

С.Т. Зубкова, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях паращитовидных желез

Ионам кальция принадлежит важная роль в биологических процессах. Поддержание внеклеточной концентрации ионов кальция в узких пределах имеет огромное значение для функционирования многих тканей. В скелетной и сердечной мышце перемещение ионов кальция между цитозолем и саркоплазматическим ретикуломом является необходимым для сокращения и расслабления. Концентрация свободных ионов кальция влияет на нейромышечную возбудимость и другие функции клеток и находится под гормональным контролем, главным образом со стороны паратиреоидного гормона. При их слишком высокой концентрации в крови могут возникнуть аритмии вплоть до фибрилляции желудочков сердца. При низком содержании кальция в плазме возбудимость скелетной мышцы возрастает, а при высоком – угнетается. Кальций необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзогенных железистых клеток. Помимо регуляторной активности, кальций является основным компонентом костного скелета.

В организме молодого человека с массой тела 70 кг содержится около 1100 г (27,5 моль) кальция, из которых 99% – в скелете в форме гидроксипапатита. Примерно 1% кальция (около 1 г) содержится в мягких тканях и во внеклеточном пространстве, где он принимает участие во всех биохимических процессах. Кальций в плазме крови при норме 10 мг/дл (5 мекв/л, 2,5 ммоль/л) частично связан с белками (1,16 ммоль/л) и частично растворенный, свободный (1,34 ммоль/л). Свободный, ионизированный кальций в жидкостях организма – жизненно необходимый вторичный менеджер, который необходим для коагуляции крови, сокращения мышц и нервной деятельности. В плазме крови кальций связывается с белками крови, около 80% – с альбуминами и 20% – с глобулинами. Концентрация кальция в плазме регулируется с высокой точностью, изменение ее всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие.

В регуляции гомеостаза Ca^{2+} принимают участие три основных гормона:

- паратгормон (ПТГ), секретлируемый паращитовидными железами (ПЩЖ);
- кальцитонин (КТ), секретлируемый щитовидными железами;
- наиболее важный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксистероидкальциферол [$1,25(OH)_2D_3$].

Паратгормон – линейный полипептид с молекулярной массой 9500, который имеет 84 аминокислотных остатка. Паратгормон взаимодействует с плазматическими рецепторами, что приводит к активации аденилатциклазы и повышению концентрации цАМФ как в крови, так и в моче.

Действие ПТГ направлено на сохранение кальция в организме и увеличение его содержания путем стимуляции резорбции Ca^{2+} из костей, извлечения кальция из клубочкового фильтрата и ускорения образования $1,25(OH)_2D_3$ в почках, что приводит к усилению абсорбции Ca^{2+} из кишечника. Он уменьшает уровень фосфата в плазме крови и увеличивает экскрецию фосфата с мочой путем уменьшения реабсорбции фосфата в проксимальных канальцах. Паратгормон также оказывает действие на обмен фосфора и магния. В организме содержится 500-800 г фосфора (85% в скелете и 15% в мягких тканях) и 25 г магния (65% в скелете и 35% в мягких тканях).

$1,25(OH)_2D_3$ – стероидный гормон, образующийся из витамина D, синтез и секрецию которого регулируют кожа, печень и почки, а также немаловажное значение имеет диета. Витамин D_2 поступает в организм с пищей, а D_3 синтезируется в коже. Оба витамина в печени гидроксилируются 25-гидроксилазой с образованием 25-гидроксивитамина D_2 и D_3 . Обе формы витамина циркулируют в крови, и их биологическая активность одинакова. Секреция витамина D_3 увеличивает скорость всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте.

Кальцитонин – кальцийснижающий гормон; пептид, состоящий из 32 аминокислот, который секретруется парафолликулярными клетками (К-клетками) щитовидной железы, происходящими из нервного гребешка. Основные стимулы его секреции – повышенный уровень Ca^{2+} в сыворотке крови, некоторые гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно гастрин. Секреция КТ наблюдается только при значительном увеличении их уровня. КТ ингибирует резорбцию костей, тормозит выход органических и минеральных компонентов кости из костного матрикса, что приводит к снижению уровня гидроксипролина Ca^{2+} и фосфата в моче. В норме его уровень колеблется от 5 до 100 пг/мл.

Гомеостаз кальция может нарушаться при различных патологических состояниях – гиперпаратиреозе (ГПТ), гипопаратиреозе, остеопорозе, болезни Педжета, медуллярном раке щитовидной железы, поражении почек, рахите, панкреатите и множестве других гиперкальциемических состояний. Большинство синдромов с гиперкальциемией имеют следующие первичные эффекты: повышенная костная резорбция, повышенная почечная реабсорбция или сниженная экскреция и повышенная кишечная абсорбция.

Гиперпаратиреоз

Распространенность ГПТ составляет 35-50 случаев на 100 тыс. населения, и у 85% больных основной причиной его развития является аденома одной из ПЩЖ, у 14% – гиперплазия и у 1% – карцинома. Иногда заболевание развивается в сочетании с другими эндокринными неоплазиями (МЭН I и II). Пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет, в 2 раза чаще заболевание развивается у женщин, и в возрастной группе старше 60 лет соотношение достигает 1:3. Гиперпаратиреоз нередко имеет бессимптомное течение и в 50% случаев обнаруживается случайно – после биохимического скринингового исследования и выявления гиперкальциемии. Установлена высокая смертность при ГПТ, и причиной летальных исходов являются сердечно-сосудистые события, риск развития которых увеличен при указанной патологии.

Выделяют следующие клинические формы ГПТ: костную форму, которая встречается у 42% больных, висцеропатическую (36% пациентов) и смешанную (22% больных). Клинические проявления этих форм ГПТ представлены в таблице 1. Каждая из этих форм заболевания может сочетаться с сердечно-сосудистыми нарушениями, симптомы которых могут наблюдаться даже у лиц с минимальным или бессимптомным течением ГПТ. Более частой жалобой у пациентов с ГПТ является мышечная слабость. Некоторые исследователи настаивают на выделении более редких клинических вариантов – суставного, кожно-аллергического, ревматоидного, миалгического,

сердечно-сосудистого. Однако следует отметить, что редко удается выделить в «чистом» виде ту или иную форму ГПТ и в большинстве случаев можно говорить о превалировании той или иной формы заболевания.

Развивающиеся структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным либо вторичным ГПТ связаны непосредственно с увеличенным уровнем ПТГ и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Первичный ГПТ связан с гиперсекрецией ПТГ ПЩЖ в результате их гиперплазии (2-6%) или развития опухоли (солитарная – у 80-90% или множественная – у 2-3% пациентов, аденома, рак – у 0,5-3%) и характеризуется увеличением уровня кальция и снижением уровня фосфора в сыворотке крови, симптомокомплексами костных и почечных изменений, нарушением функции желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

При ГПТ у 10-40% больных регистрируется повышение артериального давления, и его уровень коррелирует с уровнем ПТГ в крови. Частота первичного ГПТ как причины развития артериальной гипертензии составляет 0,1-0,2% среди всех причин артериальной гипертензии в общей популяции. По данным различных исследователей, артериальная гипертензия встречается у 10-70% больных первичным ГПТ.

Артериальная гипертензия носит систолический характер, рефрактерна к лечению, сочетается с ранними повреждениями органов-мишеней, возникающими раньше, чем при эссенциальной гипертензии, сопровождается гипертрофией левого желудочка и



С.Т. Зубкова

укорочением интервала QT, фиксируется на фоне повышенной утомляемости, болей в костях и суставах, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, остеопороза, полиурии, полидипсии, формирования камней в мочеполовых органах и нарушений электролитного баланса (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия). Формирование артериальной гипертензии связывают с гиперкальциемией, нарушением функции почек, активацией ренин-альдостероновой системы.

Гиперкальциемия может быть причиной снижения частоты сердечных сокращений, на ее фоне диагностируется расширение комплекса QRS и увеличение продолжительности зубца T. Зубец T может быть закругленным, сниженной амплитуды, сглаженным, двухфазным или отрицательным. При гиперкальциемии регистрируется укорочение интервала от начала зубца Q до начала зубца T (укорочение сегмента ST). Степень этого укорочения обратно пропорциональна уровню кальция в крови. Установлено также укорочение электрической систолы желудочков – интервала QT, которое также обратно пропорционально уровню Ca^{2+} в крови. При этом может регистрироваться выраженный зубец U. Значительное повышение уровня кальция в крови может сопровождаться удлинением интервала QT, обусловленным увеличением продолжительности зубца T.

Примером указанных изменений электрической систолы желудочков является ЭКГ больного с ГПТ в дооперационном периоде, у которого при определении уровня кальция в крови выявлено его повышение (4,4 ммоль/л) (рис. 1).

Гиперкальциемия может приводить к нарушению атриовентрикулярной

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений при ГПТ

Клинические синдромы	Клинические проявления
Нефропатия	Полиурия, полидипсия вторичная, нефролитиаз, уролитиаз
Нейромиопатия	Миастения, миалгия
Желудочно-кишечные проявления	Язвенная болезнь, гастриты, энтероколиты, панкреатиты
Расстройства высшей нервной деятельности	Психастения, депрессия, нарушение сна
Остеопатии	Остеопороз, переломы, деформации костей, расшатывание и выпадение зубов, фиброзно-костный остит
Сердечно-сосудистые нарушения	Кальцификация створок клапанов, аритмии, нарушения AV-проводимости, короткий QT, артериальная гипертензия, удлинение интервала PR и комплекса QRS, гипертрофия левого желудочка

Таблица 2. Группы пациентов с повышенным риском развития нарушений функции ПЩЖ

Гиперпаратиреоз	Гипопаратиреоз
Женщины в период менопаузы	Лица, перенесшие операции в области шеи, в частности удаление щитовидной железы
Лица, у которых отмечен длительный период выраженного дефицита кальция или витамина D в анамнезе	Лица, имеющие близких родственников, страдающих гипопаратиреозом
Пациенты, длительно принимающие литий	Лица, проходившие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в области шеи
Пациенты, проходившие лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний в области шеи	



Рис. 1. ЭКГ больного с ГПТ. Уровень кальция – 4,4 ммоль/л, калия – 4,3 ммоль/л. Зарегистрировано укорочение интервала QT (0,300 с при норме 0,340 с), обусловленное укорочением сегмента ST

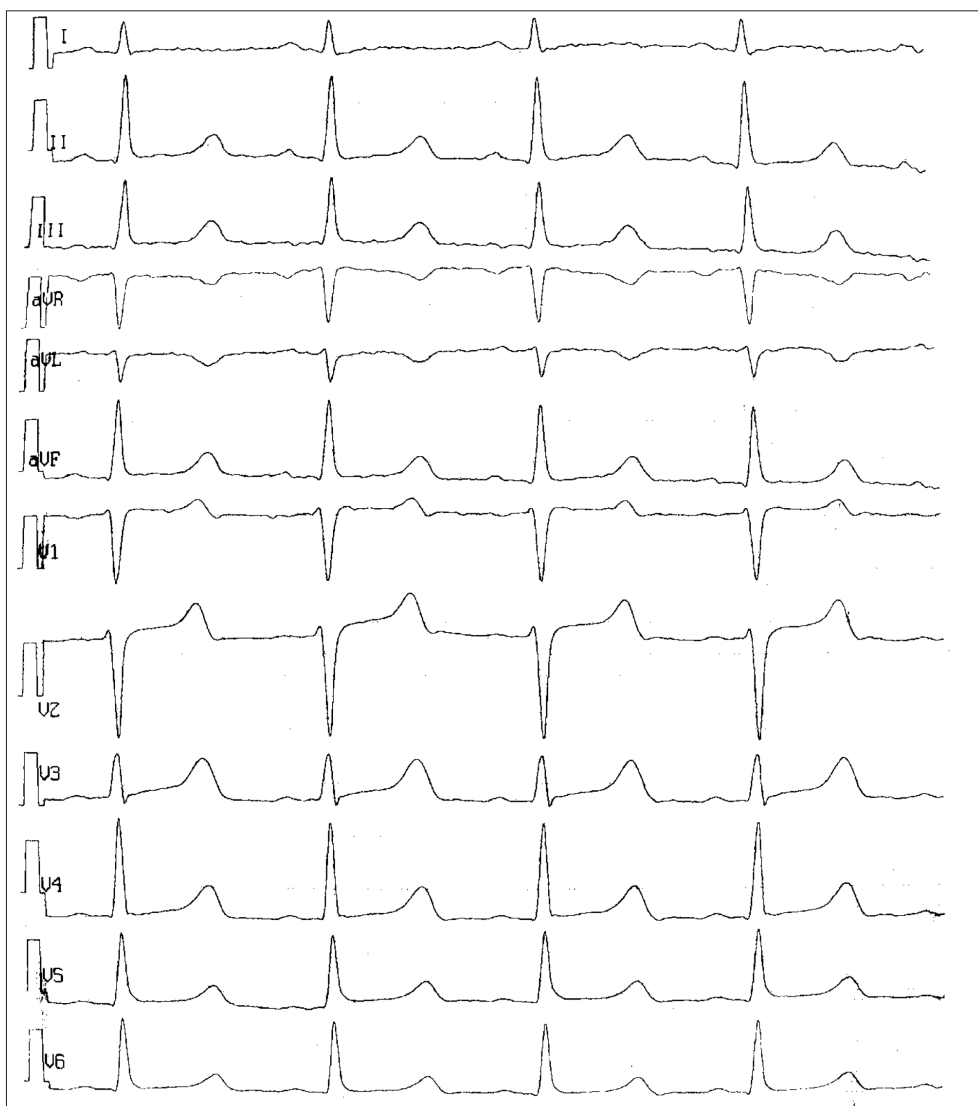


Рис. 2. ЭКГ больного с гипопаратиреозом и послеоперационным гипотиреозом. Выявлено удлинение интервала QT (0,460 с при должной величине 0,350 с), обусловленное удлинением сегмента ST. Уровень кальция – 1,48 ммоль/л, калия – 4,5 ммоль/л

проводимости и развитию атриовентрикулярной блокады различной степени. При очень высокой концентрации кальция (свыше 65 мг%) диагностируется синусовая тахикардия с желудочковыми экстрасистолами и мерцание предсердий или желудочков вплоть до асистолии. Гиперкальциемия усиливает действие наперстянки и, наоборот, повышает возбудимость и чувствительность сердечной мышцы к наперстянке, в результате чего могут возникнуть аритмии с летальным исходом.

Точные уровни кальция и ПТГ, при которых появляются электрокардиографические признаки, не установлены, однако некоторые авторы указывают на появление ЭКГ-признаков при концентрации кальция в сыворотке крови около 15 мг% (нормальная концентрация кальция – 9–11,5 мг%).

Длительная гиперкальциемия сопровождается отложением кальция в фиброзном скелете сердца, клапанах, стенках венечных артерий и кардиомиоцитах. Она является фактором риска развития атеросклероза. В ряде исследований продемонстрирована высокая частота обнаружения кальцификатов при ЭхоКГ сердца у больных с первичным ГПТ. Исследователи отмечают наличие кальцификатов в аортальном клапане у 63% пациентов и в митральном клапане – у 49%, что значительно превосходит показатели группы контроля при идентичном возрасте и поле больных (12 и 15% соответственно). У пациентов выявляется кальцификация створок клапанов и их деформация, а также признаки стеноза и недостаточности аортального и митрального клапанов. Отмечена более высокая частота отложений Ca^{2+} в миокарде (69%) по сравнению с группой контроля (17%), кроме того, обнаружена значительная корреляция между гипертрофией левого желудочка и наличием кальцинатов в миокарде.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз – заболевание, вызванное сниженной выработкой ПТГ вследствие удаления или повреждения ПЩЖ во время операции на щитовидной железе, возникшее в результате инфекционного, лучевого, интоксикационного повреждения или нарушения периферической чувствительности к ПТГ; характеризуется нарушением фосфорно-кальциевого обмена, гиперфосфатемией, гипокальциемией, развитием судорожного синдрома вследствие увеличенной возбудимости нервно-мышечного аппарата.

Гипокальциемия – результат сниженного всасывания кальция в кишечнике, снижения его мобилизации из костей, недостаточной реабсорбции кальция в почечных канальцах. При этом нарушается проницаемость клеточных мембран и увеличивается нервно-мышечная возбудимость. Гипокальциемия возможна также при острой или хронической недостаточности почек, дефиците метаболитов витамина D, псевдогипопаратиреозидизме, остром панкреатите.

При тетании увеличивается тонус симпатической нервной системы, проявлениями чего являются бледность, тахикардия, а при преобладании парасимпатического влияния – брадикардия, гипотония. Вследствие спазма гладкой мускулатуры и коронарных сосудов могут возникать симптомы, симулирующие сердечно-сосудистые заболевания (приступы мигрени, стенокардия, бронхиальная астма) и заболевания желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы. Частыми являются симптомы вегетативно-сосудистых нарушений, к которым относятся парестезии, сердцебиение и аритмии.

Гипокальциемия сопровождается увеличением продолжительности электрической систолы желудочков – QT, и степень его удлинения обратно пропорциональна уровню кальция в крови. Может наблюдаться также удлинение интервала от начала зубца Q до начала зубца T (сегмент ST), изменяться графика зубца T – появляется слаженность или поздняя симметричная инверсия зубца T либо же зубец становится высоким и заостренным. Гипокальциемия снижает сократительную способность сердечной мышцы, усугубляет сердечную недостаточность, может быть причиной повышения возбудимости миокарда и приводить к экстрасистолии, не вызывая эктопических аритмий. Редко наблюдаются желудочковые экстрасистолы.

Примером изменений электрической систолы желудочков является ЭКГ, зарегистрированная у больного с гипопаратиреозом на фоне послеоперационного гипотиреоза. Выявлено удлинение интервала QT (0,460 с при должной величине 0,350 с), обусловленное удлинением сегмента ST (рис. 2). Уровень кальция в крови – 1,48 ммоль/л, калия – 4,5 ммоль/л.

Таким образом, как при увеличении, так и при снижении уровня кальция в плазме крови возникают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут проявляться изменением возбудимости, проводимости и сократимости миокарда. Эти нарушения обнаруживаются прежде всего при регистрации электрокардиограммы, проявляются изменением продолжительности электрической систолы желудочков (интервал QT), появлением аритмий, блокад, нарушением процессов реполяризации и могут являться диагностическими маркерами изменений кальциевого обмена при первичном обращении больных с различными жалобами, отражающими повреждения желудочно-кишечного тракта, почек, нервной и костной систем.

Особую значимость электрокардиографические признаки, и в первую очередь изменения QT и ST, приобретают у категории пациентов, которые относятся к группам риска нарушений функции ПЩЖ (табл. 2). Раннее выявление нарушений кальциевого гомеостаза и связанных с ними электрокардиографических проявлений является очень важным для профилактики развития тяжелых последствий, связанных с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, кальцинозом клапанов сердца и миокарда, тяжелыми нарушениями ритма сердца.

Диагностика базируется на определении уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови, экскреции кальция и фосфора с мочой, ультразвуковым исследованием ПЩЖ для визуализации их изменений. При подозрении на атипичное расположение опухоли необходимым является проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, сканирования с технецием-МИБИ, рентгенографии скелета, костей конечностей, что позволяет выявить системный остеопороз.

Лечение. Радикальное лечение при ГПТ предусматривает хирургическое удаление аденомы (карциномы) или парциальную паратиреоидэктомию в случае гиперплазии ПЩЖ. Нормализации артериального давления в послеоперационном периоде, по данным различных авторов, удается достичь у 90% пациентов. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых изменений у больных ГПТ проводится в соответствии с общими принципами лечения артериальной гипертензии.