

Обзор литературы

**ГИПОПАРАТИРЕОЗ И КАТАРАКТА
(обзор литературы)***А.А. Мальчугина, Д.С. Атаршиков, Д.В. Липатов, Г.А. Мельниченко**ФГУ “Эндокринологический научный центр” (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)*

Причины возникновения и механизмы развития катаракты до настоящего времени остаются неизученной проблемой. Гипопаратиреоз в большинстве случаев характеризуется снижением функции околощитовидных желез и уменьшением продукции паратиреоидного гормона. Главным клиническим проявлением гипопаратиреоза является снижение содержания кальция в плазме крови. Одним из важных, но малоизученных осложнений гипопаратиреоза считается помутнение хрусталика (катаракта). Так, по данным клинических наблюдений причиной прогрессирования катаракты стал послеоперационный гипопаратиреоз, обусловивший послеоперационную тетанию. Помимо манифестной формы, проявляющейся приступами тетании, существует и латентное течение гипопаратиреоза, при котором основную роль в патогенезе развития катаракты играет нарушение функционирования ионных каналов хрусталика. Кроме того, развитие катаракты может быть связано с длительно существующей гиперфосфатемией на фоне гипокальциемии, что приводит к отложению минеральных ионных комплексов в хрусталике. Таким образом, хотя явная закономерность развития и прогрессирования катаракты на фоне гипокальциемии существует, патогенез в настоящее время не описан достаточно подробно. Тем не менее нормализация уровня кальция плазмы может предотвратить развитие катаракты, поэтому компенсация фосфорно-кальциевого обмена должна проводиться незамедлительно.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, катаракта, паратиреоидный гормон.

Hypoparathyroidism and cataract*A. Malchugina, D. Atarshikov, D. Lipatov, G. Melnichenko**Federal Endocrinological Research Centre, Moscow*

The causes and mechanisms of cataract development are not studied well enough up to the present. Hypoparathyroidism is characterized by the decrease of parathyroid glands function and decrease of parathyroid hormone production in the most cases. The main clinical manifestation of hypoparathyroidism is a low serum calcium level. Cataract is one of the most important but not well studied complications of hypoparathyroidism. According to clinical researches the cause of cataract development is post-operative hypoparathyroidism which caused post-operative tetany. There is a latent development of hypoparathyroidism apart from manifestation form with tetany, when the ion pump lens dysfunction is the basic in pathogenesis of cataract development. Besides, cataract may be caused by long-standing hypocalcaemia associated with hyperphosphatemia, that results to the landing of mineral ion deposits in the lens. Thus, there is progressive cataract with hypocalcaemia, though pathogenesis is not studied in a detailed way at present. Nevertheless, the normal serum calcium level can prevent cataract development. So, early diagnosis and treatment of hypocalcaemia may be useful in controlling the development of cataract.

Key words: hypoparathyroidism, cataract, parathyroid hormone.

Причины возникновения и механизмы развития катаракты до настоящего времени остаются неизученной проблемой, так как не всегда удается установить действующий катарогенный фактор и недостаточно изучены биохимические механизмы развития катаракты. В связи с важностью изучения системных

причин развития катаракты данная статья будет посвящена сочетанию гипопаратиреоза и катаракты.

Гипопаратиреоз в большинстве случаев характеризуется снижением функции околощитовидных желез (ОЩЖ) и уменьшением продукции паратиреоидного гормона (ПТГ), но также известны и пе-

Адрес для корреспонденции: Мельниченко Галина Афанасьевна – доктор мед. наук, член-корр. РАМН, директор Института клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра.
E-mail: Melnich@endocrincentr.ru

риферические формы, возникающие в результате резистентности клеток и тканей организма к действию ПТГ.

Гипопаратиреоз различного генеза наблюдают у 0,2–0,3% населения [7]. Наиболее часто гипопаратиреоз у взрослых развивается после операционного удаления или повреждения ОЩЖ, что чаще происходит после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ) или болезни Грейвса (БГ), повторных или обширных операций по поводу других заболеваний ЩЖ, органов шеи и верхнего средостения, а также после хирургических вмешательств при лечении первичного или вторичного гиперпаратиреоза. После операций на ЩЖ по поводу БГ частота развития транзиторной гипокальциемии составляет около 3,1% [12, 13], а стойкий гипопаратиреоз встречается в 1% случаев [3]. Среди других известных причин гипопаратиреоза выделяют:

- 1) аномальное развитие ОЩЖ (врожденная агенезия или гипоплазия желез);
- 2) деструкцию ОЩД при аутоиммунных заболеваниях;
- 3) снижение функции ОЩЖ, обусловленное нарушением секреции или продукции ПТГ;
- 4) синдромы резистентности к ПТГ (гипомагниемия, псевдогипопаратиреоз).

Все описанные формы имеют сходный патогенез и клиническую картину, различаясь только этиологическими аспектами.

Главным клиническим проявлением гипопаратиреоза является снижение содержания кальция в плазме крови. Транзиторная и обратимая гипокальциемия в послеоперационном периоде, связанная с резким падением содержания ПТГ в крови в результате отека или кровоизлияния в ОЩЖ, может быть обусловлена синдромом “голодных костей” при выраженных формах гиперпаратиреоза (как следствие усиленного поступления кальция в костную ткань при нормализации уровня ПТГ) либо послеоперационной гипомагниемией. Также синдром “голодных костей” может наблюдаться при компенсации тиреотоксикоза в связи с устранением активирующего влияния тиреоидных гормонов на остеокласты. ОЩЖ секретируют ПТГ в зависимости от концентрации ионизированного кальция в плазме крови, которая находится в узких физиологических пределах. ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, синтез витамина D, а именно $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из $25(\text{OH})\text{D}_3$ в проксимальных извитых канальцах почек [4].

Недостаток ПТГ в свою очередь приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия ПТГ на почки, а также

к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением мобилизации его из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. В генезе гипокальциемии имеет значение уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D – кальцитриола, продукция которого зависит от ПТГ. Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, что ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности.

Основными жалобами пациентов с гипопаратиреозом являются:

- судорожные сокращения различных мышечных групп (ларингоспазм, бронхоспазм, дисфагия, рвота, поносы или запоры, тонические судороги). Как правило, судорожные явления и развернутая картина гипопаратиреоза возникают при снижении содержания кальция в крови до 2,0 ммоль/л;
- вегетативные нарушения (жар, озноб, онемение лица, боли в области сердца, нарушение аккомодации, косоглазие, диплопия);
- трофические нарушения (сухость и шелушение кожи, кандидомикоз, подкапсулярная катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос);
- нарушения психики (неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессии).

Одним из важных, но малоизученных осложнений гипопаратиреоза является помутнение хрусталика (катаракта), представляющее собой основной вид патологии хрусталика. Несмотря на простоту и эффективность методов хирургического лечения, катаракта является главной причиной слепоты во всем мире.

Среди основных факторов риска развития катаракты выделяют: возраст, сахарный диабет, расовые особенности, наследственную отягощенность, прием ряда лекарственных препаратов, питание, электромагнитное излучение и радиацию, курение. Имеются сообщения о ряде других факторов, которые увеличивают риск развития катаракты. Среди них такие как миопия, системная гипертензия, почечная недостаточность и различные биохимические нарушения. Таким образом, строится предположение, что катаракта является мультифакторным заболеванием. Эти факторы, возможно, действуют синергично и приводят к единой цепи биохимических событий, вызывающих помутнение хрусталика [2].

Анатомически в хрусталике выделяют передний и задний полюса, экватор, переднюю и заднюю поверхность. Гистологически различают капсулу, эпителии и волокна хрусталика (рис. 1). Все необходимые питательные вещества поступают в хрусталик

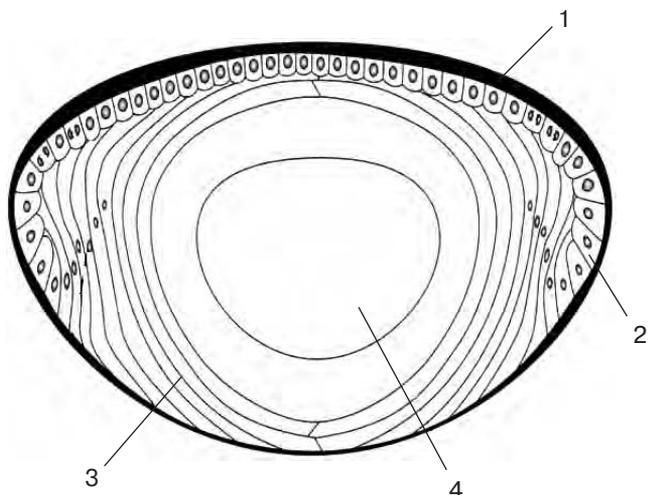


Рис. 1. Схематическое изображение строения хрусталика. 1 — капсула хрусталика, 2 — эпителий хрусталика, 3 — волокна хрусталика, 4 — ядро хрусталика.

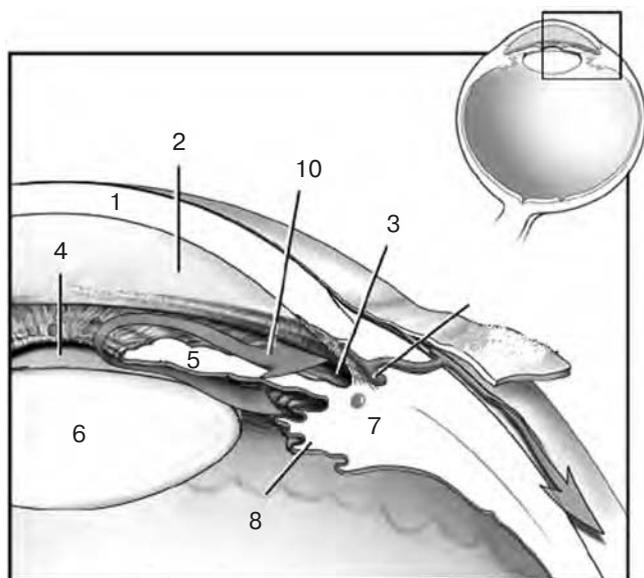


Рис. 2. Продукция и пассаж внутриглазной жидкости. 1 — роговица, 2 — передняя камера, 3 — угол передней камеры, 4 — зрачок, 5 — радужка, 6 — хрусталик, 7 — цилиарное тело, 8 — отростки цилиарного тела, продуцирующие водянистую влагу, 9 — пассаж водянистой влаги, 10 — увеосклеральные вены.

из внутриглазной жидкости путем фильтрации, диффузии и осмоса. Сама внутриглазная жидкость продуцируется отростками цилиарного тела (часть сосудистого тракта глаза) и представляет собой ультрафильтрат плазмы [8] (рис. 2). Эпителий хрусталика содержит различные транспортные системы, необходимые для поставки питательных веществ и электролитов, чтобы поддержать жизнеспособность кортикальных слоев и ядра [2].

Вещество хрусталика состоит на 62% из воды, на 35% из белковых соединений, незначительного количества липидов, глюкозы, холестерина и около 2% минеральных солей. Содержание калия в хрусталике в 25 раз больше, чем во внутриглазной жидкости. Содержание белка в 2–3 раза больше, чем в других тканях [2]. В белковый состав хрусталика входят специфические белки-кристаллины (α -, β -, γ -кристаллины). Высокая концентрация кристаллинов приводит к повышению осмотического давления в клетках и уравнивается высоким содержанием калия и пониженным содержанием натрия. В клетках хрусталика обнаружены те же физиологические клеточные механизмы, которые выявляются и в других клетках. Природа создала для большинства клеток сходные механизмы, функционирование которых обеспечивается одними и теми же белками. Натриевые помпы, кальциевые помпы, $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обмен, $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^{2-}$ -обмен, Na-Ca^{2+} -обмен — все эти механизмы в хрусталике работают так же, как и в других клетках и тканях [2]. Ионы кальция оказывают регулирующее действие на концентрацию других ионов в хрусталике [5] (схема 1).

Общепризнано, что в процесс возникновения и прогрессирования помутнения хрусталика вовлечено большое количество факторов. В хрусталике во время формирования катаракты происходят различные изменения, однако два фундаментальных процесса присутствуют всегда.

Один из этих процессов протекает в кортикальных слоях и вызывается нарушениями электролитного состава, что приводит к повышенной гидратации хрусталика. Это описывается как осмотический тип катаракты. При кортикальном типе катаракты увеличивается содержание натрия и снижается содержание калия. Одной из возможных причин этих изменений является увеличение проницаемости мембран для ионов натрия. Баланс между содержанием различных катионов поддерживается с помощью катионной помпы. Вначале эти изменения могут быть компенсированы некоторой потерей ионов калия. При уменьшении содержания внутриклеточного калия дальнейшее увеличение ионов натрия сопровождается увеличением содержания ионов хлора, что приводит к обводнению вещества хрусталика. Таким образом, кортикальный тип катаракты характеризуется высоким содержанием ионов натрия, хлора и снижением содержания ионов калия, что ведет к выраженной гипергидратации.

Агрегация протеинов является другим процессом, приводящим к помутнению хрусталика. При формировании катаракты различные кристаллины объединяются и формируют крупные агрегаты. Эти агрегаты могут свободно плавать в цитоплазме, как

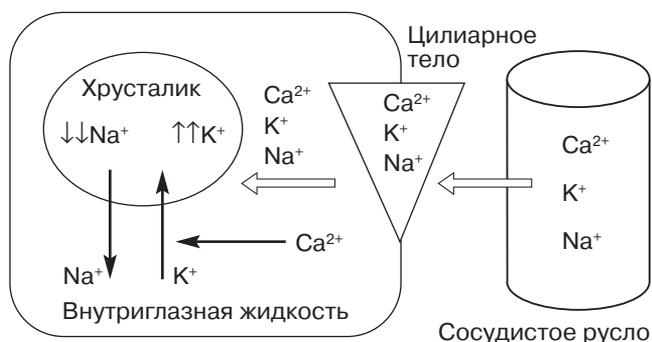


Схема 1. Регуляция ионного обмена в хрусталике. Ионные помпы в хрусталике работают так же, как и в других клетках и тканях. Ионы кальция оказывают регулирующее влияние на концентрацию других ионов в хрусталике. Содержание калия в хрусталике в 25 раз больше, чем во внутриглазной жидкости.

происходит при ядерной катаракте, или способны присоединяться к клеточным мембранам, так происходит при кортикальных и задних субкапсулярных катарактах.

Влияние гипопаратиреоза на развитие катаракты.

Взаимосвязь катаракты и тетании описывалась многими клиницистами, начиная с конца XIX в. Logetschnikowl был одним из первых, в 1872 г. описавших 15 случаев билатеральной катаракты у пациентов в возрасте от 16 до 37 лет, у которых во время обследования отмечались приступы тетании. Затем многие авторы [15] исследовали подобные клинические случаи. Было отмечено, что во всех наблюдениях причиной прогрессирования катаракты являлась послеоперационная тетания, развившаяся после тотальной тиреоидэктомии. Тетания являлась следствием гипокальциемии, возникшей как результат нарушения функции ОЩЖ. Чаще всего катаракта развивалась в течение нескольких лет, что, как правило, сопровождалось латентной тетанией на фоне длительно существующей гипокальциемии и гиперфосфатемии. В литературе описаны случаи развития катаракты в течение 48–72 ч на фоне послеоперационной тетании. По данным швейцарского офтальмолога Гольдмана (Goldman H., 1929), катаракта может развиваться уже через час после начала приступа судорог. По результатам современных исследований, развитие гипокальциемии и, как следствие, тетании имеет немаловажное значение в образовании помутнений хрусталика [10, 11, 14, 16, 18].

Так, небольшое снижение уровня кальция в крови на 0,08 г/л повышает возбудимость нервно-мышечной системы. Объясняется это тем, что кальций является стабилизатором клеточных мембран и снижает проницаемость мембран для многих ионов, в том числе и для ионов, определяющих потенциал покоя. В условиях недостатка кальция, из-за повы-

шения проницаемости мембран и утечки ионов калия, потенциал покоя падает, и если он снижается до определенного критического уровня, при котором генерируется потенциал действия, мышечная клетка начинает спонтанно сокращаться, что клинически проявляется тетанией [1]. При судорогах развивается коагуляционный некроз цитоплазмы, то есть необратимая денатурация белков, который лучше всего представлен в клетках, содержащих большое количество белка. Как указывалось выше, содержание белка в хрусталике в 2–3 раза больше, чем в других тканях. Агрегация белков и нарушение клеточной структуры ведут к большим колебаниям индекса рефракции, что увеличивает рассеивание света и уменьшает прозрачность хрусталика [5].

Помимо манифестной формы заболевания, проявляющейся приступами тетании, существует и латентное течение гипопаратиреоза (уровень кальция 2,0–2,2 ммоль/л), при котором отсутствует характерная клиническая картина, однако сохраняется повышенная возбудимость двигательных нервов (симптомы Хвостека, Вейса, Труссо и др.). При латентной форме гипопаратиреоза, вероятнее всего, основную роль в патогенезе развития катаракты играет нарушение функционирования ионных каналов хрусталика.

Учитывая, что ионные помпы хрусталика работают по тому же принципу, что и в других тканях, можно предположить, что и изменения, протекающие в них, будут аналогичны. Таким образом, снижение уровня кальция приводит к потере ионов калия и повышению содержания ионов натрия внутри клеток хрусталика, что вызывает гидратацию волокон, их набухание и разрыв плазматических мембран [5] (схема 2).

В исследовании, проведенном Q.L. Huang [11] в Китае в 1989 г., описывалось 38 случаев гипопаратиреоза. У 32 пациентов была диагностирована гипокальциемическая катаракта. Изменения, протекающие в хрусталике, автор напрямую связывал с уровнем кальция в плазме, а не с длительностью течения гипопаратиреоза. Лабораторные исследования указывали на прямую пропорциональность уровня кальция в плазме и внутриглазной жидкости.

V. Philipson et al. [16] представили клиническое наблюдение 59-летней женщины с идиопатическим гипопаратиреозом, явлениями тетании и выявленной зонулярной катарактой в анамнезе. Из анамнеза известно, что 12 лет назад у больной отмечались судороги на фоне гипокальциемии, а помутнение хрусталика появилось через год от начала тетании. На протяжении последующих 10 лет судорожные приступы отсутствовали и прекратилось прогрессирование катаракты. В течение всего этого времени

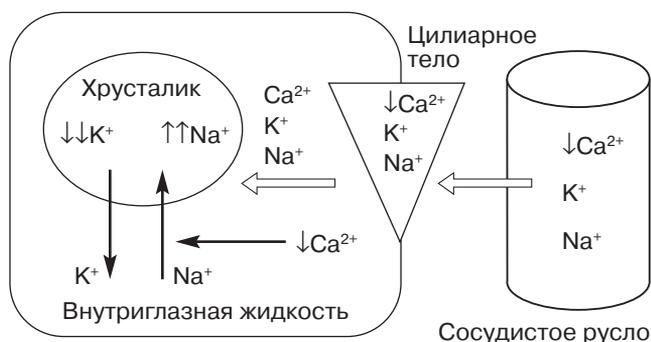


Схема 2. Изменение ионного состава в хрусталике при гипопаратиреозе. Кальций является стабилизатором клеточных мембран. В условиях его недостатка происходит утечка ионов калия. Потеря ионов калия и повышение содержания ионов натрия внутри клеток хрусталика вызывает гидратацию волокон, их набухание и разрыв плазматических мембран.

у пациентки была нормокальциемия. Авторы пришли к выводу, что прекращение развития катаракты напрямую связано с нормализацией уровня кальция в сыворотке крови.

Представляет интерес ряд работ, выполненных на культурах хрусталиков.

Von Bahr (1940), Harris и Becker (1965) при исследовании культуры хрусталиков предположили, что развитие в них помутнений может быть связано с низким уровнем окружающего ионизированного кальция. Исследования культуры хрусталиков, проведенные в Англии [19], показали, что уровень окружающего свободного кальция для поддержания оптимальной работы ионных помп хрусталика варьирует от 10 до 12 мг/100 мл (2,5–3,0 ммоль/л). Это в 2 раза больше уровня свободного кальция в плазме, а уровень кальция в окружающей жидкости, равный 5–6 мг/100 мл, является субнормальным и вполне соответствующим для функционирования ионных помп. Авторы предположили, что изменение уровня кальция приводит к изменениям мембранных структур хрусталика.

Как установлено Н.Е. Ноуер (1985), инкубация свиных хрусталиков в растворах с пониженным содержанием ионизированного кальция уже спустя 20 мин приводит к образованию в эпителиальных клетках небольших внутриклеточных вакуолей, содержащих мембранные и аморфные вещества. Позднее образование вакуолей и набухание имеют место и в кортикальных слоях, что способствует помутнению хрусталиков.

По данным некоторых авторов [17], развитие катаракты связано с длительно существующей гиперфосфатемией на фоне гипокальциемии, что приводит к отложению минеральных ионных комплексов в хрусталике.

Таким образом, ни один из источников информации не раскрывает точного патогенеза катаракты при гипопаратиреозе, хотя явная закономерность ее развития и прогрессирования на фоне гипокальциемии существует, а нормализация уровня кальция плазмы может ее предотвратить. Поэтому компенсация фосфорно-кальциевого обмена у данной группы пациентов должна проводиться незамедлительно.

В лечении гипопаратиреоза основная роль отводится витамину D и препаратам кальция. Учитывая отсутствие или снижение уровня ПТГ у данной категории больных, лечение должно проводиться активными метаболитами витамина D. Наиболее широкое применение получили препараты предшественника кальцитриола – альфакальцидола. Альфакальцидол представляет собой молекулу холекальциферола, гидроксированную в 1-м положении. После приема внутрь альфакальцидол быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и путем реакции 25-гидроксирования в печени превращается в кальцитриол. Таким образом, биотрансформация альфакальцидола не требует гидроксирования в почках, что позволяет использовать его у пациентов с гипопаратиреозом.

При лечении необходимо устранить гипокальциемию, не допуская развития гиперкальциемии. Критериями эффективности лечения являются: отсутствие клинических проявлений гипокальциемии; содержание общего кальция в сыворотке крови на уровне 2,1–2,4 ммоль/л, ионизированного кальция 1,00–1,24 ммоль/л; суточная экскреция кальция с мочой более 2,5, но менее 8 ммоль/л [9]. В связи с этим всем пациентам с данной патологией необходимо проводить динамическое определение уровня кальция крови. При отсутствии компенсации гипокальциемии необходима обязательная консультация офтальмолога с прицельным осмотром хрусталика.

Список литературы

1. Берсудский С.О. Избранные лекции по патофизиологии. Саратов: Изд. СГМУ, 2004.
2. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. Катаракта. М.: Медицина, 2005.
3. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. М., 2004.
4. Лавина Н. Эндокринология / Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
5. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002.
6. Никифоров А.С., Гусева М.С. Нейроофтальмология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Рожинская Л.Я. Гипопаратиреоз // Мед. Вест. 2006. № 9 (352). С. 18–21.
8. Шмидт Р., Тевса Г. Физиология человека / Пер. с англ. М.: Мир, 1996. Т. 1.

9. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: Гэотар, 2008.
10. Gupta M.M. Calcium imbalance in hypoparathyroidism // J. Assoc. Physic. Ind. 1991. V. 39 (8). P. 616–618.
11. Huang Q.L. Clinical observations and calcium determinations in hypocalcemic cataract // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 1989. V. 25(5). P. 268–270.
12. Larsen P.R., Davies T.H., Hay I.D. Williams Textbook of Endocrinology 9th E.D. Philadelphia, 1998. P. 389–517.
13. Miccoli P., Vitti P., Rago T. et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy // Surg. 1996. V. 6 (120). P. 1020–1024.
14. Mithal A., Menon P.S., Ammini A.C. et al. Spontaneous hypoparathyroidism: clinical, biochemical and radiological features // Ind. J. Pediatr. 1989. V. 56 (2). P. 267–72.
15. O'Brien C.S. The cataract of post-operative tetany with report of three cases // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 1931. V. 29. P. 100–139.
16. Philipson B., Angelin B., Christensson T. et al. Hypocalcaemia with zonular cataract due to idiopathic hypoparathyroidism. With a note on the prevalence of severe hypocalcaemia in a health screening /// Acta Med. Scand. 1978. V. 203 (3). P. 223–226.
17. Polonsky K.S., Larsen P.R., Melmed S., Kronenberg H.M. et al. Williams Textbook of Endocrinology 11th, 2007.
18. Rajendram R., Deane J.A., Barnes M. et al. Rapid onset childhood cataracts leading to the diagnosis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // Am. J. Ophthalmol. 2003. V. 136 (5). P. 951–952.
19. Winder A.F. Cataract in Early Life: Biochemistry // Proc. Roy. Soc. Med. 1976. V. 69.