочно было расценено им как компенсаторное и положительное, а учитывая высокий авторитет автора, оно доминировало в научных кругах до середины 20-х годов XX ст. На основании этих взглядов практиковалось лечение описанных костных нарушений экстрактом паращитовидных желез.

Однако эта точка зрения не согласовывалась со случаями, описанными в работах М. Askanazy [30], F. Harbitz [31], где обнаруживалось увеличение (опухоль) лишь одной железы. Трудно было допустить, что при наличии костной патологии происходила избирательная гиперплазия одной из четырех однотипных желез, а остальные оставались интактными. Мнение сомневающихся исследователей, тогда еще не-

Лекції

многочисленных, выразил в 1915 г. венский профессор патологии F. Schlagenhauser [34]. Он представил два случая опухоли паращитовидной железы, обнаруженных им при аутопсии лиц, которые страдали остеомалацией, и предположил, что солитарная паратиреоидная опухоль является не следствием, а причиной заболевания. Он порекомендовал в случаях болезни Реклингаузена искать и удалять подобные опухоли оперативным путем, но до этого момента оставалось еще 10 лет. Вплотную к этой мысли подвела работа Н. Hoffheinz (1925 г.) [35], который собрал сведения о 44 больных с костной патологией и увеличенными паращитовидными железами, обнаруженными при аутопсии. В их числе были 17 с болезнью Реклингаузена, 8 — с остеомалацией, 2 — с рахитом. В 85% случаев имело место увеличение одной железы, «которое трудно объяснить на основании компенсаторной гипертрофии», — писал автор.

Если в Европе на начальных этапах изучения паращитовидных желез уделялось значительное внимание морфологическим исследованиям и общей оценке роли желез в организме, то за океаном, в Америке, дополнительное развитие получило патофизиологическое направление. В 1901 г. J. Loeb [36], вводя животным солевой раствор, связывающий кальций в крови, наблюдал у них судороги, эквивалентные тетании. В опытах с изолированной мышцей лягушки, помещенной в солевой раствор, он отмечал её ритмичные сокращения, которые прекращались после добавления в раствор кальция. Был сделан вывод, что присутствие кальция в крови предохраняет мышцы от постоянного спастического сокращения. Молодой исследователь из Балтимора W. MacCallum начиная с 1903 г. занимался изучением функций паращитовидных желез. Он лечил тетанию введением взвесей и экстрактов из паращитовидных желез, описал случаи паратиреоидных опухолей, поддерживал теорию детоксикационной роли паращитовидных желез в предупреждении тетании. Опираясь на результаты исследований J. Erdheim и J. Loeb, W. MacCallum и C. Voegtlin [37], работавшие в отделении патологии госпиталя Джона Хопкинса, в 1909 г. пришли к заключению, что паращитовидные железы осуществляют контроль метаболизма кальция. У собак после паратиреоидэктомии они обнаружили низкий уровень кальция в крови параллельно с развитием тетании. Введение кальция или экстракта из паратиреоидных желез купировало судороги. Далее было продемонстриро-

вано снижение содержания кальция в тканях и повышение экскреции его с мочой и калом, повышение экскреции с мочой азотистых соединений. Авторы окончательно установили, что тетания вызывается гипокальциемией, обусловленной недостаточностью паращитовидных желез. Несмотря на убедительные клинические данные W. MacCallum и C. Voegtlin о значении кальция в развитии тетании, до начала 20-х годов продолжались дискуссии о возможной детоксикационной функции паращитовидных желез в предупреждении этих состояний. Следует упомянуть о сотрудничестве этих двух исследователей с выдающимся американским хирургом W. Halsted, который много и успешно работал в области паратиреоидной патологии. Он занимался лечением больных тетанией введением препаратов кальция, экстрактов паращитовидных желез, производил пересадки паращитовидных желез, изучал их кровоснабжение, разработал «трансплантационный закон дефицита» и др.

На фоне этих достижений открытым оставался вопрос, каким образом паращитовидные железы осуществляют регуляцию содержания кальция в крови, предупреждая или излечивая тетанию. Практикующий американский хирург из Миннесоты M. Hanson [38], работая в домашней лаборатории и один день в неделю в фармакологической лаборатории профессора A. Hirschfelder в 1919-1920 гг., получил очищенный активно действующий экстракт из паращитовидных желез коров (Патент США «Экстракт паращитовидной железы и процесс его получения» № 1.890.851). Введение препарата экспериментальным животным после паратиреоидэктомии приводило к отчетливому повышению уровня кальция в крови и предупреждало развитие тетании. Другим важным моментом оказалось то, что длительное введение препарата здоровым животным вызывало у них развитие остеопороза. M. Hanson находился в дружеских отношениях с H. Cusing в период прохождения военной службы во Франции во время первой мировой войны, и последний способствовал росту его интересов к научным исследованиям.

Однако наибольшие лавры достались профессору биохимии Университета в Эдмонтоне (Канада) J. Collip [39]. В 1925 г. он разработал методику, почти идентичную предложенной M. Hanson, и получил активное соединение, идентифицированное впоследствии как паратиреоидный гормон. Введение этого соединения сопровождалось результатами, практиче-

ски сходными с полученными его предшественником. Он показал наличие корреляции между уровнем кальция и количеством введенного гормона и впервые изучил в эксперименте клинические эффекты хронической гиперкальциемии, разработал промышленную технологию получения гормона и передал её фирме Eli Lilly. Хотя J. Collip в своих работах признавал приоритет M. Hanson в получении паратиреоидного гормона, большинство исследователей все же отдают ему пальму первенства. Подобное положение понятно и легко объяснимо в мире науки. M. Hanson был в определенной степени исследователем-любителем, работал в полустарой лаборатории в собственном доме, был ограничен в средствах, мало публиковался, тогда как J. Collip имел известную научную репутацию (участие в синтезе инсулина), оснащенную лабораторию, средства. Заслуживает упоминания интересная деталь: M. Hanson провел свои исследования на 4 собаках, J. Collip — на 250. Еще одним важным итогом исследований этих двух ученых явилась возможность окончательно отказаться от теории «детоксикационной» роли паращитовидных желез в предупреждении тетании.

К 20-м гг. XX ст. достаточно многочисленными исследованиями была установлена жизненно важная роль паращитовидных желез в организме и способы коррекции их недостаточности после удаления, но мало было известно о патологических процессах, сопутствующих их гиперфункции. Все большее количество наблюдений сочетания костной патологии с новообразованиями паращитовидных желез, сомнения в «компенсаторном» характере паратиреоидной гиперплазии при этих состояниях, выяснение механизмов регуляции кальциевого обмена и получение паратгормона явились побудительными мотивами к поискам активных, хирургических методов лечения этой патологии. Пионером в этой области явился молодой австрийский хирург Felix Mandl (1892-1957 гг.) [40] из хирургической клиники Венского университета. Он был учеником профессора J. von Nochenegg, который руководил клиникой, в недавнем прошлом возглавляемой Th. Billroth.

История его первой исторической операции по поводу первичного гиперпаратиреоза, произведенной 30 июля 1925 г. (90-летие которой отмечается в этом году), весьма поучительна. Судьба его первого пациента Albert Jahne наглядно отразила извилистый и противоречивый путь к радикальному лечению гиперпара-

тиреоза. При наличии у больного выраженной картины болезни Реклингаузена F. Mandl согласно представлениям того времени о недостаточности и компенсаторной гиперплазии паращитовидных желез лечил его паратиреоидным экстрактом, а затем произвел трансплантацию четырех желез, взятых от трупа. Успеха не было. Состояние больного ухудшалось, и хирург в качестве последней попытки решился на шейную эксплорацию в надежде установить возможную причину заболевания и попытаться помочь больному. Результаты превзошли ожидания. Во время операции, проведенной под местной анестезией 30.07.25 г., F. Mandl обнаружил и удалил опухоль паращитовидной железы 25×15×12 мм, которая располагалась позади левой доли щитовидной железы; остальные три идентифицированные железы были интактными. Гистологическое исследование удаленной опухоли производил сам профессор J. Erdheim, который высказал предположение, что она является злокачественной, но F. Mandl считал её аденомой. После операции наступило резкое улучшение. В течение короткого времени у больного исчезли боли в костях, нормализовался уровень кальция в крови; он смог самостоятельно передвигаться. Ремиссия заболевания длилась 6 лет, до 1932 г., когда вновь появились признаки рецидива. Допуская возможность появления второй опухоли, F. Mandl 18.10.1933 г. произвел повторную операцию, но опухоли не обнаружил. Больной умер в феврале 1936 г. При аутопсии опухолевой паратиреоидной ткани в организме обнаружено не было.

У F. Mandl были предшественники. За 4 месяца до его исторической операции венский хирург O. Hirsch [41] произвел ревизию паращитовидных желез у больного с костными нарушениями, сходными с гиперпаратиреоидными, но аденому не обнаружил. Как было установлено позднее, больной страдал фиброзной дисплазией костей. В 1909 г. английский хирург сэръ J. Bland-Sutton [42] у 38-летней женщины с наблюдавшимися за 2 недели до операции затруднениями дыхания удалил опухоль величиной с «вишню» (?), которая исходила из левой нижней паращитовидной железы; признаков гиперпаратиреоза у больной не было. Термин «гиперпаратиреоз» был предложен венским коллегой F. Mandl E. Gold [43], который несколько позднее (1927 г.) выполнил аналогичную операцию.

В описываемое время на противоположном берегу Атлантического океана разворачивалась не менее драматическая судьба первого аме-

риканского пациента с гиперпаратиреозом, морского офицера Charles Martell. Имея за плечами 3-летнюю постепенно развивающуюся клиническую картину гиперпаратиреоза, в январе 1926 г. он попал в клинику госпиталя Бельвью в Нью-Йорке, где в результате обследования доктор E. DeBois и его коллеги [29] на основании клинических и рентгенологических данных исследования содержания кальция в крови и моче впервые в Америке установили диагноз гиперпаратиреоза. В последующем больной был переведен в Massachusetts General Hospital (MGH) в Бостоне, где диагноз был подтвержден докторами J. Aub и W. Bauer [44]. 16 мая 1926 г. руководитель хирургической клиники, профессор Гарвардского университета E. Richardson [45] выполнил цервикотомию, ревизию паращитовидных желез и удалил одну интактную железу; аденому не обнаружил. В июне была произведена повторная операция. Аденому также не нашли и удалили одну интактную железу. В 1929 г. в Нью-Йорке Ch. Martell подвергся третьей безуспешной операции, проведенной хирургом R. Patterson. В мае 1932 г. в связи с прогрессированием заболевания, присоединившимися признаками почечной недостаточности больной снова поступил в MGH [41]. Здесь в течение лета хирурги O. Core и E. Charchill предприняли еще три неудачные попытки найти паратиреоидную опухоль на шее. В течение прошедших лет Ch. Martell, будучи мужественным и пытливым человеком, превратился в «члена команды» исследователей, которые занимались его лечением. Он изучил обширную литературу, касающуюся его заболевания, активно стимулировал хирургов к выполнению повторных операций и высказал предположение, что аденома может локализоваться в за грудином пространстве. Седьмая операция с ревизией средостения была произведена E. Charchill и O. Core 29 октября 1932 г. В ходе вмешательства в средостении медиальной верхней полой вены была обнаружена и резецирована опухоль диаметром 2,5 см, которая была идентифицирована как паратиреоидная аденома (10% ткани было оставлено для профилактики тетании). Однако это была «пиррова победа». Учитывая, что в ходе повторных эксплораций были удалены две железы и, возможно, пострадала третья, у больного развился тяжелый послеоперационный гипопаратиреоз. Ему подсадили часть ткани удаленной аденомы под фасцию прямой мышцы живота, вводили препараты кальция, паратгормон. Наступило

некоторое улучшение. Однако через 6 недель он скончался от ларингоспазма после удаления вклинившегося в мочеточник камня. Имена Albert Jahne и Charles Martell в последующие годы неоднократно упоминались в многочисленных публикациях, т.к. своей судьбой они заслужили место в истории хирургии как примеры поисков истины и путей избавления людей от таких тяжелых страданий, каким является гиперпаратиреоз.

Успех операции F. Mandl открыл эру развития паратиреоидной хирургии. В 1928 г. были выполнены три операции — две в Вене и одна в Киле [46]. У двух больных нашли и удалили аденомы; один выздоровел, у другого развилась тетания, психоз, и он скончался. У третьего пациента аденому не нашли и удалили одну железу. В том же 1928 году в госпитале Сент-Луиса (США) студент-медик H. Dixon, занимавшийся изучением влияния кальция на мышечный тонус, обследовал El. Dawkins, 56-летнюю жену фермера с костными нарушениями («костная опухоль», остеопороз, перелом бедра), камнями в почках, резкой слабостью. У больной обнаружилась выраженная гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, отрицательный баланс кальция. Совместно с докторами D. Barr и H. Bulger они установили диагноз гиперпаратиреоза. В августе хирург I. Olch удалил у неё аденому паращитовидной железы 3×3 см, расположенную у нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Больная выздоровела. Это была первая успешная операция в США. H. Dixon и D. Barr, уже на американской земле, предложили наименование синдрома — «гиперпаратиреоз», куда включили перечисленные выше симптомы [47].

К 1931 г. в Европе и США появились сообщения о почти 20 операциях по поводу гиперпаратиреоза, в основном с благополучными исходами [46, 48]. В клинике Мэйо была удалена аденома у девочки 14 лет, у другой больной — злокачественная опухоль. В Лондоне опытный тиреоидный хирург A. Walton [49] успешно оперировал 4 больных. Он, в частности, указал значение для успеха операции широкой экспозиции паращитовидных желез и, при необходимости, ревизии средостения. В этот период начали широко применять рентгенологические исследования для определения степени остеопороза. Большое значение имело развитие представлений об эмбриогенезе паращитовидных желез, путях их миграции, типичных и атипичных местах локализации.

Отсутствие этих знаний нередко приводило к неудачам поисков паратиреоидных опухолей даже в случаях наличия характерной картины заболевания. В этом аспекте заслуживают упоминания исследования лондонского анатома и эмбриолога J. Gilmoir [50]. По материалам 527 аутопсий он установил, что в 452 (86%) случаях обнаруживались 4 и более железы, в 69 (13%) — три и в 6 (1%) — 2. Средний вес одной железы у мужчин составлял 29,4 мг, у женщин — 32,8 мг. Он значительно дополнил данные I. Sandstrom о микроскопическом строении паращитовидных желез. В частности, были выделены главные и оксифильные паренхиматозные клетки и два подтипа последних — промежуточные и светлоклеточные (бледные, водянистые), установлено, что интерстициальная ткань представлена соединительнотканью, жировыми клетками. В зависимости от количества жировых клеток соотношение паренхимы/промежуточная ткань колебалось в пределах от 70:30 до 57:43.

До начала 30-х гг. XX ст. клиника гиперпаратиреоза ассоциировалась исключительно с костными нарушениями, хотя еще в 1884 г. J. Davies-Colley описал случай «остеомаляции» (с большой вероятностью гиперпаратиреоза) в сочетании с камнями в почках [51]. Профессор F. Albright [52], выдающийся исследователь паратиреоидной патологии, с 1930 г. руководивший лабораторией метаболизма в MGH, обнаружил, что примерно у 80% описанных больных с гиперпаратиреозом были камни в почках, и заинтересовался — возможны ли случаи заболевания с камнями в почках без костных нарушений. Он предпринял поиск, называемый сейчас скринингом, среди больных с почечнокаменной болезнью и через 2 недели обнаружил больную с высоким уровнем кальция в крови. При операции в августе 1932 г. у неё удалили паратиреоидную аденому. В последующем еще у 8 больных с почечнокаменной болезнью и без костных нарушений путем исследования кальция и фосфора была диагностирована аденома паращитовидной железы. Так была открыта почечная форма гиперпаратиреоза, как оказалось впоследствии составляющая до 20% случаев заболевания.

MGH в 30-е гг. прошлого столетия занял лидирующие мировые позиции в изучении патологии паращитовидных желез благодаря успехам команд биохимика F. Albright, хирургов E. Churchill и O. Core, патолога B. Castleman. К 1932 г. здесь было выполнено 6 операций

по поводу гиперпаратиреоза, к 1934 г. — 21, к 1936 г. — 30. Из числа выдающихся достижений этого периода следует упомянуть открытие почечной формы заболевания, вторичного гиперпаратиреоза, описание светлоклеточной (светло-водянистой) диффузной гиперплазии всех четырех желез, исследования кальций-фосфорного метаболизма и разработку точных методов определения их компонентов, работы по эмбриологии, топографии паращитовидных желез, формирование тактико-технических принципов хирургического лечения гиперпаратиреоза, профилактики и лечения осложнений. На основе анализа 25 собственных наблюдений и сборной статистики из 162 случаев была разработана одна из первых классификаций опухолевых и гиперпластических форм гиперпаратиреоза [52-57]. Заслуживает упоминания интересная деталь [57]. К началу 40-х гг. MGH располагал опытом диагностики и лечения 67 больных гиперпаратиреозом, тогда как крупнейшая в США клиника Мэйо имела только 14 наблюдений. Из Рочестера в Бостон был срочно командирован один из ведущих хирургов R. Keating, который ознакомился с основными достижениями коллег. После его возвращения в течение года в клинике Мэйо было выявлено столько больных гиперпаратиреозом, сколько их было за все предыдущие годы. Здесь же в 1929 г. R. Wilder впервые удалил «злокачественную аденому» паращитовидной железы [46]. Ответить на вопрос, действительно ли это был первый случай паратиреоидного рака, трудно, т.к. остается неопределенной гистология опухоли, удаленной в 1925 г. F. Mandl. 6.01.1926 г. в Чикаго E. Lewis [58] по поводу компрессионного синдрома удалил у женщины 29 лет опухоль на шее 8×6×4 см, расположенную позади левой доли щитовидной железы, без признаков гиперпаратиреоза, которая при гистологическом исследовании оказалась карциномой паращитовидной железы.

Таким образом, период длительностью примерно в 50 лет — от открытия паращитовидных желез в 1880 г. XIX ст. до конца 30-х гг. XX ст. — характеризовался накоплением значительных массивов данных о роли паращитовидных желез в организме, открытием и изучением различных форм их патологии, разработкой основных принципов диагностики и хирургического лечения. Тем не менее, заболевания паращитовидных желез оставались редкостью, и время, когда они займут одно из ведущих мест в эндокринной хирургии, было еще впереди.

Список использованной литературы

1. Denninger H. Osteitis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian // Arch. Pathol.— 1931.— Vol.— P. 939-947.
2. Wells C. Polyostotic fibrous displasia in a 7th century Anglo-Saxon // Br. J. Radiol.— 1963.— Vol. 36.— P. 925-926.
3. Cook M., Molto E., Anderson C. Possible case of hyperparathyroidism in a Roman period skeleton from Dakhleh Oasis Egypt diagnosis using bone histomorphometry // Am. J. Phys. Antropol.— 1988.— Vol. 75.— P. 7523-7530.
4. Greep R. Parathyroid hormone. In: Von Euler V. Heller H., eds. / Comparative Endocrinology.— New York, Academic Press, 1963.— P. 325-370.
5. Evolution of Vertebrate Endocrine System / Pang P., Epple A. eds. Texas. Tech. Press, 1980.— 404 p.
6. Kafetzis I-D., Diamantopoulos A., Christakis I. et al. The discovery of the parathyroid glands and their function // Hormones.— 2011.— Vol. 10.— P. 80-84.
7. Courtial J. Nouvelles observation anatomiques sur les os, sur leurs maladies extraordinaires.— Paris: L.d'Houry, 1705.— 224 p.
8. Dickson Th. A remarkable case of the softness of the bones, by the Mr. Henry Thomson, Surgeon to the London Hospital // Medical Observations and Inquiries.— 1776.— Vol. 5.— P. 259-264.
9. Rowlands B. Hyperparathyroidism: an early historical survey // Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.— 1972.— Vol. 51.— P. 81-90.
10. Clarke J. Commentaries on some of the most important children's diseases. Part 1.— London: Longman, 1815.— P. 86-97.
11. Steinheim S. Zwei seltene Foramen von hitzigen Rheumatismus / Hecker's Ann.— Berlin, Enslin, 1830.— P. 22-30.
12. Dance B. Observations sur une espee de tetanus intermittent // Arch. Gen. Med.— 1831.— Vol. 26.— P. 190-205.
13. Corvisard F. De la contracture des extremités en tetanie. These.— Paris: Imp. Rignoux, 1852.— 108 p.
14. Trousseau A. De la congestion cerebrale apoplectiforme, dans ses rapports avec epilepsie // Gaz. Med. Paris.— 1861.— № 16.— P. 51
15. Erb W. Zur Lehre von der Tetanie nebst Benerkungen iber die Prufung der electrischen Erregbarkeit motorischer // Nerven. Arch. Psychiatr. Nervenkr.— 1873.— Vol. 4.— P. 271-316.
16. Chvostek F. Beitrag zur Tetanie // Wien. Med. Presse.— 1876.— № 17.— P. 1201-1203, 1225-12-27, 1253-1258, 1314-1316.
17. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros // Trans. Zool. Soc. London.— 1862.— № 4.— P. 31-58.
18. Cave A. Richard Owen and the discovery of the parathyroid glands. In: Underwood E. (ed.) / Science medicine and history essays of the evolution of scientific thought and medical practice, written in honour Charles Singer.— London: Oxford University Press, 1953.— P. 217-222.
19. Remak R. Untersuchungen iber die Entwicklung der Wirbelthiere / Berlin: Greimer, 1855.— Vol. 194.— P. 39-40, 122-124.
20. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste, dreissig Vorlesungen gehalten wahrend des Wintersemesters 1862-1863 an der Universitat zu Berlin, Berlin: Hirschwald, 1863.— Vol. 3.
21. Sandstrom Iv. Om en ny kortel hos menniskan och atskilliga daggdjur // Upsala Lakareforenings Forhandlingar.— 1880.— Vol. 15.— P. 441-471.
22. Sandstrom Iv. Glandulae parathyroideae (abstract) // Jahresber Fortsschr. Anat, Physiol.— 1880.— Vol. 9.— P. 224-226.
23. Baber E. Researchers on the minute structure of the thyroid gland // Phil. Trans. Roy. Coll.— 1881.— Vol. 172.— P. 577-608.
24. Wolfler A. Weitere Beitrage zur Chirurgischen Behandlung des Kropfes // Wien. Med. Wochenschr.— 1879.— Vol. 28.— P. 758-760.
25. Weiss N. Uber Tetanie Samml Klein vorts, 189 // Innere Med.— 1881.— Vol. 63.— P. 1675-1704.
26. Gley M. Sur les fonctions du corps thyroide // C. R. Soc. Biol.— 1891.— Vol. 43.— P. 841-843.
27. Vassale G. Generali F. On the effects of extirpation of the parathyroid glands // Alien and Neurol.— 1897.— Vol. 18.— P. 57-61.
28. Von Recklinhausen F. Die fibrose oder deformative ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische karcinose in ihren gegenseitigen beziehungen. In: Festschrift fur Rudolph Virchow.— Berlin: Rieme, 1891.— P. 1-89.
29. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol.— 1948.— Vol. 8.— P. 637-657.
30. Askanazy M. Uber Ostitis deformans ohne Ostoides Gewebe // Arb. Pathol. Inst. Tubingen.— 1903.— Vol. 4.— P. 398-422.
31. Harbitz F. On tumors of the parathyroid glands // J. Med. Res.— 1915.— Vol. 32.— P. 361-376.
32. Erdheim J. Tetania parathyreopriva // Mitt. Genzgeb. Med. Chir.— 1906.— Vol. 16.— P. 632-744.
33. Erdheim J. Uber Epithelkorperbefunde bei Osteomalacie // Sitzungsber. Akad. Wissensch. Math. Naturw.— 1908.— Vol. 116.— P. 311-370.
34. Schlagenhauser F. Zwei Falle von Parathyroidea-tumoren // Wien. Klin. Wschr.— 1915.— Vol. 28.— P. 1362.
35. Hoffheinz H. Uber Vergrößerungen der Epithelkorperchen bei ostitis fibrosa und verwandten krankheitsbildren // Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.— 1925.— Vol. 256.— P. 705-735.
36. Loeb J. On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability) produced by solutions of salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium compounds // Am. J. Physiol.— 1901.— Vol. 5.— P. 362-373.
37. MacCallum W., Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism // J. Exp. Med.— 1909.— Vol. 11.— P. 118-151.
38. Hanson A. The hormone of the parathyroid gland // Military Surgery.— 1924.— Vol. 54.— P. 554-560.
39. Collip J. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium // J. Biol. Chem.— 1925.— Vol. 63.— P. 395-438.
40. Mandl F. Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkorperchentumors // Wien. Klin. Wschr.— 1925.— Vol. 38.— P. 1343-1344.
41. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital // New Engl. J. Med.— 1966.— Vol. 274.— P. 1174-1182.
42. Delbridge L., Palazzo F. First parathyroid surgeon: Sir John Bland-Sutton and the parathyroids // ANZ J. Surg.— 2007.— Vol. 77.— P. 1058-1061.
43. Gold E. Ueber die bedeutung der epithelkorperchenvergrossung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen // Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.— 1927.— Vol. 41.— P. 63-82.
44. Bauer W., Albright F., Aub J. A case of osteitis cystica (osteomalacia?) with evidence of the parathyroid bodies metabolic study // J. Clin. Invest.— 1930.— Vol. 8.— P. 229-248.
45. Richardson E., Aub J., Bauer W. Parathyroidectomy in osteomalacia // Ann. Surg.— 1929.— Vol. 90.— P. 730-741.
46. Hunter D. Hyperparathyroidism: generalized osteitis fibrosa // Br. J. Surg.— 1931.— Vol. 19.— P. 203-283.
47. Barr D., Bulger H. The clinical syndrome of hyperparathyroidism // Am. J. Med. Sci.— 1930.— Vol. 179.— P. 449-476.
48. Hellstrom J. Reminiscence: observations on hyperparathyroidism // Rev. Surg.— 1965.— Vol. 22.— P. 381-396.
49. Walton A. The surgical treatment of parathyroid tumors // Br. J. Surg.— 1931.— Vol. 19.— P. 285-291.
50. Gilmour J. The normal histology of the parathyroid glands // J. Pathol. Bacteriol.— 1937.— Vol. 48.— P. 187-222.
51. Taylor S. History of hyperparathyroidism. In: Rothmund M., Wells S. eds. / Progress in surgery, 18. Parathyroid surgery.— Basel: Karger, 1986.— P. 1-12.
52. Albright F., Baird P., Cope O. et al. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism // Am. J. Med. Sci.— 1934.— Vol. 187.— P. 49-65.
53. Albright F., Bloomberg E., Castleman B. et al. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one: clinical studies on the three such cases // Arch. Intern. Med.— 1934.— Vol. 54.— P. 315-329.
54. Castleman B., Mallory T. The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. A study of 25 cases // Am. J. Pathol.— 1935.— Vol. 11.— P. 1-71.
55. Churchill E., Cope O. The surgical treatment of hyperparathyroidism based on 30 cases confirmed at operation // Ann. Surg.— 1936.— Vol. 104.— P. 9-20.
56. Cope O. Hyperparathyroidism: diagnosis and management // Am. J. Surg.— 1960.— Vol. 99.— P. 394-403.
57. Carney J. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandstrom: Contributions from two continents // Am. J. Surg. Pathol.— 1996.— Vol. 20.— P. 1123-1144.
58. Guy C. Tumors of parathyroid glands // Surg. Gynecol. Obst.— 1929.— Vol. 48.— P. 557-565.

(Надійшла до редакції 13.04.2015 р.)