

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**«ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ»**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК 616.447-021.3-07-08(075.8)

ББК 54.15я73

П26

Рекомендовано научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия _____ г. протокол № _____

Авторы: д-р мед. наук, доц. А.П. Шепелькевич; д-р мед наук, проф. Т.В. Мохорт; Е. В. Бруцкая – Стемповская; канд. мед наук, доц. каф. Е.И. Шишко; ассист. Ю.В. Дыдышко.

Рецензенты: канд. мед наук, доц. А.В.Солнцева;
канд. мед наук, доц. Н.А. Мартусевич.

Изложены современные представления о патогенетических особенностях, клинике, диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза и его осложнений.

Предназначено для студентов 5-6 курсов лечебного, военно-медицинского факультетов и факультета иностранных учащихся.

УДК

ББК

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2016.

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными паращитовидными железами (ПЩЖ) и проявляющийся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани.

Частота встречаемости ПГПТ в популяции 0,05 –0,1%, пик заболеваемости приходится на 40-50 лет, женщины болеют в 2-4 раза чаще мужчин.

Диагностика и лечение ПГПТ представляют определенную проблему по причине того, что у значительной части пациентов заболевание дебютирует в виде малосимптомных форм, при которых клинические симптомы выражены незначительно, жалобы пациентов являются неспецифическими или отсутствуют. Несмотря на значительное расширение арсенала диагностических методов, ПГПТ выявляется в среднем через 5-10 лет с момента появления первых признаков заболевания, когда имеют место его выраженные осложнения - нефролитиаз, почечная недостаточность, остеопороз, обусловленные им переломы. С другой стороны при раннем выявлении и своевременно проведенном лечении ПГПТ в большинстве случаев наступает полное выздоровление. Поэтому в настоящее время пристальное внимание уделяется изучению мягких форм ПГПТ, раннее выявление и своевременное лечение которых позволяет уменьшить количество осложнений ПГПТ, улучшить качество жизни пациентов и снизить затраты на лечение.

Таким образом, знание клинической картины, основных принципов диагностики, лечения и профилактики осложнений ПГПТ необходимо для врачей различных специальностей.

Цель занятия: изучить клиническую картину, принципы диагностики, лечения и профилактики ПГПТ.

Задачи занятия:

1. Изучить клинику, принципы диагностики, лечения и профилактики ПГПТ.
2. Освоить принципы оказания медицинской помощи на разных этапах.
3. Изучить причины, клинические проявления и принципы оказания неотложной помощи при гиперкальциемическом кризе.

АНАТОМИЯ

Паращитовидные железы (ПЩЖ) представляют собой эпителиальные тельца размером примерно 0,6x0,3x0,15 см. У человека обычно 4 околощитовидные железы (может быть пять и более): 2 верхние, (расположенные, как правило, на границе между верхней и средней третью щитовидной железы), и 2 нижние (у нижнего полюса щитовидной железы), встречается атипичная локализация ПЩЖ.

РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА

Гормоны, регулирующие и контролируемые процессы костного ремоделирования и обмена кальция:

- **Кальций регулирующие гормоны:**

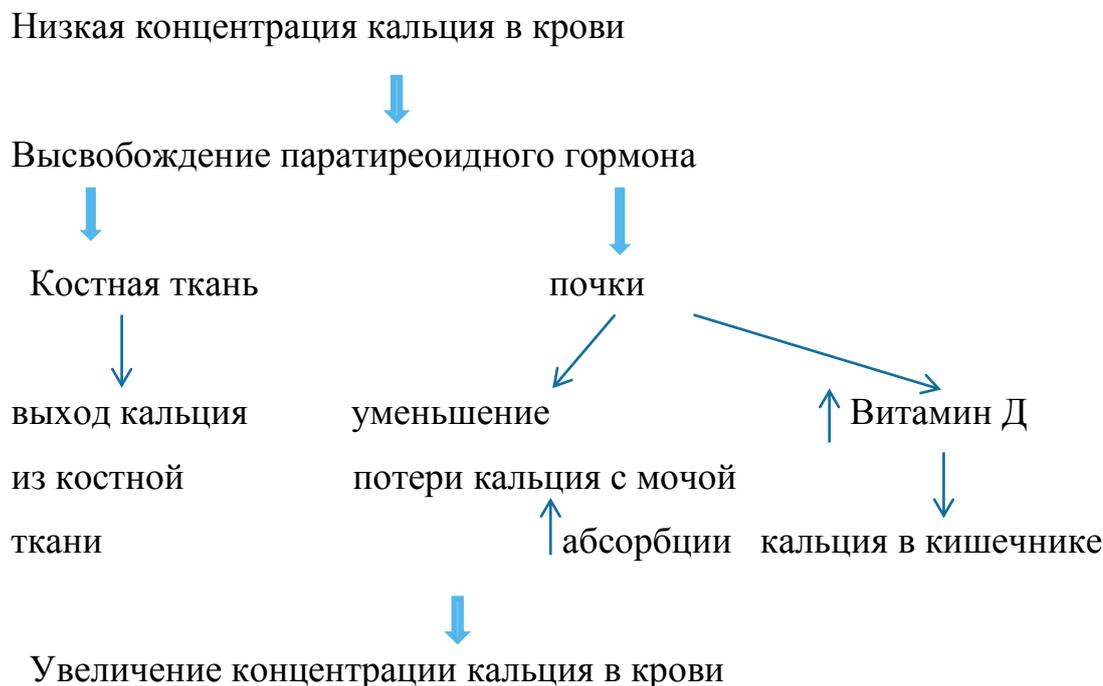
- паратиреоидный гормон
- кальцитонин
- кальцитриол

- **Другие системные гормоны:**

- глюкокортикоиды
- половые гормоны
- трийодтиронин, ТТГ
- соматотропный гормон
- инсулин

Регуляция кальциевого гомеостаза (рис.1):

Рисунок 1 - Регуляция кальциевого гомеостаза:



ПАТОГЕНЕЗ

В норме секреция ПТГ регулируется непосредственно плазменной концентрацией ионизированного кальция и фосфатов. Действие ПТГ направлено на увеличение концентрации плазменного кальция и магния путем стимуляции выхода кальция и фосфатов из костного матрикса, ускорения реабсорбции кальция и магния в почках и увеличения почечной продукции метаболита витамина D₃-1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола), который способствует всасыванию кальция и магния в кишечнике.

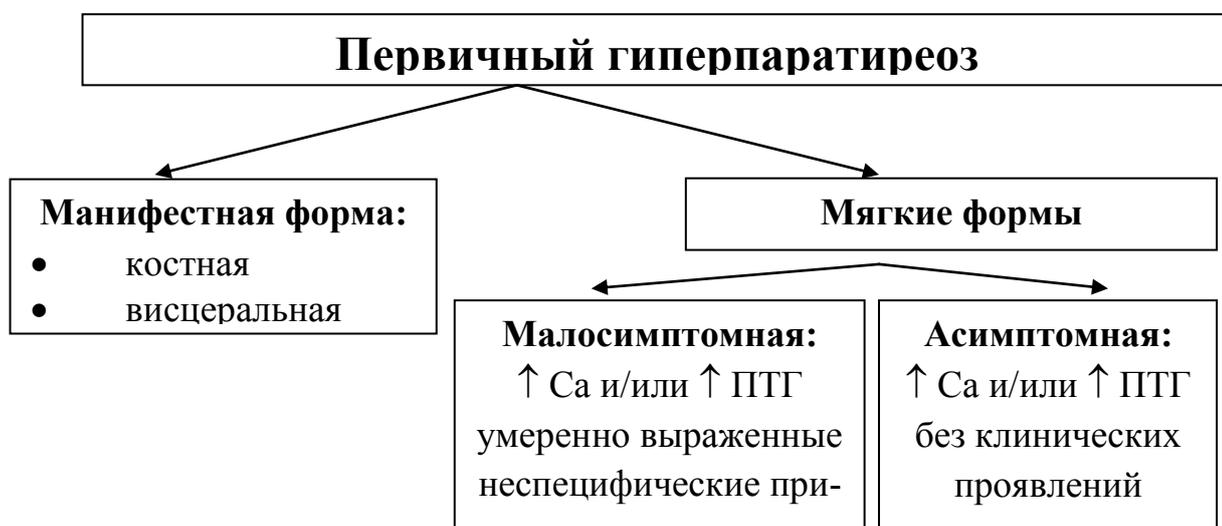
В основе ПГПТ лежит автономизация клеток ПЩЖ с неадекватно высокой продукцией ПТГ и нарушениями обратного контроля в системе регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что приводит к хронической гиперкальциемии. Под влиянием избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках и возникают фосфатурия и гипофосфатемия, что стимулирует синтез 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола) в почечных канальцах, под влиянием которого усиливается вса-

сывание кальция в кишечнике, что усиливает гиперкальциемию. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой увеличивается. Наличие хронических гиперкальциемии и гиперкальциурии способствуют повреждению эпителия почечных канальцев и формированию нефролитиаза. Избыток ПТГ ускоряет костный метаболизм, при этом скорость костной резорбции выше, чем костеобразование, что обуславливает развитие системного остеопороза и/или остеодистрофии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее удобной с точки зрения мониторинга и определения показаний к хирургическому лечению является классификация по степени выраженности клинических проявлений (рис.2).

Рисунок 2- Классификация по степени выраженности клинических проявлений



2. Патогенетическая классификация

- гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- гиперплазия околощитовидных желез;
- множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера);

- множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла).

3. Классификация по преобладанию клинических форм:

- Костная форма
- Ренальная форма
- Гастроинтестинальная форма
- Нейропсихическая форма
- Кардиоваскулярная форма

В зависимости от причин, вызвавших развитие ПГПТ, выделяют спорадический ПГПТ и ПГПТ, развивающийся на фоне имеющихся генетических нарушений в составе синдромов МЭН или патологии кальций-чувствительного рецептора.

Под нормокальциемическим ПГПТ понимают состояние, при котором ПТГ увеличен, но кальций сыворотки не превышает верхнюю границу нормы, при этом показатели ионизированного кальция также могут учитываться, и они не должны превышать верхне- нормальные значения.

ЖАЛОБЫ

В 70-80% случаев пациенты с ПГПТ не имеют явных симптомов заболевания и их выявление в основном связано со случайно обнаруженной гиперкальциемией, жалобы неспецифичны (слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, вялость, депрессию, быстрая психическая истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем).

Пациенты с клиническими проявлениями ПГПТ (20-30%) вначале заболевания могут предъявлять большое количество неспецифических жалоб: общая и мышечная слабость, вялость, адинамия, повышенная утомляемость, раздражительность, головокружение, повышение артериального давления, нарушение сна, периодические боли в костях нередко летучего, непостоянного характера, рвота, жажда, запоры, снижение аппетита и массы тела.

В зависимости от формы ПГПТ, ранние проявления могут быть преимущественно гастроэнтерологическими (острые боли в эпигастрии, снижение аппетита, тошнота, иногда развивается клиническая картина «острого живота», желудочно-кишечного кровотечения, острого панкреатита); урологическими (полиурия, приступы почечной колики); психоневрологические проявления являются наиболее распространенными и могут включать депрессию, беспокойство, нарушения памяти, корешковые расстройства, параличи мышц таза, нижних конечностей, парестезии или весьма тонкие расстройства, которые часто не могут быть точно охарактеризованы пациентами.

При поражении костной системы наиболее частыми жалобами являются расшатывание и выпадение зубов, боли в костях при ходьбе, ощущение разболтанности суставов, деформация грудной клетки, переломы «без причины», частые спотыкания, изменение походки.

АНАМНЕЗ

Пациенты с переломами в анамнезе (особенно частыми и малотравматичными), с мочекаменной болезнью (имеющих двусторонние, множественные, «коралловидные» камни), с калькулезным холециститом, острым или хроническим панкреатитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию нуждаются в обследовании на гиперкальцемию. При сочетании мочекаменной болезни (МКБ), калькулезного холецистита и язвенной болезни вероятность встречаемости ПГПТ значительно повышается. Углубленное обследование по ПГПТ необходимо проводить близким родственникам пациентов с синдромами МЭН.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ПГПТ определяются двумя основными патогенетическими синдромами: гиперкальциемии (поражение костной ткани, желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, снижение массы тела, кальцификация мягких тканей) и гипофосфатемии (парестезии, судороги, ухудшение памяти и сознания, миалгии, анемия, вторичный иммунодефицит).

Клиническая картина определяется следующими основными проявлениями: поражение опорно-двигательного аппарата, ЦНС, почек, ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Костно-мышечная система.

Костные изменения выявляются в 50% случаев: боли в костях и суставах (чаще в мелких суставах кистей, стоп, позвоночнике) нередко летучего, непостоянного характера, деформации, нарушения осанки, разболтанность суставов, патологические переломы, кариес и выпадение зубов, миопатии, мышечная слабость, атрофия мышц, миалгии; подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный артрит. В тяжелых случаях развиваются деформации скелета, нарушение походки («утиная»). Деформация длинных трубчатых костей развивается рано у пациентов детского и юношеского возраста.

Нередко диагностируются "патологические" переломы, возникающие практически без причины, малоблезненные, трудно заживающие, которые выявляются случайно при рентгенологических исследованиях.

Центральная нервная система

Психоневрологические расстройства могут долгое время быть единственными проявлениями болезни и включают в себя слабость, отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, вялость, депрессию, быструю психическую истощаемость, раздражительность, плаксивость, сонливость днем, нарушение сознания от оглушения до сопора и комы. Могут возникнуть параноидный и шизоидный синдромы, маниакально-депрессивный психоз, 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.

Почки.

Жажда, полиурия, щелочная реакция мочи (связана с вызываемой ПТГ относительной неспособностью почек продуцировать ионы водорода), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и концентрационной способности почек, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь. При длительном течении заболевания доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая ХПН, уремия и вторичная артериальная гипертензия.

Камни при ПГПТ, как правило, двухсторонние, множественные, часто массивные, со склонностью к рецидиву. Распространенный нефрокальциноз, сопровождающийся прогрессированием хронической болезни почек, имеет неблагоприятный прогноз и может прогрессировать после устранения ПГПТ. Частота встречаемости ренальных проявления при ПГПТ составляет около 20%. Необходимо отметить, что повышенный риск камнеобразования сохраняется в течение 10 лет после проведенного хирургического лечения по поводу ПГПТ.

Желудочно-кишечный тракт.

Желудочно-пищеводный рефлюкс, запоры, язвенная болезнь (с локализацией в двенадцатиперстной 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.

Сердечно-сосудистая система.

Артериальная гипертензия, аритмии, повышение чувствительности к сердечным гликозидам. При снижении объема циркулирующей крови может развиваться артериальная гипотония.

Глаза.

Катаракта, отложение кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинке.

Прочие проявления:

- кожный зуд, дерматиты, экзема;
- анемия;
- лихорадка (до 40°C);
- 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.

ДИАГНОСТИКА ПГПТ

Осмотр области шеи и пальпация области щитовидной железы, как правило, не информативны вследствие небольших размеров аденом, хотя в редких случаях изменения конфигурации шеи видны невооруженным взглядом, но трактуются обычно как узловой зоб.

При обследовании конечностей можно выявить атрофию мышц. При перкуссии черепа в проекции кист можно выявить «симптом арбуза».

Артериальная гипертензия выявляется у 30-50% пациентов.

Диагностические критерии манифестного ПГПТ:

1.1. Данные анамнеза:

наличие в анамнезе указаний на низкотравматичные или патологические переломы; желчекаменная болезнь, МКБ (особенно у пациентов, имеющих двусторонние, множественные, рецидивирующие конкременты), острого или хрониче-

ческого панкреатита, эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию, является показанием для исследования кальциемии.

1.2. Клиническая картина:

наличие симптомов поражения одного или нескольких заинтересованных органов и систем (опорно-двигательного аппарата, почек, желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно - сосудистой систем.

2. Лабораторные признаки (табл.1):

Таблица 1 - Лабораторные диагностические критерии ПГПТ

Параметр	Значение
Общий кальций, ммоль/л	Повышен более 2,79 (норма 2,2-2,6 ммоль/л)
Ионизированный кальций, ммоль/л	Повышен (норма 1,1-1,3ммоль/л)
Паратгормон, пмоль/л	Повышен (в 1,5-3 раза (норма до 65 нг/мл)
Неорганический фосфат, ммоль/л	Норма или снижен
Костные маркеры (ЩФ, кЩФ, ОК, СТх, NTх)	Повышены
1,25-дигидроксивитамин Д (кальцитриол), нмоль/л	Норма или повышен
25-гидроксивитамин Д (кальцидиол), нмоль/л	Норма или снижен
Суточная кальциурия	Норма /повышена более 10 ммоль/сут (400 мг/сут)

Перед началом лабораторного этапа обследования необходимо учитывать прием лекарственных препаратов, способных влиять на уровень кальция в крови. Перечень кальций-активных лекарственных средств и характер их воздействия на сывороточный кальций представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень лекарственных препаратов, влияющих на уровень сывороточного кальция

Перечень препаратов	Влияние на уровень кальция в сыворотке крови
Анаболические стероиды	↑
Андрогены	↑
Витамин Д	↑
Гидрохлортиазид	↑
Препараты лития	↑
Антиэпилептические препараты	↓
Петлевые диуретики	↓
Бисфосфонаты	↓

При впервые выявленной гиперкальциемии необходимо определение ионизированного кальция или исследование количества альбумина для расчета скорректированного кальция по формуле:

$$\text{скорректированный Ca} = \text{общ Ca (ммоль/л)} + 0,02 (40 - \text{альбумин [г/л]})$$

Определение уровня ПТГ в сыворотке крови: иммунорадиометрический (IRMA) и иммунохемилюминиметрический (ICMA) методы позволяют оценить концентрацию интактного ПТГ₁₋₈₄. Повышение (норма 10-60 пг/мл) уровня ПТГ₁₋₈₄ (в 2 и более раз) одновременно с увеличением концентрации общего и/или ионизированного кальция сыворотки являются наиболее точными лабораторными критериями для подтверждения диагноза ПГПТ.

Молекула ПТГ является нестойким соединением, период полувыведения составляет 2-4 минуты, физиологический пик секреции ПТГ приходится на 0-2 часа. Важно правильно производить забор материала и быстро замораживать плазму для исключения распада ПТГ в пробе.

Нормальный уровень общего кальция при наличии клинических симптомов не позволяет исключить ПГПТ. В таких случаях обязательно определение

уровня ионизированного кальция. При сохранении нормальных уровней общего и ионизированного кальция при наличии соответствующей клинической картины и повышенном содержании ПТГ, необходимо исключать нормокальциемический вариант ПГПТ – состояние, при котором при повышении уровня ПТГ концентрация общего кальция в сыворотке крови не превышает верхнюю границу нормы.

Причины нормокальциемического ПГПТ:

- почечная недостаточность;
- нарушение всасывания кальция в кишечнике, синдром мальабсорбции;
- витамин D гипо- и авитаминоз;
- начальная стадия симптомного ПГПТ (может иметь место транзиторная гиперкальциемия).

Для верификации диагноза в этом случае необходимо дополнительно исследовать статус витамина D (уровень 25-ОН-витамин D должен быть больше нижнего предела физиологически нормального диапазона (20 нг/мл или 50 нмоль/л)).

3. Топическая диагностика пораженной ПЩЖ.

- Сонографическое исследование области шеи. При атипичном расположении ПЩЖ применение УЗИ не информативно;
- Сцинциграфия ПЩЖ;
- Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI.

4. Диагностика осложнений ПГПТ.

- Рентгенография, ДРА;
- Исследование структуры и функции почек (УЗИ, РРГ);
- ФГДС, УЗИ органов брюшной полости с целью выявления поражения желудочно-кишечного тракта;
- Исследование сердечно-сосудистой системы.

Критерии постановки диагноза мягкой формы ПГПТ:

- 1) уровень общего кальция в крови не более чем на 0,25 ммоль/л превышает верхнюю границу нормы, принятой в данной лаборатории;
- 2) отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;
- 3) снижение T-критерия (Z-критерия у мужчин моложе 50 лет и у женщин до менопаузы) не более чем на 2,5 стандартных отклонения в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости);
- 4) отсутствие в анамнезе указаний на низкотравматичные или патологические переломы.

Диагностическим критерием для уточнения клинической формы ПГПТ является явное преобладание симптомов поражения одной из систем (костная, ренальная, гастроинтестинальная, нейромышечная, кардиоваскулярная форма).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для диагностики семейных форм ПГПТ для исключения синдромов МЭН1 и МЭН2 используется генетический анализ (табл.3).

Таблица 3- Характеристика синдромов МЭН

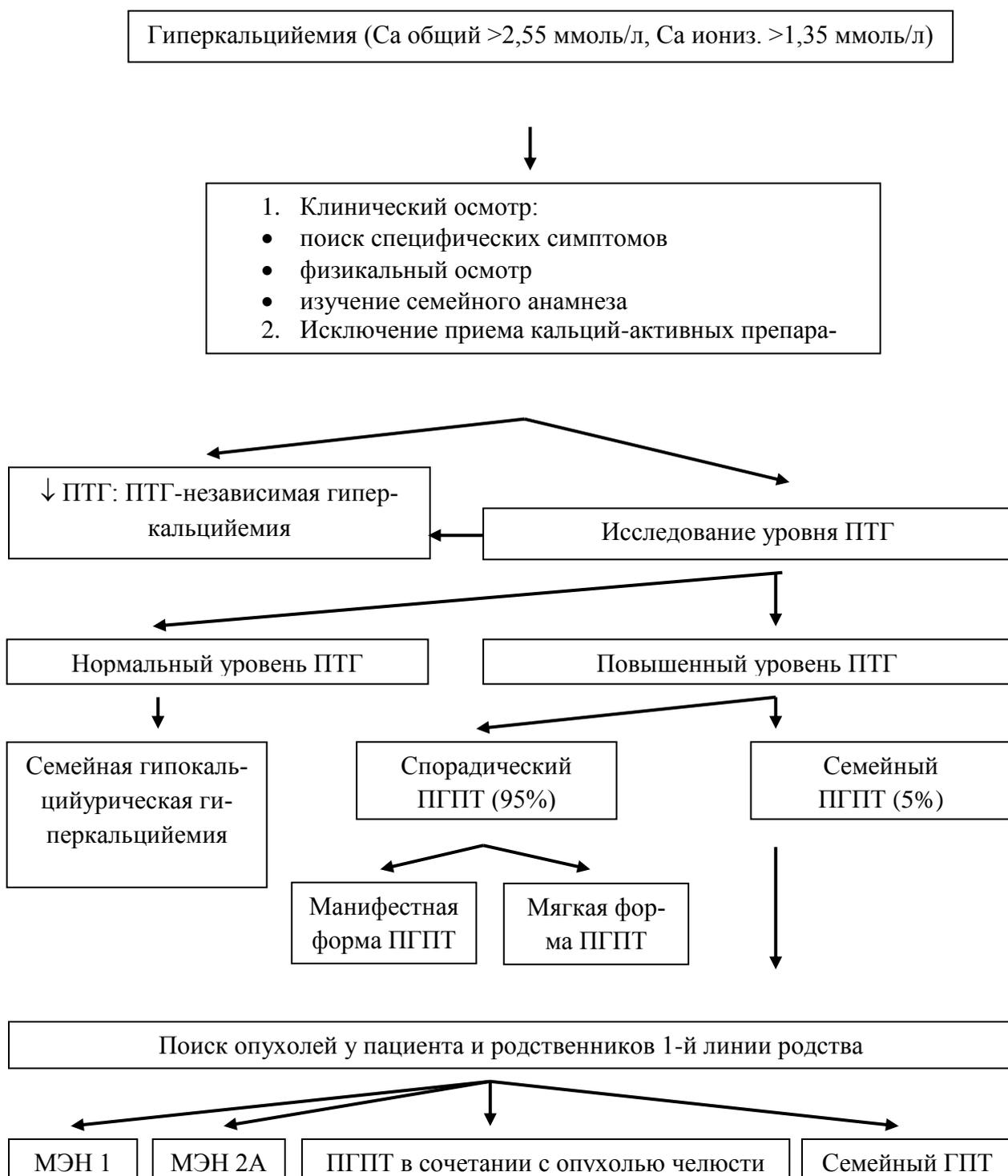
Основные характеристики	МЭН 1 (синдром Вермера)	МЭН 2а (синдром Сиппла)	МЭН 2б
Частота гиперпаратиреоза	90% [Лав]	50%	Менее 5%
Другие распространенные компоненты синдрома	- опухоли аденогипофиза (50%) - опухоли из островковых клеток (50%) - гиперплазия или	- медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев) -	- медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев) - феохромоцитомы (30%)

	аденома надпочечников (40%) - заболевания щитовидной железы (20%)	феохромацитома (70%)	- множественные невромы слизистых (95%) морфаноподобная внешность -прогения -воронкообразная грудь -ганглионевромы ЖКТ -утолщение нервов роговицы -мегаколон
Редкие компоненты синдрома	-рак легких -липомы -шванномы -полипоз желудка -опухоли яичек	-опухоли из островковых клеток -первичный амилоидоз кожи -б-нь Гиршспрунга -утолщение нервов роговицы	Нарушения функции ЖКТ
Локализация мутации	Ген супрессии опухолей (11q13)	Протоонкоген c-ret (10q11)	Протоонкоген c-ret (10q11)

Если есть основания предполагать наличие у пациента вышеперечисленных синдромов, необходимо проведение углубленного обследования всем ближайшим родственникам пациента на предмет наличия у них компонентов этих синдромов. Затем за всей этой группой лиц проводится длительное наблюдение.

Диагностический поиск для установления причины гиперкальциемии проводится согласно предложенному алгоритму обследования (рисунок 3).

Рисунок 3 – Алгоритм диагностики гиперпаратиреоза при случайно выявленной гиперкальциемии



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ПГПТ – заболевание с полиморфной симптоматикой, является наиболее частой причиной гиперкальциемии и может протекать под масками системных костных заболеваний, ХБП, почечнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита. Для дифференциальной диагностики принципиальным является уровень ПТГ. Причины гиперкальциемии, сопровождаемой повышением уровня ПТГ либо его неадекватным уровнем, немногочисленны. Они включают семейную, доброкачественную (гипокальциурическую) гиперкальциемию, гиперкальциемию, индуцируемую избыточным поступлением лития, а также случаи третичного гиперпаратиреоза. Во всех остальных случаях ПТГ будет супрессирован: при паранеопластической гиперкальциемии, гранулематозах (туберкулез, саркоидоз), гипервитаминозе Д или А, тиреотоксикозе, гипотиреозе, акромегалии, надпочечниковой недостаточности, феохромоцитоме, применении тиазидных диуретиков, эстрогенов, тамоксифена и других состояниях (табл.4).

Таблица 4 – Основные отличия некоторых патологических состояний от гиперпаратиреоза.

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Паранеопластическая гиперкальциемия	обнаруживается первичная опухоль (рак бронхов, легких, яичников, щитовидной железы и т.д.) снижение ПТГ, проба с ингибиторами синтеза простагландинов (ацетилсалициловая кислота (2 - 4 г в день) или индометацин (75 мг-150 мг в день) назначаются в течение 7 дней-нормализация содержания кальция в сыворотке крови после приема препаратов указывает на наличие вторичной гиперкальциемии вследствие метастазирования злокачественной опухоли в кости

Гранулематозы (туберкулез, саркоидоз)	клиника туберкулеза, саркоидоза (кашель, субфебрильная температура, одышка), рентгенодиагностика, туберкулиновые пробы, снижение ПТГ, увеличение СОЭ, лимфоцитов крови. Для дифференциальной диагностики саркоидоза и ПГПТ применяют супрессивную пробу с глюкокортикоидами: один раз в сутки на протяжении 7-10 сут вводят гидрокортизон внутривенно в дозе 150 мг или дают 40-60 мг преднизолона внутрь. Затем определяют уровень кальция в сыворотке: при саркоидозе уровень кальция в сыворотке всегда снижается, при ПГПТ – нет
Гипервитаминоз Д	в анамнезе прием больших доз витаминов Д; уровень 25-гидроксивитамин Д в сыворотке может в 5-10 раз превышать норму, а уровень 1,25-дигидроксивитамина Д обычно нормальный или слегка повышен, ПТГ снижен
Тиреотоксикоз	клиника гипертиреоза (сердцебиение, тремор верхних конечностей, зоб, экзофтальм), повышение свТ ₄ , снижение ТТГ, ПТГ и 1,25-дигидроксивитамин Д
Гипотиреоз	Клиника гипотиреоза (сухость кожи, увеличение массы тела, замедленность речи, пастозности и отеки, сонливость, нарушение менструальной и половой функции), повышение тиреотропного гормона (ТТГ), снижение ПТГ, свТ ₄
Акромегалия	акромегалоидные черты (изменение внешности: укрупнение конечностей, огрубение черт лица, макроглоссия, диастема; нарушение менструального цикла), головные боли, возможно, битемпоральная гемианопсия, сужение полей зрения - при больших размерах опухоли, увеличение размеров турецкого седла на рентгенографии черепа, признаки аденомы гипофиза на МРТ, увеличение соматотропного гормона (СТГ), ИФР-1, снижение ПТГ

Надпочечниково-важная недостаточность	гиперпигментация кожи и слизистых, витилиго, значительное снижение массы тела, артериальная гипотензия, гипогликемические приступы, гиперкалиемия, гипонатриемия, сниженный плазменный уровень кортизола и экскреция свободного кортизола с мочой, сниженный ПТГ
Феохромоцитоз	симпато-адреналовые кризы, головные боли, повышенный плазменный уровень катехоламинов и их метаболитов (метанефринов и норметанефринов), топическая диагностика опухоли надпочечников методами КТ, МРТ
Применение тиазидных диуретиков	в анамнезе прием тиазидных диуретиков, умеренное повышение Са и снижение ПТГ в плазме, нормализация показателей после отмены препаратов

Кроме того, необходимо дифференцировать первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз между собой (табл.5).

Таблица 5 – Дифференциально-диагностические признаки различных форм гиперпаратиреоза

Формы гиперпаратиреоза	Уровень ПТГ	Уровень Кальция
Первичный	↑Н	↑
Вторичный	↑↑	↓Н
Третичный	↑↑↑	↑

Дифференциальный диагноз ПГПТ включает исключение костной патологии.

Фиброзная дисплазия – врожденное заболевание, проявляющееся уже в детском возрасте. Очаги поражения при рентгенографии напоминают паратиреоидные кисты, но располагаются на фоне неизмененного скелета.

Болезнь Педжета характеризуется аномалией строения кости в результате нарушения равновесия между остеобластическим остеогенезом и резорбцией кости. Заболевание развивается в пожилом и старческом возрасте, не сопро-

вождается системным остеопорозом, функции почек не нарушены, содержание кальция и фосфора в крови, как правило, не изменено, уровень щелочной фосфатазы повышен. На рентгенограмме определяются множественные участки уплотнения с характерным «ватным» рисунком. Увеличивается мозговая часть черепа при нормальных размерах лицевого, деформируются позвоночник и трубчатые кости.

Несовершенный остеогенез («синдром голубых склер») – генетическое заболевание, выявляющееся в детском возрасте. Характеризуется низкорослостью, повышенной подвижностью суставов, патологической ломкостью костей с развитием на месте переломов пышных костных мозолей.

Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей) – не сопровождается нарушением обмена кальция, характерно развитие одиночного или множественных очагов деструкции костей.

Метастатический процесс может сопровождаться развитием патологических и компрессионных переломов позвонков, повышением уровней кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в крови. Рентгенологически выявляются четко очерченные очаги просветления на фоне неизменной структуры костной ткани.

Миеломная болезнь Рустицкого-Калера (плазмоцитомы) отличается от ПГПТ остротой процесса, увеличением СОЭ, наличием белка Бенс-Джонса в моче, парапротеинемии, плазмочитарной инфильтрации костного мозга, быстрым развитием амилоидоза, отсутствием поднадкостничной резорбции костей скелета.

Также необходимо проводить дифференциальную диагностику ПГПТ с ретикулоэндотелиозами, нейрофиброматозом, саркоидозом, идиопатическим остеопорозом и остеомаляцией.

ЛЕЧЕНИЕ

Современная стратегия лечения ПГПТ продолжает формироваться. В последние годы накоплено большое количество данных в пользу радикального лечения на ранних стадиях заболевания, но выбор лечебной тактики зависит от клинических проявлений, возраста больного и сопутствующих заболеваний.

Золотым стандартом хирургического лечения малосимптомного ПГПТ считается минимально инвазивная паратиреоидэктомия с применением местной анестезии. Однако такое вмешательство предполагает тщательную дооперационную топическую диагностику аденомы ПЩЖ и интраоперационное исследование ПТГ. В зависимости от объема поражения ПЩЖ выполняется парциальная, субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия (табл.6).

В послеоперационный период восстановление кальциевого обмена происходит не сразу, и больные нуждаются в дополнительном обеспечении препаратами кальция и витамина Д₃.

Таблица 6 – Критерии для проведения паратиреоидэктомии

Учитываемые параметры	Консенсус 2008 года
Общий кальций	превышает верхнюю границу нормы на 0,25 ммоль/л (1,0 мг/дл)
Клиренс креатинина	снижен менее 60 мл/мин
Минеральная плотность кости (МПК)	T-критерий менее -2,5 в любой зоне и/или переломы в анамнезе
Возраст	менее 50 лет
Возможность длительного наблюдения	Отсутствует

Консервативное ведение применяется у пациентов с ПГПТ при наличии медицинских противопоказаний для паратиреоидэктомии; отказе пациента от хирургического лечения; у пациентов с асимптомными формами заболевания без достаточных показаний для паратиреоидэктомии.

Консервативное ведение пациентов включает коррекцию питания, адекватную регидратацию и медикаментозное лечение. Пациентам с асимптомным

ПГПТ необходимо употреблять с продуктами питания 800 – 1000 мг кальция в сутки и соответствующую возрасту и полу суточную дозу витамина Д (женщины старше 50 лет и мужчины старше 65 лет – 800 МЕ/сут).

При наличии выраженной гиперкальциемии в случаях отказа от хирургического лечения рекомендуется госпитализация для коррекции дегидратации путем проведения инфузионной терапии физиологическим раствором хлорида натрия для снижения токсического действия гиперкальциемии на органы-мишени, увеличения экскреции кальция с мочой и для лечения кардиоваскулярных и неврологических осложнений ПГПТ.

Фармакотерапия проводится с использованием следующих групп препаратов: бисфосфонаты, кальцитонин, кальциймиметики. Бисфосфонаты - аналоги эндогенного пирофосфата, основным механизмом действия которых является подавление остеокластической костной резорбции. У пациентов с мягкими формами ПГПТ рекомендуется использование алендроната. Кальцитонин - основной эффект препарата - подавление костной резорбции, увеличение минерализации скелета, увеличение почечной экскреции кальция. Значимым преимуществом кальцитонина является возможность его применения у пациентов с гиперкальциемическим кризом (миокальцик 5-10 МЕ/кг/сут внутривенно капельно каждые 12 часов, а затем в той же дозе внутримышечно 1-2 раза в день). Основным эффектом препарата при повторных введениях снижается. При продолжении лечения кальцитонин используют интраназально. Кальциймиметики – стимулируют кальциевые рецепторы, что приводит к повышению чувствительности к внеклеточному кальцию и снижению уровня ПТГ и отсутствию влияния на костный метаболизм. Представителем этой группы препаратов является цинакальцет, который применяется в дозе 30-50 мг два раза в сутки.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Гиперкальциемический криз - острое осложнение ПГПТ, представляет собой тяжелую, угрожающую жизни интоксикацию кальцием. Развивается при

уровне кальция в плазме, превышающем 3,5 ммоль /л (14 мг%), может быть спровоцирован грубой пальпацией ЩЖ, беременностью, приемом тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина Д, переломами, инфекциями, длительным постельным режимом.

Характерно острое начало, клиника развивается очень быстро и характеризуется нарастанием симптомов обезвоживания, поражения ЦНС (психоз, ступор, кома) и ЖКТ (тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в эпигастрии, нередко имитирующие картину «острого живота»). Развивается гипертермия до 40°C, могут возникать тромбозы различной локализации, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная, дыхательная и сердечно – сосудистая недостаточность. Симптомы нарастают лавинообразно, присоединяется анурия, развивается кома, которую трудно дифференцировать от комы другого генеза. Прогрессирующая миопатия с вовлечением дыхательной мускулатуры требует использования искусственной вентиляции легких.

Уровень оказания медицинской помощи-ОИТР. Первоочередной задачей является восстановление и поддержание ОЦК (инфузионная терапия 0,9% раствора NaCl в объеме 3000 – 4000 мл/сут с поддержанием осмоляльности плазмы на уровне 280-290 мОсм/кг в сочетании с диуретиками). Параллельно проводится нормализация уровня кальциемии (бисфосфонаты, кальцитонин) и восстановление функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Летальность составляет более 50%.

После нормализации функции жизнеобеспечения, рекомендована паратиреоидэктомия патологически измененных ПЩЖ.

ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОЗ

Без адекватного лечения симптомный ПГПТ приводит к инвалидности. При использовании хирургического лечения до 90% в случаях неосложненного ПГПТ наступает полное выздоровление, переломы быстро заживают, однако кисты, эпулиды и деформации не исчезают, может потребоваться их ортопеди-

ческая коррекция. Кальцинаты и конкременты во внутренних органах сохраняются, если развились артериальная гипертензия, пиелонефрит и почечная недостаточность, возможно их дальнейшее самостоятельное прогрессирование.

Рецидивы заболевания характерны для поражения нескольких ПЩЖ и в случае MEN-синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Первичный гиперпаратиреоз: современные лечебно-диагностические подходы / Шепелькевич А.П., Бруцкая-Стемпковская Е.В., Забаровская О.В., Барковская И.В., Снапков В.С. Мед.новости.-2008.-№14.-С.26-31.
2. Клиническая эндокринология/ Мохорт Т.В., Забаровская З.В., Шепелькевич А.П. – Минск: Выш.шк., 2013

Дополнительная:

3. Особенности диагностики и мониторинга мягких форм первичного гиперпаратиреозаю./А.П. Шепелькевич, Е.А.Холодова, Е.В. Бруцкая-Стемпковская. - Наука и инновации.-№9.-2009.
4. Строев, Ю.И. Эндокринология подростков / Ю.И.Строев, Л.П.Чурилов; под ред. А.Ш. Зайчика. - СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004.- С.251-260.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ.....	3
АНАТОМИЯ.....	4
РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА.....	4
ПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	6
ЖАЛОБЫ.....	7
АНАМНЕЗ.....	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	8
ДИАГНОСТИКА ПГПТ.....	11
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	15
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	18
ЛЕЧЕНИЕ.....	21
ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ.....	23
ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОЗ.....	24
ЛИТЕРАТУРА.....	26

Учебное издание

Шепелькевич Алла Петровна
Мохорт Татьяна Вячеславовна
Бруцкая – Стемпковская Елена Вениаминовна и др.

**«ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ»**

Учебно-методическое пособие
Ответственный за выпуск Т.В. Мохорт
Редактор
Компьютерная верстка

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж ____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.