

DOI: 10.17816/PED8520-24

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© А.В. Гостимский, З.С. Матвеева, А.Ф. Романчишен, И.В. Карпатский, С.С. Передереев, О.В. Лисовский, В.В. Погорельчук

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., и др. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 20–24. doi: 10.17816/PED8520-24

Поступила в редакцию: 30.08.2017

Принята к печати: 12.10.2017

Первичный гиперпаратиреоз – заболевание, вызванное избыточной продукцией паратгормона околощитовидными железами. Чаще всего встречаются спорадические случаи заболевания. При семейной форме гиперпаратиреоза, а также в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии болезнь обусловлена генетическими изменениями. При манифестных формах болезни гиперпаратиреоз приводит к деструкции и деформациям костной ткани, остеопорозу, уролитиазу, холелитиазу, панкреатиту, язвенной болезни, нарушениям минерального и электролитного обмена. Костные проявления заболевания могут привести к инвалидизации ребенка. В статье представлен опыт хирургического лечения 15 детей, больных первичным гиперпаратиреозом, в возрасте от 6 до 18 лет, из них 10 девочек и 5 мальчиков, оперированных в период с 1973 по 2017 г. Представлены основные методы диагностики заболевания, трудности своевременной постановки диагноза. Наглядно представлены особенности лабораторных показателей клинических проявлений заболевания. Первичный гиперпаратиреоз у детей сопровождался более тяжелым, чем у взрослых, поражением костной ткани с развитием грубых деформаций конечностей. У 8 (57,3 %) из 15 детей диагностированы манифестные формы заболевания. У 7 (46,7 %) детей паратиреоаденомы обнаружены и удалены в ходе операций по поводу различных заболеваний щитовидной железы. У двух больных паратиреоаденомы удалены в ходе операций, выполняемых по поводу генетически подтвержденного синдрома множественной эндокринной неоплазии IIa типа. В данном исследовании показаны особенности локализации аденом околощитовидной железы, возможности хирургического лечения и динамика клинических проявлений после операции, что позволяет достичь полного выздоровления.

Ключевые слова: околощитовидные железы; паратгормон; первичный гиперпаратиреоз.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDHOOD

© A.V. Gostimskiy, Z.S. Matveeva, A.F. Romanchishen, I.V. Karpatskiy, S.S. Peredereev, O.V. Lisovskiy, V.V. Pogorelchuk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Gostimsky AV, Matveeva ZS, Romanchishen AF, et al. Primary hyperparathyroidism in childhood. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):20-24. doi: 10.17816/PED8520-24

Received: 30.08.2017

Accepted: 12.10.2017

Primary hyperparathyroidism is a disease caused by excessive production of parathyroid hormone by the parathyroid glands. Most often, sporadic cases of the disease occur. In the family form of hyperparathyroidism, as well as in the syndrome of multiple endocrine neoplasia, the disease is caused by genetic changes. In manifest forms of the disease, hyperparathyroidism leads to destruction and deformation of bone tissue, osteoporosis, urolithiasis, cholelithiasis, pancreatitis, peptic ulcer disease, and disorders of mineral and electrolyte metabolism. Bone manifestations of the disease can lead to disability of the child. The article presents the experience of surgical treatment of 15 children, patients with primary hyperparathyroidism, aged from 6 to 18 years old, 10 of them girls and 5 boys operated in the period from 1973 to 2017. The main methods of diagnosis of the disease, the difficulties of timely diagnostic are discussed. The features of laboratory indicators of clinical manifestations of the disease are clearly shown. The clinical manifestations of primary hyperparathyroidism in children differed from adults more heavily damage of bone tissue with the development of gross deformities of the limbs. In 8 (57.3%) of 15 children, manifest forms of the disease were diagnosed. In 7 (46.7%) children, parathyroid adenomas were detected and removed during surgery for various thyroid diseases. In two patients, parathyroid adenomas were removed during operations performed for a genetically confirmed syndrome of multiple endocrine neoplasia of type IIa. In this study, the features of adenoma localization of the parathyroid gland, the possibility of surgical treatment and the dynamics of clinical manifestations after surgery are discussed. Proper treatment allowed to achieve full recovery.

Keywords: parathyroid glands; parathyroid hormone; primary hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, вызванное избыточной продукцией паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ).

Чаще всего встречаются спорадические случаи заболевания. Реже болезнь обусловлена генетическими

изменениями: семейная форма гиперпаратиреоза, а также новообразования из паратиреоидной ткани в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН). При манифестных формах болезни гиперпаратиринемия приводит к деструкции и деформациям костной ткани, остеопорозу, уролитиазу, холелитиазу, панкреатиту, язвенной болезни, нарушениям минерального и электролитного обмена.

При возникновении ПГПТ в детском и подростковом возрасте, когда происходит активный рост и формирование скелета, костные проявления заболевания выходят на первый план [2] и могут стать причиной инвалидизации ребенка.

Первыми специалистами, к которым обращаются дети и родители, как правило, оказываются участковые педиатры, ревматологи, ортопеды, травматологи и гастроэнтерологи. Вследствие того что ПГПТ в детском возрасте встречается крайне редко и знания об этом заболевании педиатров недостаточны, возможны диагностические ошибки, приводящие к поздней постановке диагноза.

Первый случай ПГПТ у ребенка описан в 1930 г., когда J. Pemberton и K. Geddie из клиники Мэйо, США, представили больную девочку в возрасте 14 лет [11]. С тех пор опубликовано около трехсот наблюдений ПГПТ у детей и подростков. Как правило, авторы сообщают о наблюдениях от одного до нескольких десятков случаев этого заболевания в детском и подростковом возрасте [1, 3–7, 9, 10, 12]. Наибольшее число наблюдений представлено из клиники Мэйо — 52 пациента до 19 лет [11], при этом у 2 больных аденомы ОЩЖ диагностированы в составе синдрома МЭН 2а типа (синдром Сиппла), у одного пациента выявлен семейный вариант ПГПТ.

Все авторы отмечают яркую выраженность симптомов заболевания в детском возрасте. Однако есть описания и бессимптомной формы этой патологии [8]. В ходе обследования 11-летнего мальчика обнаружена гиперкальциемия и гиперпаратиринемия, вызванные солитарной аденомой ОЩЖ. При этом клинические проявления гиперпаратиреоза отсутствовали.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Центре хирургии органов эндокринной системы г. Санкт-Петербурга в период с 1973 по 2017 г. оперировано 15 больных ПГПТ в возрасте от 6 до 18 лет, из них 10 девочек и 5 мальчиков. Коэффициент Ленц–Бауэра составил 1 : 2. Средний возраст больных — $11,9 \pm 0,71$ года.

Применялись следующие методы обследования: определение в сыворотке крови уровней общего

и ионизированного кальция, неорганического фосфора, исследовалось содержание кальция в суточной моче. Уровень ПТГ определялся у пациентов, находившихся в клинике после 1995 г. Для обнаружения костных проявлений заболевания использовались рентгенография и денситометрия. Состояние мочевыделительной системы оценивалось при помощи пробы Реберга, ультразвукового исследования (УЗИ), ренографии и урографии. С целью топической диагностики паратиреоаденом выполнялись УЗИ, скинтиграфия с технетрилом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более чем в половине наших наблюдений диагностированы манифестные формы заболевания: у 8 (57,3 %) из 15 детей.

В ходе осмотра и обследования пациентов отмечено, что у 6 (40,0 %) больных ПГПТ в клинической картине заболевания преобладали проявления костной формы заболевания: резкая мышечная слабость, выраженные деформации скелета, особенно нижних конечностей, за счет растяжения суставных связок и нарушений зон роста, костные и суставные боли, остеопороз, отставание костного возраста от паспортного, задержка физического развития (рис. 1).

Несмотря на яркую клиническую картину, во всех наблюдениях правильный диагноз установлен спустя 2–3 года от предъявления первых жалоб. У двух (13,3 %) 14-летних пациентов поздняя диагностика заболевания привела к развитию гиперкальциемического криза.

У одного (6,7 %) подростка ПГПТ проявился только повторными приступами почечных колик.

Еще у одного (6,7 %) пациента 17 лет ПГПТ манифестировал диспептическими явлениями, болями



Рис. 1. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза у ребенка

в животе, запорами и был причиной хронической язвы двенадцатиперстной кишки (висцеропатическая форма ПГПТ).

У 7 (46,7 %) детей паратиреоаденомы обнаружены и удалены в ходе операций по поводу различных заболеваний щитовидной железы. У 4 пациентов поводом к хирургическому лечению были диагностированные до операции карциномы щитовидной железы: в трех наблюдениях папиллярный рак, в одном — медуллярный. Случайной находкой аденома ОЩЖ стала в ходе профилактической тиреоидэктомии по поводу синдрома Сиппла. Еще в одном наблюдении больная оперирована по поводу диффузного токсического зоба.

При этом в трех (20,0 %) наблюдениях новообразования ОЩЖ не сопровождалось ни клинически, ни лабораторными проявлениями заболевания и расценены как инциденталомы.

Еще у четырех (26,7 %) больных опухоли ОЩЖ проявились до операции только лабораторными изменениями (гиперкальциемией и гиперпаратиринемией). Эти наблюдения отнесены к лабораторной форме ПГПТ.

У 6 (42,9 %) пациентов в клинической картине отмечены полиурия и полидипсия. Также у 6 (40,0 %) больных в анализах мочи выявлены гиперкальциу-

рия, гипоизостенурия, оксалатурия. Гиперкальциемия в пределах от 2,6 до 3,6 ммоль/л и гипофосфатемия отмечены в анализах крови 12 (80,0 %) больных.

Уровень ПТГ до операции исследован у 12 (80,0 %) детей, оперированных после 2000 г. Гиперпаратиринемия установлена в 11 (73,3 %) случаях. При костной форме заболевания уровень ПТГ превысил нормальные значения в десятки раз.

Наиболее информативным методом топической диагностики паратиреоаденом был радиоизотопный метод (рис. 2), использованный в 6 (40,0 %) наблюдениях. Данные о расположении паратиреоидных опухолей, полученные этим методом исследования, соответствовали интраоперационным находкам у всех больных.

УЗИ, выполненное на амбулаторном этапе обследования, оказалось неинформативным в шести случаях из десяти. Ложноотрицательные результаты обусловлены тем, что новообразования ОЩЖ расценивались как узлы щитовидной железы или не были обнаружены вовсе. Пример визуализации паратиреоаденомы при помощи УЗИ представлен на рис. 3.

У двух больных паратиреоаденомы удалены в ходе операций, выполняемых по поводу генетически подтвержденного синдрома МЭН IIa типа (синдром Сиппла). В одном наблюдении (мальчик 6 лет) выполнена профилактическая тиреоидэктомия и удаление паратиреоаденомы, не сопровождавшейся повышением уровней кальция и паратгормона крови. В ходе последующего гистологического исследования препаратов установлена С-клеточная гиперплазия в ткани щитовидной железы и светлоклеточная аденома ОЩЖ. Во втором случае (девочка 12 лет) удалена щитовидная железа с фокусами медуллярного рака, подтвержденного впоследствии гистологически, и аденома ОЩЖ, имевшая интралимфическое расположение. Во втором наблюдении уровень кальция и паратгормона до операции также был нормальным. Паратиреоаденомы в этих случаях отнесены к инциденталомам. Оба приведенных примера доказывают необходимость тщательной ревизии всех зон вероятного расположения паратиреоидной ткани опытными высококвалифицированными хирургами-эндокринологами.

Предоперационная подготовка детей, больных ПГПТ, ход хирургических вмешательств не отличались от таковых у взрослых больных ПГПТ.

В одном наблюдении инциденталомы ОЩЖ забор крови производился в ходе операции: до и после удаления паратиреоаденомы. В ходе исследования зарегистрированы нормальные значения ПТГ без снижения показателя после операции.

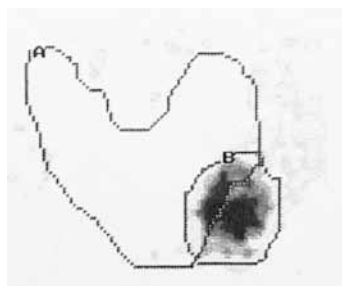


Рис. 2. Сцинтиграфия околощитовидных желез с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -пертехнетрат. Гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции аденомы околощитовидной железы, расположенной у нижнего полюса левой доли щитовидной железы



Рис. 3. УЗ-картина аденомы околощитовидной железы

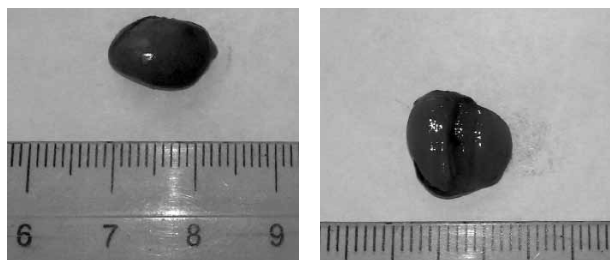


Рис. 4. Макропрепарат удаленной аденомы околощитовидной железы

У всех оперированных детей аденомы ОЩЖ располагались на шее, диаметр — от 0,5 до 4,5 см (в среднем — $2,2 \pm 0,47$ см) и масса — от 0,5 до 6,5 г (в среднем — $3,7 \pm 0,85$ г) (рис. 4). Множественные аденомы удалены в двух случаях.

У большинства пациентов аденомы располагались в типично расположенных ОЩЖ. В двух наблюдениях (13,3 %) паратиреоаденомы были дистопированы и располагались в ткани верхних полюсов вилочковой железы. В ходе послеоперационного гистологического исследования у всех больных верифицированы светлоклеточные аденомы ОЩЖ.

В послеоперационном периоде у 9 (66,7 %) больных отмечалось снижение уровня кальция крови и ПТГ сразу после операции. В сроки от 6 до 18 мес. исчезли рентгенологические признаки ПГПТ, а в дальнейшем, по мере роста детей, наблюдалось исправление костных деформаций конечностей, рассасывание экзостозов. У одного пациента в течение года после операции сохранялась гиперпаратиринемия при значении общего кальция крови $2,0\text{--}2,1$ ммоль/л, что объяснялось «синдромом голодных костей» и потребовало длительного приема препаратов кальция и витамина D_3 . Рецидивов заболевания выявлено не было. Одной пациентке через 2 года после паратиреоаденомэктомии выполнена тимэктомия по поводу миастенической тимомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления ПГПТ у детей отличались более тяжелым, чем у взрослых, поражением костной ткани с развитием грубых деформаций конечностей. Диагностика и хирургическое лечение ПГПТ у детей и подростков были такими же, как у взрослых пациентов. Хирургическое лечение, выполненное опытными хирургами-эндокринологами, позволило эффективно лечить этих больных, добиваясь полного выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голохвастов Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз. – СПб.: Гиппократ, 2003. – 136 с. [Golohvastov NN. Primary hyperparathyroidism. Saint Petersburg: Gippokrat; 2003. 136 p. (In Russ.)]

2. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Первичный гиперпаратиреоз у ребенка 14 лет. Эндокринная хирургия 2003–2014 гг. Российский симпозиум с международным участием. [Gostimskiy AV, Romanchishen AF, Matveeva ZS. Primary hyperparathyroidism in 14-th years old child. Endokrinnaya hirurgiya 2003-2014. (Conference proceedings) Rossijskij simpozium s mezhdunarodnym uchastiem. (In Russ.)]
3. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте. Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Российского симпозиума с международным участием. 15–17 сентября 2010 г. – Челябинск: Изд-во Челябинской государственной медицинской академии, 2010. – 96 с. [Gostimskiy AV, Romanchishen AF, Matveeva ZS. Primary hyperparathyroidism in childhood. Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii. (Conference proceedings) XIX rossijskij simpozium s mezhdunarodnym uchastiem. 2010 sep 15-17. Chelyabinsk: Chelyabinskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya; 2010. 96 p. (In Russ.)]
4. Гостимский А.В., Передереев С.С. Современные проблемы хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом детского возраста // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 4. – С. 69–76. [Gostimskiy AV, Peredereev SS. Surgical treatment of diffuse toxic goiter in children. *Pediatr.* 2013;4(4):69-76. (In Russ.)]
5. Гостимский А.В. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – СПб.: СПбГПМУ, 2009. [Gostimskiy AV. Surgical treatment of children and teenagers with pathogenetic different cancer of a thyroid gland. [dissertation] Saint Petersburg: SPbGPMU; 2009. (In Russ.)]
6. Гостимский А.В., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В. Токсическая аденома щитовидной железы у детей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т. 166. – № 2. – С. 89–90. [Gostimskiy AV, Skorodok YuL, Ditkovskaya LV. Toxic adenoma of a thyroid gland at children. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2007;166(2):89-90. (In Russ.)]
7. Николаев О.В., Таркаева В.Н. Гиперпаратиреоз. – М., 1974. – 264 с. [Nikolaev OV, Tarkaeva VN. Hyperparathyroidism. Moscow; 1974. 264 p. (In Russ.)]
8. Allen DB, Friedman AL, Hendricks SA. Asymptomatic primary hyperparathyroidism in children. Newer methods of preoperative diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1986;140(8):435-437.
9. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients. A separate disease entity? *Arch Surg.* 1999;134(6):651-656. doi: 10.1001/archsurg.134.6.651.

10. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res.* 2002;17(Suppl2):44-50.
11. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):1073. doi: 10.1542/peds.2004-0804.
12. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, et al. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *J Med.* 1996;89:921-932. doi: 10.1093/qjmed/89.12.921.
13. Muller H. Sex, age and hyperparathyroidism. *Lancet.* 1969;1:449-450. doi: 10.1016/S0140-6736(69)91484-6.

◆ Информация об авторах

Александр Вадимович Гостимский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Зоя Сергеевна Матвеева — канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ikar122@list.ru.

Анатолий Филиппович Романчишен — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Игорь Владимирович Карпатский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и медицинской химии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ivspb@mail333.com.

Сергей Сергеевич Передереев — ординатор, хирургическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: speredereev@yandex.ru.

Олег Валентинович Лисовский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и медицинской химии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru.

Виктор Викторович Погорельчук — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и медицинской химии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Alexandr V. Gostimsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Zoya S. Matveeva — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: ikar122@list.ru.

Anatoliy F. Romanchishen — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Igor V. Karpatskiy — MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: ivspb@mail333.com.

Sergey S. Peredereev — Resident doctor, Surgical Department No 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: speredereev@yandex.ru.

Oleg V. Lisovskiy — MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru.

Victor V. Pogorelchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru.