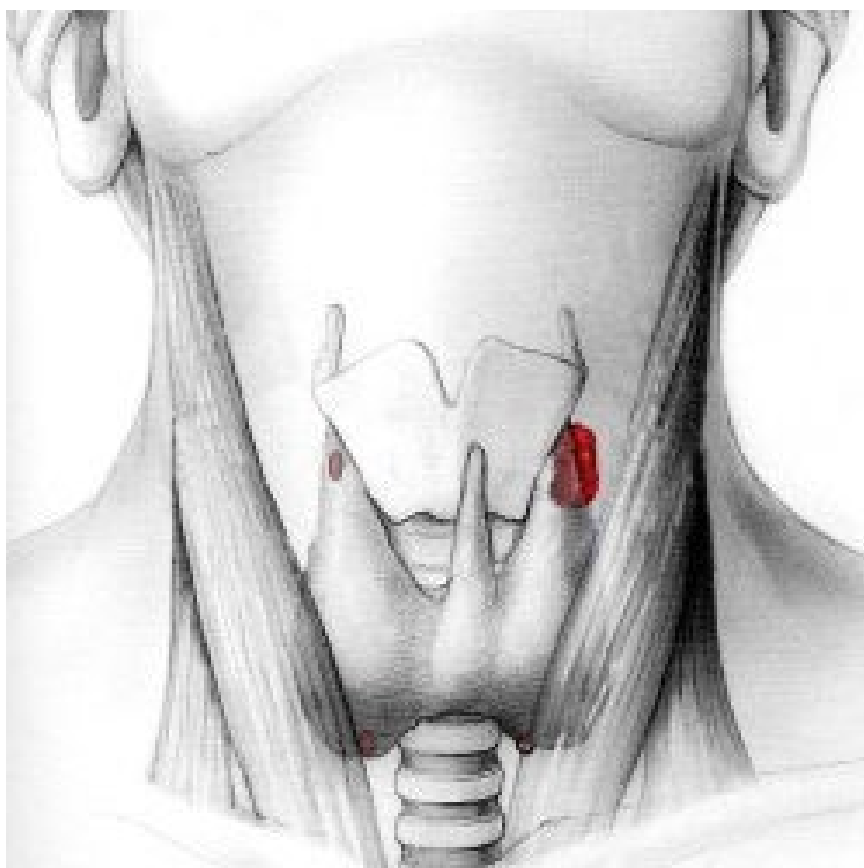


Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

Холупко Н.В., Навменова Я.Л., Ващенко Е.Н.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ: КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Практическое пособие



Гомель
2019

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

Холупко Н.В., Навменова Я.Л., Ващенко Е.Н.

**ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ: КЛАССИФИКАЦИЯ,
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Практическое пособие

Гомель

2019

УДК 616.447-008.61 – 071 - 08(075.8)

Авторы:

Холупко Н.В., врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Навменова Я.Л., кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, заведующий отделением эндокринологии. Г У «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Ващенко Е.Н., врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

О.Н. Василькова, доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» кандидат медицинских наук, доцент.

М.А. Грузинова, врач-эндокринолог первой квалификационной категории, заведующий эндокринологическим отделением ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»

А.В. Величко, врач - хирург (заведующий) отделения трансплантации, эндокринной и реконструктивной хирургии, государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук, доцент.

Холупко Н.В., Навменова Я.Л., Ващенко Е.Н. Первичный гиперпаратироз: классификация, диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения./ Н.В. Холупко, Я. Л. Навменова, Е.Н.Ващенко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2019.– 22 с.

Практическое пособие включает обобщенные данные о клинике, диагностике и лечению первичного гиперпаратироза. Представлена классификация и основные клинические проявления различных форм гиперпаратироза. Предложен алгоритм диагностики, лечения и профилактики различных форм синдрома диабетической стопы.

Практическое пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов, хирургов поликлиник и стационаров.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» протокол № 5 от 28.05.2019 г.

©Авторы: Холупко Н. В., Навменова Я.Л., Ващенко Е.Н.

© ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2019

Содержание

Список сокращений.....	4
Кальциево-фосфорный обмен в организме человека.....	5
Первичный гиперпаратироз: определение, патогенез, эпидемиология.....	6
Классификация.....	8
Клинические проявления.....	9
Лабораторная диагностика.....	10
Инструментальная диагностика.....	13
Дифференциальная диагностика.....	15
Хирургическое лечение.....	18
Консервативное ведение.....	18
Лечение и мониторинг осложнений ПГПТ.....	19
Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза.....	19
Рак паращитовидных желез.....	20
Гиперкальциемический криз.....	20
Литература.....	22

Список сокращений и обозначений

25(OH)D — 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

1,25(OH)2D — 1,25-гидроксивитамин D, кальцитриол

АГ – артериальная гипертензия

ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз

ГКК – гиперкальциемический криз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ — компьютерная томография

КЧР – кальций-чувствительный рецептор

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

МПК — минеральная плотность кости

МРТ — магнитно-резонансная томография

МЭН — синдром множественных эндокринных неоплазий

НЛ — нефролитиаз

нПГПТ — нормокальциемический вариант ПГПТ

ПЩЖ — паращитовидная железа

ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз

ПТГ — паратиреоидный гормон, паратгормон

РВД - рецепторы витамина Д

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГПТ — третичный гиперпаратиреоз

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ — щитовидная железа

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

Са - кальций

Кальциево-фосфорный обмен в организме человека

В организме взрослого человека содержится в среднем около 1–2 кг кальция (Ca), который находится в основном в костях (99%) в форме гидроксиапатита. При обычной диете в организм человека поступает 800–1200 мг Ca, из которых примерно 200 мг всасываются в кишечнике. В клетку кальций поступает, по-видимому, через кальциевые каналы, а из клеток удаляется Ca^{2+} - Na^{+} -котранспортером или Ca^{2+} помпой. В равновесном состоянии суммарная кишечная абсорбция Ca соответствует почечной экскреции. Физиологически активной и регулируемой является только концентрация ионизированного кальция.

Основная часть фосфата, как и Ca, находится в скелете (80%), и только около 10% – в скелетной мускулатуре и внутренних органах. В среднем за сутки с пищей поступает 800–1400 мг P, 80% из которого всасывается в тонкой кишке. В основном фосфор всасывается пассивно, но есть и активный компонент, регулируемый кальцитриолом. Реабсорбция фосфора в почках носит насыщаемый характер, пока не исчерпывается мощность транспортной системы, характеризующейся максимальной реабсорбцией P. Излишек профильтрованного фосфора, превышающий эту величину, экскретируется с мочой, а при значениях ниже порогового выведение фосфата снижается.

Основными гормонами, регулирующими обмен кальция и фосфора являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол и кальцитонин. Недавно обнаружены новые агенты: фактор роста фибробластов (ФРФ) 23 и клото.

ПТГ представляет собой линейный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков молекулярной массой около 9500 Да. Он продуцируется главными клетками паращитовидных желез (ПЩЖ). **Паращитовидные (околощитовидные) железы** располагаются на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы около верхнего и нижнего полюсов, имеют округлую форму, диаметр до 5 мм, массу до 0,5 г. Обычно у человека 2 пары паращитовидных желез (верхние и нижние). Число и локализация ПЩЖ могут существенно варьировать, доходя иногда до 12 пар. Дополнительные ПЩЖ встречаются в ткани щитовидной и вилочковой желез, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии. Кровоснабжение ПЩЖ осуществляется в основном ветвями щитовидной артерии, в связи с чем возможны повреждения этих желез при операциях на щитовидной железе. Паренхима желез состоит из паратироцитов, среди которых выделяют главные, окрашивающиеся основными красителями, и оксифильные клетки. Главные паратироциты — гормонально-активные клетки, которые подразделяются на светлые клетки, преобладающие у детей, и темные клетки, преобладающие у взрослых. Оксифильные паратироциты («покоящиеся» клетки) появляются в возрасте 10 лет, они гормонально-неактивны.

Концентрация Ca^{2+} в сыворотке крови является основным модулятором секреции ПТГ. Стимуляция кальций-чувствительных рецепторов ПЩЖ

через каскад реакций приводит в конечном итоге к подавлению секреции ПТГ. Дополнительным стимулом увеличения секреции ПТГ является гиперфосфатемия. ПТГ оказывает следующие физиологические эффекты:

- стимулирует резорбцию кальция из костной ткани,
- стимулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах,
- активирует гидроксилирование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D в почках,
- снижает реабсорбцию фосфата почками.

ПЩЖ быстро реагируют (в течение минут) на изменения концентрации Ca²⁺ сыворотки крови. Запасов ПТГ в ПЩЖ достаточно для поддержания базальной секреции в течение 6 ч и стимулированной в течение 2 ч.

1,25(OH)₂ витамин D, кальцитриол или D-гормон. С биологической точки зрения, кальцитриол является полноценным стероидным гормоном, так как синтезируется в организме и обладает высокоспецифичным рецептором витамина D (РВД). Большая часть витамина D (90–95%) образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, меньшая часть поступает с животной (витамин D₃) или растительной (D₂) пищей. Запасы витамина D сохраняются в основном в печени с периодом полураспада примерно 14 дней. При всасывании большого количества витамина его избыток сохраняется в основном в жировой ткани. Далее витамин D (D₃ и D₂) в ассоциации с витамин D-связывающим белком переносится в печень, где гидроксилируется с образованием 25(OH)D или кальцидиола, который в дальнейшем претерпевает 1α-гидроксилирование в почечных канальцах, превращаясь в активную форму витамина D – кальцитриол или D-гормон, который действует через РВД. Основные эффекты D-гормона:

- повышение всасывания Ca и фосфата в тонкой кишке,
- усиление реабсорбции Ca и фосфора в почках,
- снижение секреции ПТГ,
- минерализация костей и резорбции из них Ca.

Следует отметить, что кальцидиол играет не менее важную роль, чем кальцитриол, так как многие ткани обладают собственной 1α-гидроксилазной активностью и способны превращать кальцидиол в кальцитриол для собственных потребностей (аутокринная функция витамина D).

ФРФ 23 представляет собой протеин с молекулярной массой 30 кДа и имеет собственный рецептор. Для реализации эффектов ФРФ23 на органы необходим белок **клото**, представляющий собой β-глюкозидазу, которая присоединяется к рецептору ФРФ 23 и С-терминалу этого гормона, тем самым конвертируя канонические рецепторы ФРФ 23 в специфические. Белок клото является трансмембранным протеином, который помимо других эффектов, обеспечивает в определенной мере чувствительность организма к инсулину и замедляет процесс старения в опытах на животных. ФРФ23 оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию ПТГ и тормозит 1α-гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза кальцитриола и его уровня в сыворотке крови.

Кальцитонин оказывает значительно меньшее влияние на обмен кальция и фосфора. Этот пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот, секретируется С-клетками щитовидных желез. Стимулом для увеличения секреции является повышение концентрации Ca^{2+} в плазме крови. Гормон обладает гипокальциемическим действием за счет подавления активности и формирования остеокластов (уменьшения костной резорбции), а также, возможно, за счет снижения реабсорбции Ca^{2+} в почках и уменьшения абсорбции Ca^{2+} в кишечнике.

Первичный гиперпаратироз: определение, патогенез, эпидемиология

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) (код по МКБ-10 E21.0) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии паращитовидных желез, сопровождающееся характерными клиническими симптомами и признаками.

В основе ПГПТ лежит автономизация клеток ПЩЖ с повышением синтеза ПТГ и нарушениями обратного контроля в системе регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что приводит к хронической гиперкальциемии. Избыток ПТГ приводит к снижению порога реабсорбции фосфата в почках и развиваются фосфатурия и гипофосфатемия. Это стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах, под влиянием которого увеличивается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к гиперкальциемии. Усиление канальцевой реабсорбции кальция под воздействием ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция Ca^{2+} с мочой увеличивается. Хронические гиперкальциемия и гиперкальциурия способствуют повреждению эпителия почечных канальцев и формированию нефролитиаза и нефрокальциноза. Под воздействием избытка ПТГ ускоряется костный метаболизм, при этом скорость костной резорбции преобладает над костеобразованием, что обуславливает развитие системного остеопороза и/или остеодистрофии. Повышение уровня ПТГ, гиперкальциемия, сопровождающаяся атеросклерозом и кальцификацией сосудов, усиление секреции соляной кислоты и пепсина приводят к развитию поражений ЖКТ. Избыточное количество ПТГ, наряду с гиперкальциемией, влияет на развитие следующих патологических состояний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), клапанных, миокардиальных, коронарных кальцинатов, повышение сократимости сердечной мышцы, аритмий. При длительно существующей гиперкальциемии наблюдается отложение кальцинатов в почках, мышцах, миокарде, стенках крупных артерий, поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке глаза.

Ежегодно в мире выявляется около 4 млн человек, страдающих первичным гиперпаратиреозом. Согласно эпидемиологическим исследованиям

ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Заболевание может развиваться в любом возрасте (распространенность в популяции 1%), но чаще болеют лица старше 55 лет (2%). Распространенность среди женщин в постменопаузе составляет 2,1%, соотношение мужчин и женщин в возрастной группе старше 60 лет — 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4—18,8 случаев на 10 000 человек в зависимости от качества скрининга среди населения на наличие гиперкальциемии. В 80-85% случаев ПГПТ обусловлен солитарной аденомой паращитовидной железы, в 10—15% случаев определяются множественные изменения ПЩЖ (множественные аденомы и гиперплазия нескольких/всех ПЩЖ). Рак ПЩЖ встречается в 1—5% случаев. В 90—95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы, проявляющиеся либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими состояниями. Для ПГПТ в рамках наследственных заболеваний характерно множественное поражение ПЩЖ. Большинство случаев ПГПТ составляют мягкие (малосимптомные и бессимптомные) формы, которые требуют длительного наблюдения, а также принятия решений по тактике ведения данных пациентов (консервативное или оперативное лечение). Это обуславливает необходимость повышения осведомленности врачей разных специальностей о клинической картине ПГПТ, а также выявления групп риска и разработка более подробных алгоритмов обследования таких пациентов.

Классификация

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы.

Нормокальциемическая форма ПГПТ (нПГПТ).

Для нормокальциемического варианта ПГПТ характерны постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция (с поправкой на альбумин) за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ. Основными причинами нормокальциемического ПГПТ являются:

- почечная недостаточность;
- нарушение всасывания кальция в кишечнике, синдром мальабсорбции;
- гипо- и авитаминоз витамина D.

Мягкая форма. Для нее характерно наличие только неспецифических жалоб с отсутствием клинических проявлений. Выявляется при лабораторных исследованиях, когда случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция крови и ПТГ. Может проявляться умеренной выраженностью костных нарушений (остеопения, отсутствие низкотравматических переломов).

Манифестная форма. Характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений, риском развития гиперкальциеми-

ческого криза. В зависимости от имеющихся признаков поражения различных систем и органов выделяют: костную, висцеральную и смешанную формы:

- костная — остеопороз, переломы, гиперпаратиреоидная остеодистрофия;
- висцеральная — с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;
- смешанная — сочетание костной и висцеральных форм.

Гиперкальциемический криз (ГКК)— осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения содержания кальция крови (более 3,5 ммоль/л).

Клинические проявления

Клинические проявления ПГПТ определяют два основных патогенетических синдрома: гиперкальциемия (поражение костной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, снижение массы тела, кальцификация мягких тканей) и гипофосфатемия (парестезии, судороги, ухудшение памяти и сознания, миалгии, анемия, вторичный иммунодефицит). Клиническая картина определяется поражением опорно-двигательного аппарата, ЦНС, почек, ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Проявления со стороны центральной нервной системы. Психоневрологические расстройства долгое время могут быть единственными проявлениями болезни и включают в себя общую слабость, недомогание, потерю аппетита, диспептические явления (тошнота, рвота), вялость, депрессию, быструю психическую истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем, нарушение сознания от оглушения до сопора и комы. Могут возникнуть маниакально-депрессивный психоз, параноидный и шизоидный синдромы, как правило, исчезающие после лечения. При уровне общего кальция в сыворотке больше 3,5 ммоль/л нередко отмечается возбуждение вплоть до психоза. Могут нарушаться когнитивные функции, особенно у пожилых пациентов.

Проявления со стороны костно-мышечной системы. Изменения в костях выявляются в 50 % случаев. Они проявляются болями в костях и суставах (чаще в мелких суставах кистей, стоп, позвоночнике) нередко летучего, непостоянного характера, деформациями, нарушением осанки, разболтанностью суставов, патологическими переломами, кариесом и выпадением зубов, мышечной слабостью, миопатией, атрофией мышц, миалгией; подагрой, псевдоподагрой, хондрокальцинозом, эрозивным артритом. В тяжелых случаях могут развиваться деформации скелета, появляется нарушение походки («утиная»). Нередко диагностируются «патологические» переломы, возникающие практически без причины, малоболезненные, трудно зажива-

ющие. Они выявляются, как правило, случайно при рентгенологических исследованиях.

Проявления со стороны мочевыделительной системы: инсипидарный синдром, щелочная реакция мочи (связана с вызываемой ПТГ относительной неспособностью почек продуцировать ионы водорода), снижение скорости клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек, нефро- кальциноз, нефролитиаз. При длительном течении заболевания развивается прогрессирующая хроническая болезнь почек, уремия и вторичная АГ. Камни при ПГПТ, как правило, двухсторонние, множественные, часто массивные, со склонностью к рецидиву. Частота встречаемости ренальных проявления при ПГПТ составляет около 20 % случаев. Необходимо отметить, что повышенный риск камнеобразования сохраняется в течение 10 лет после проведенного хирургического лечения по поводу ПГПТ.

Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-пищеводный рефлюкс, запоры, язвенная болезнь (с локализацией в 12-перстной кишке, реже — в желудке, пищеводе, других отделах кишечника), протекающая с высоким уровнем желудочной секреции, кровотечениями, частыми обострениями и рецидивами; встречаются множественные язвы различной локализации, глубокие каллезные язвы, эрозивные гастриты и энтероколиты, острый панкреатит, калькулезный холецистит. Течение острого панкреатита и калькулезного холецистита при ПГПТ не отличается от обычного. Интересно, что при панкреатите отмечается снижение уровня кальция в сыворотке крови, возможно, в связи с действием выделяемого в большом количестве глюкагона.

Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ, аритмии, повышение чувствительности к сердечным гликозидам. При снижении объема циркулирующей крови может развиваться артериальная гипотония.

Поражение глаз: катаракта, отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке.

Прочие проявления ПГПТ:

- кожный зуд, дерматиты, экзема;
- анемия;
- лихорадка (до 40 °С);
- часто отмечается снижение массы тела (может достигать 10–15 кг за 3–6 месяцев болезни);
- сочетание гиповолемии с гиперкоагуляцией может приводить к тромбозам различной локализации;
- при развитии кальциноза барабанной перепонки наблюдается снижение слуха.

Лабораторная диагностика.

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования. При подозрении на гиперпаратиреоз у пациентов обязательно ис-

следуется уровень кальция крови, при этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном измерении, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Повышенный уровень общего кальция может быть при гемоконцентрации, например при гиперальбуминемии, при этом уровень ионизированного кальция остается в норме.

Определение уровней общего кальция и/или ионизированного кальция сыворотки крови рекомендуется пациентам, имеющим один или несколько из следующих клинических проявлений:

- Хронические боли в костях верхних и нижних конечностей, усиливающиеся при надавливании;
- Патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей; деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т.п.;
- Признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпюлиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг);
- Снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом;
- Кальцинаты мягких тканей;
- Мышечная слабость, проксимальная миопатия;
- Нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;
- Инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);
- Рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция. Чтобы исключить ложноотрицательные или ложноположительные результаты при изменении концентрации плазменных белков, требуется корректировка кальция на уровень альбумина крови.

Формула для расчета скорректированного кальция:

- общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы, г/л})$;
- коэффициент пересчета: $[\text{кальций}] \text{ мг/дл} \times 0,25 = [\text{кальций}], \text{ ммоль/л}$.

С целью диагностики ПГПТ при подтвержденной гиперкальциемии показано определение ПТГ гормона в сыворотке крови. Диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив третичный гиперпаратиреоз), при этом уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ.

С целью дифференциальной диагностики с семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин).

Пациентам с нормокальциемической и мягкой формами первичного гиперпаратиреоза целесообразно определение уровня 25-ОН-витамина D для уточнения этиологии и показаний к назначению нативных препаратов витамина D. Для ПГПТ характерно снижение уровня 25-ОН-витамина D: у большинства пациентов с ПГПТ уровень 25-ОН-витамина D менее 30 нг/мл со средним уровнем 16—18 нг/мл. Согласно материалам европейской консенсусной группы по ПГПТ от 2014 г., уровень 25-ОН-витамина D следует измерять всем пациентам с ПГПТ и назначать препараты нативного витамина D пациентам, у которых уровень 25-ОН-витамина D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л).

При сочетании нормокальциемии и повышенного уровня ПТГ с целью дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами рекомендовано проведение функциональных проб (табл.1).

Таблица 1. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза

Наименование препарата	Доза препарата	Интерпретация результатов
Нативные метаболиты витамина D: Колекальциферол	С целью повышения уровня витамина D более 30 нг/мл: 50 000 ЕД в нед или по 25 000 ЕД 2 раза в неделю в течение 8 недель	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение (нормализация) уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови
Активные метаболиты витамина D: Кальцитриол Альфакальцидол	1 мкг в сутки в течение 5—7 дней, при отсутствии гиперкальциемии (гиперкальциурии) или нормализации уровня ПТГ возможно продолжение пробы до 1 мес	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение (нормализация) уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови
Тиазидные диуретики: Гидрохлортиазид	по 25 мг 2 раза в сутки в течение 1—2 нед	Подтверждение ПГПТ: значительное повышение уровня кальция сыворотки крови (нормализация через несколько суток после отмены препарата) Исключение ПГПТ: умеренное повышение уровня кальция сыворотки крови в первые дни пробы (до верхней границы нормы), возвращение к исходному уровню кальция во время приема тиазидных диуретиков

Диагностические критерии нормокальциемического варианта ПГПТ:

- постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ;
- показано минимум двукратное определение общего и/или ионизированного кальция, ПТГ минимум 2 раза в интервале 3—6 мес.

Диагностические критерии мягкой формы ПГПТ:

- уровень общего кальция крови не более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы, принятой в конкретной лаборатории;
- отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;
- снижение МПК не более чем на 2,5 SD от нормативных значений МПК молодых людей (по Т-критерию) в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости) или по Z-критерию у мужчин моложе 50 лет и у женщин до менопаузы;
- отсутствие в анамнезе указаний на патологические переломы.

Кроме гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ при лабораторных исследованиях могут выявляться следующие отклонения:

- У 1/3 пациентов выявляется сниженный или низконормальный уровень фосфора крови за счет фосфатурического действия ПТГ. При нормальной

функции почек может наблюдаться обратная зависимость между повышением ПТГ и снижением фосфора крови. При снижении почечной функции фосфор в пределах нормы или повышен.

- Повышенный или верхненормальный уровень общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и более специфичных маркеров костного метаболизма — маркеров костной резорбции (деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β -crossLaps (C-концевой телопептид) в крови) и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) при активном вовлечении скелета в патологический процесс. Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ.

Инструментальная диагностика

В качестве первого этапа визуализации рекомендовано проведение ультразвукового исследования паращитовидных желез. Чувствительность метода, по разным данным, колеблется от 36 до 90%, что в большей мере связано с квалификацией специалиста, проводящего исследование. Специфичность метода доходит до 99%.

В случае отсутствия четкой визуализации образования ПЩЖ, малых размерах образования (менее 1,0 см), показано проведение дополнительных

визуализирующих методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии (КТ) шеи и средостения с контрастным усилением.

Преимущества сцинтиграфии ПЩЖ:

- позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аденом ПЩЖ, в том числе в средостении;
- чувствительность выявления солитарных аденом ПЩЖ составляет более 90%.

Недостатки сцинтиграфии ПЩЖ:

- точность исследования варьируется в зависимости от центра (опыта специалистов), где проводится исследование (от 50—70 до 90%);
- при поражении нескольких ПЩЖ чувствительность метода снижается: ложноотрицательный результат наблюдается в 27% при наличии двух аденом

ПЩЖ и до 55% — при гиперплазии ПЩЖ, что может быть связано с преимущественным захватом радиофармпрепарата наиболее активной ПЩЖ.

Наиболее часто для топической диагностики объемных образований при ПГПТ используются одновременно ультразвуковая визуализация и оценка активности захвата фармпрепарата в ходе сцинтиграфии области расположения ПЩЖ. Сочетание УЗИ и сцинтиграфии повышает чувствительность до 96—98%.

В спорных случаях, при расхождении результатов вышеуказанных методов или при подозрении на наличие множественных или эктопированных объемных образований применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Аксиальная компьютерная томография с контрастным усилением позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию ПЩЖ как в случае их нормального числа и расположения, так и при наличии добавочных ПЩЖ и их эктопии, в том числе в средостение. Диагностическая чувствительность КТ составляет 46—87%. Недостатками метода являются относительно низкая доступность и высокая стоимость, а также значимая лучевая нагрузка.

Не рекомендуется широкое использование МРТ с контрастным усилением для установления локализации патологически измененных ПЩЖ. Проведение МРТ с контрастным усилением возможно для установления локализации патологически измененных ПЩЖ, однако данный метод обладает рядом недостатков: дороговизна, меньшая чувствительность (по разным данным от 50 до 70%), трудности в интерпретации полученных данных, что связано с возникновением артефактов при дыхательных движениях. Возможным преимуществом является выявление эктопированных в средостение ПЩЖ, но по точности данный метод уступает КТ/МСКТ.

В отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом ПГПТ при отсутствии визуализации ПЩЖ с помощью других методов рекомендуется применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ПЩЖ с определением ПТГ в смыве с иглы является методом топической диагностики и рекоменду-

ется только при установленном диагнозе ПГПТ. Показания к применению метода – дифференциальный диагноз между паратиреоидной тканью и иными образованиями (лимфатическими узлами, метастазами рака щитовидной железы), а так же для подтверждения или исключения интратиреоидных паратиром.

Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии. При этом оценивают состояние отделов скелета с преимущественно кортикальным строением кости, поэтому помимо

стандартного исследования состояния осевого скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) необходимо оценивать состояние периферических костей (предплечья), имеющих преимущественно кортикальное строение и подвергающихся наибольшему воздействию ПТГ. Рентгенологическое обследование костей при наличии показаний (костей таза, трубчатых костей) необходимо проводить некоторым пациентам для выявления переломов и фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодистрофии; поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции для исключения компрессионных переломов тел позвонков.

Для определения характера висцеральных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов ЖКТ. Для оценки структуры почек необходимо проводить рутинное ультразвуковое исследование. ЭГДС используется для выявления патологии ЖКТ, характерной для ПГПТ (эрозии/язвы желудка или двенадцатиперстной кишки).

Дифференциальная диагностика

ПГПТ является причиной гиперкальциемии в два раза чаще, чем все другие состояния. Основные причины гиперкальциемии представлены в табл. 2

Таблица 2. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Причина гиперкальциемии	Комментарии
I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия	
ПГПТ	Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхненормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ПЩЖ.
Третичный гиперпаратиреоз	Возникновение гиперкальциемии в результате автономного избыточного выделения ПТГ у больных с вторичным гиперпаратиреозом. Основная причина: неэффективное лечение ВГПТ, что приводит к длительной стимуляции секреции ПТГ клетками ПЖЩ и их гиперплазии, а

	затем в ПЩЖ формируются аденомы. Возникает чаще всего у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе или после аллотрансплантации почки. С момента формирования аденом ПЩЖ процесс усиленного выделения ПТГ приобретает неконтролируемый характер — даже успешная пересадка почек пациенту не устраняет повышения ПТГ крови. Показана тотальная или субтотальная паратироидэктомия, если несмотря на консервативное лечение, если несмотря на консервативную терапию концентрация ПТГ в сыворотке составляет >1000 пг/мл, гиперкальциемия >3 ммоль/л, присутствуют устойчивый зуд кожи, костные боли, кальцификация других, кроме костей, тканей (в легких, мышцах, коже) или тяжелая миопатия.
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	Редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и ЩЖ. Причина возникновения заболевания — инактивирующие мутации гена рецептора. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате ПЩЖ синтезирует большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция.
Ассоциированная с приемом препаратов лития	Повышает порог чувствительности ПЩЖ к кальцию и может приводить к повышению уровня кальция и ПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
1. Неоплазии: Паранеопластическая секреция ПТГ-рП Заболевания, ассоциированные с локальным остеолитическим (включая метастазы)	ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию и повышение уровня цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Метастазы разрушают кость путем стимуляции остеокластов и непосредственной деструкции опухолевыми клетками. Одновременно происходит стимуляция или подавление остеобластов. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит тип метастаза — остеолитический или остеопластический.
2. Избыточное действие витамина D Передозировка препаратами нативного витамина D или активных метаболитов витамина D Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.)	Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл. Назначение активных метаболитов витамина D в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов. Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие, развитие гиперкальциемии и супрессия уровня

	ПТГ.
3. Синдром Вильямса	Нарушения в развитии, включающие в себя надклапанный аортальный стеноз, лицо эльфа, умственная отсталость. Гиперкальциемия проявляется в первые 4 года жизни.
4. Тиреотоксикоз	Прямое действие тироидных гормонов на резорбцию костей, что приводит к гиперкальциемии (обычно не более 2,75 ммоль/л, при этом отмечается сниженный уровень кальцитриола, ПТГ и гиперкальциурия)
5. Надпочечниковая недостаточность	Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Уровень ПТГ и кальцитриола низконормальные
6. Почечная недостаточность Острая почечная недостаточность Хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью	В полиурическую фазу, нарушение процессов ионной реабсорбции При хронической почечной недостаточности развивается вторичный гиперпаратиреоз. При этом гиперпаратиреоз является следствием гипокальциемии, гиперфосфатемии и нарушенного обмена витамина D. В настоящее время стала чаще встречаться адинамическая костная болезнь (АКБ), характеризующаяся низким костным обменом, сниженным ПТГ, «ленивой, замороженной» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка активных метаболитов витамина D), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значительно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом.
7. Иммобилизация	Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии.
8. Метафизарная хондродисплазия Янсена	Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень ПТГ подавлен.
9. Прием лекарственных препаратов Интоксикация витамином А Молочно-щелочной синдром Тиазидные диуретики	Возможно, вследствие стимуляции костной резорбции ретиноидами. В настоящее время встречается редко, характерная триада — гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная недостаточность — при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с абсорбируемыми щелочами. Повышают выведение магния; задерживают в организме ионы кальция.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является самым радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ. После появления более совершенных методов топиической диагностики и возможности визуализации образования ПЩЖ на дооперационном этапе, разработана минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

- концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%), превышающая норму, установленную в данной лаборатории;
- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- висцеральные проявления ПГПТ;
- суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;
- снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее – 2,5 SD по Т-критерию;
- низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ);
- возраст менее 50 лет.

Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 10—15 мин после удаления образования.

К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания. Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства как правило наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ПЩЖ, рака ПЩЖ, отсутствия опыта у хирурга.

Консервативное ведение

При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой формы ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих параметров:

- уровень кальция в крови — 2—4 раза в год;
- уровень креатинина в крови, расчет СКФ — 1 раз в 6 мес;
- уровень ПТГ — 1 раз в 6 мес;
- суточная экскреция кальция с мочой — 1 раз в 6 мес;
- УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ;
- измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год; боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине);
- ЭГДС — 1 раз в год.

При прогрессировании МКБ, снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м, развитии остеопороза или низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано хирургическое лечение.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в следующих случаях:

- при отсутствии визуализации ПЩЖ и отказе пациента от поисковой операции;
- при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении и отказе пациента от повторной операции;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания);
- при отказе пациента от хирургического лечения.

При необходимости консервативного ведения пациентов с манифестной формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для уменьшения выраженности гиперкальциемии и потери костной массы, рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или кальцимиметики. Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением кальция до 800—1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5—2,0 л.

Лечение и мониторинг осложнений ПГПТ

Проведение контрольной рентгенденситометрии для оценки прироста МПК рекомендуется через 12 мес. после хирургического лечения и далее 1 раз в год в течение 3 лет. В случае отрицательной динамики МПК, сохранении низкой МПК (Т-или Z-критерий ниже 3,0) рекомендуется назначение антирезорбтивной терапии под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. Чаще данная тактика требуется у мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе. Лечение таких осложнений ПГПТ, как нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения ритма и пр. после успешно проведенной паратиреоидэктомии, должно проводиться под наблюдением соответствующих специалистов.

Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

В 90—95% случаев ПГПТ является спорадическим и редко возникает в рамках наследственных синдромов. Данные синдромы, как правило, проявляют себя в более молодом возрасте и с одинаковой частотой поражают и мужчин, и женщин.

Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:

- наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- возраст пациента менее 40 лет;
- множественное поражение ПЩЖ;
- рецидив ПГПТ после радикально выполненной паратиреоидэктомии;

- рак ПЩЖ;
- наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

Рак паращитовидных желез

Рак ПЩЖ (РПЩЖ) — редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Карцинома ПЩЖ относится к медленно прогрессирующим опухолям, и часто диагноз удается установить лишь спустя годы от начала заболевания в случае рецидива заболевания или на стадии метастазирования.

Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии: мышечная слабость, боли в костях, тошнота и рвота, диспепсические явления, потеря массы тела, анорексия, полиурия и полидипсия, депрессия или психозы. Считается, что для РПЩЖ характерна быстрая манифестация заболевания, более тяжелое течение, обусловленное выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и повышенной продукцией ПТГ, чем при доброкачественном новообразовании ПЩЖ. Более того, в 10% случаев РПЩЖ развивается гиперкальциемический криз (уровень кальция достигает 3—4 ммоль/л, уровень ПТГ в среднем превышает 3 нормы)

Врач должен заподозрить наличие злокачественного образования ПЩЖ у пациентов с ПГПТ, имеющих одно или несколько из следующих признаков:

- повышение ПТГ более чем в 3 раза;
- тяжелая гиперкальциемия (уровень альбуминскорректированного кальция в сыворотке >3 ммоль/л);
- гиперкальциемические кризы;
- пальпируемое образование;
- размер образования более 3 см.

При подозрении на РПЩЖ, с целью топической диагностики образования, оценки инвазии опухоли в соседние структуры и исключения местных и/или отдаленных метастазов показано проведение УЗИ ПЩЖ и КТ области шеи и средостения, органов брюшной полости с контрастным усилением. ТАБ образования ПЩЖ следует избегать, во-первых, по причине низкой информативности в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным образованием, во-вторых, имеется высокий риск распространения опухолевых клеток по ходу биопсийного тракта.

Гиперкальциемический криз

Криз является осложнением тяжелого ПГПТ, возникающим в результате резкого повышения уровня кальция крови, может быть спровоцирован развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилиза-

цией, приемом антацидных средств. Для ГKK характерно внезапное развитие лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (40%). В 57—60% случаев криз заканчивается летально. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не быть линейной.

- **Легкая гиперкальциемия** — повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л, ионизированный кальций менее 1,5 ммоль/л — риск гиперкальциемического криза маловероятен.

- **Умеренная гиперкальциемия** — повышение общего кальция от 3,0 до 3,5 ммоль/л, ионизированный кальций 1,5—1,8 ммоль/л; умеренное повышение риска гиперкальциемического криза.

- **Тяжелая гиперкальциемия** — повышение общего кальция более 3,5 ммоль/л, ионизированный кальций более 1,8 ммоль/л; высокий риск гиперкальциемического криза.

- **Псевдогиперкальциемия** — повышение уровня общего кальция крови за счет гиперальбуминемии в результате выраженной дегидратации либо при миеломной болезни. Уровень ионизированного кальция капиллярной крови остается нормальным.

Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием для экстренной операции — удаление аденомы или гиперплазированных ПЩЖ. Паратиреоидэктомия — самый эффективный способ снизить кальций, однако на практике часто в связи с тяжелым состоянием пациента она экстренно не проводится. Для уменьшения риска общей анестезии начинают с консервативных мероприятий по снижению уровня кальция.

Принципы симптоматической терапии тяжелой гиперкальциемии:

- Немедленное начало.
- Отмена лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин D, тиазидные диуретики).
- Адекватная регидратация наряду с форсированным диурезом. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение физиологического раствора начинают со скоростью 300—500 мл/ч до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (диурез не менее 200—300 мл/ч).
- Проведение срочного гемодиализа с бескальциевым диализирующим раствором в отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии.
- Введение препаратов, подавляющих костную резорбцию (бисфосфонаты, цинакальцет, деносумаб). Общим свойством таких препаратов является отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней).

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. —432 с: ил.
2. Дедов И.И. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;6:41-77.
3. Мохорт Т.В., Забаровская З.В., Шепелькевич А.П. Эндокринология : учебник – Минск : Вышэйшая школа, 2015.– 419 с. : ил.
4. Волков М.М., Каюков И.Г., Смирнов А.В. фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. Нефрология. 2010; 14(1):91-103.
5. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015; 1:28-37