

Л.М. Фархутдинова

Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Уфа, Россия

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation

Резюме

Статья посвящена одной из актуальных медико-социальных проблем — первичному гиперпаратиреозу, поздняя диагностика которого приводит к развитию тяжелых осложнений и повышению риска преждевременной смерти. В отличие от развитых стран, где 80% случаев представлены мягкими формами заболевания, в Российской Федерации этот показатель не превышает 30%, в то время как 70% составляют манифестные формы. Для своевременного выявления болезни необходима широкая осведомленность врачей различных специальностей в вопросах диагностики аденомы паращитовидной железы. В статье отражены основные этапы изучения заболевания, рассмотрен патогенез клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза, классическими симптомами которого являются изменения со стороны органов-мишеней парат-гормона — костной ткани, мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта. Костные нарушения представляют собой самое распространенное проявление гиперпаратиреоза и характеризуются усилением метаболизма костной ткани с прогрессирующим снижением минеральной плотности. К типичным изменениям со стороны почек относятся нефролитиаз и нефрокальциноз с формированием почечной недостаточности. Желудочно-кишечными признаками гиперпаратиреоза являются эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки, склонные к кровотечениям, рецидивирующий панкреатит. Диагностика заболевания основана на результатах лабораторных исследований, характеризующихся повышенным уровнем в крови кальция и парат-гормона. Визуализацию парааденомы в большинстве случаев обеспечивают ультразвуковое исследование и сцинтиграфия. Удаление аденомы паращитовидной железы является наиболее эффективным методом лечения. Представлен клинический случай тяжелой формы заболевания, свидетельствующий об острой необходимости принятия мер по решению проблемы первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: *первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, гиперкальциемия*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.01.2020 г.

Принята к публикации 23.03.2020 г.

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(2): 94-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101

Abstract

The article is devoted to one of the actual medical and social problems — primary hyperparathyroidism, the late diagnosis of which leads to the development of severe complications and an increased risk of premature death. Unlike developed countries, where 80% of cases are represented by mild forms of the disease, in the Russian Federation this indicator does not exceed 30%, while 70% are manifest forms. Widespread awareness of doctors of various specialties in the diagnosis of parathyroid adenoma is necessary for the timely detection of the disease. The article reflects the main stages of the study of the disease, the pathogenesis of the clinical manifestations of primary hyperparathyroidism, the classic symptoms of which are changes in the target organs of the parathyroid hormone — bone tissue, urinary system and gastrointestinal tract, is considered. Bone disorders are the most common manifestation of hyperparathyroidism and are characterized by increased bone metabolism with a progressive decrease in bone mineral density. Typical changes in the kidneys include nephrolithiasis and nephrocalcinosis, causing the formation of renal failure. Gastrointestinal

*Контакты: Лейла Муратовна Фархутдинова, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

*Contacts: Leila M. Farkhutdinova, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3505-6042>

signs of hyperparathyroidism are erosion and ulcers of the stomach and duodenum, prone to bleeding, recurrent pancreatitis. Diagnosis of the disease is based on laboratory results, characterized by elevated levels of calcium and parathyroid hormone in the blood. Visualization of the paradenomas in most cases is provided by ultrasound and scintigraphy. Removal of parathyroid adenoma is the most effective treatment. A clinical case of a severe form of the disease is presented, indicating an urgent need to take measures to solve the problem of primary hyperparathyroidism.

Key words: *primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, hypercalcemia*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.01.2020

Accepted for publication on 23.03.2020

For citation: Farkhutdinova L.M. Primary Hyperparathyroidism: Modern Conception and Clinical Observation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(2): 94-101. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101

ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз

*В вопросах естествознания...познание явлений есть то,
что ведет нас к изысканию и нахождению причины.*

Галилео Галилей

Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, представляющее собой острую медико-социальную проблему, что обусловлено главным образом низким уровнем диагностики. Встречается с частотой 1–2 случая на 1000 населения и входит в группу наиболее распространенных болезней эндокринной системы. Несвоевременное выявление является причиной развития тяжелых инвалидизирующих осложнений — остеопоротических переломов, рецидивирующего камнеобразования в мочевыводящих путях и нефрокальциноза с почечной недостаточностью, желудочно-кишечных кровотечений и др., а также повышенного риска преждевременной смерти. Вместе с тем, ранняя диагностика первичного гиперпаратиреоза позволяет достичь излечения [1, 2].

Из истории вопроса

В 1880г. шведский исследователь Ивар Сандстрём (1852–1889) впервые описал у человека участки железистой ткани, расположенные на задней поверхности щитовидной железы, и назвал эти образования паращитовидными железами (ПЩЖ), считая их недоразвитой тиреоидной тканью. Десять лет спустя, в 1890г., французский физиолог Евген Глей (1857–1930), изучая у собак функцию паращитовидных желез установил, что удаление щитовидной железы вместе с паращитовидными вызывает у подопытных животных тетанию. К этому времени были описаны случаи судорожного синдрома у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, и открытие Глея пролило свет на причину данного осложнения. В 1905г. канадско-американский исследователь Уильям Джордж Макколлум (1874–1944) установил, что посттиреоидэктомическая тетания связана с развитием гипокаль-

циемии вследствие повреждения паращитовидных желез и доказал, что последние являются самостоятельным эндокринным органом, влияющим на кальциевый обмен.

В 1925г. канадский биохимик Джеймс Бертрам Коллип (1892–1965) выделил гормон паращитовидной железы — паратгормон (ПТГ), а почти через 40 лет, в 1963г., американские ученые Соломон Берсон (1918–1972) и Розалин Ялоу (1921–2011) разработали радиоиммунный метод определения паратгормона. Еще через 30 лет, в 1993г., был обнаружен кальциевый рецептор на поверхности паратиреоцитов. Благодаря перечисленным открытиям, к концу XX в. были выяснены вопросы регуляции паратиреоидной функции и патогенез различных нарушений.

История изучения первичного гиперпаратиреоза также началась в последнем десятилетии XIX в. В 1891г. немецкий патологоанатом Фридрих Даниель фон Реклингхаузен (1833–1910) сообщил о тяжелом поражении костной системы, в результате которого при патологоанатомическом исследовании кости без усилий резались ножом, а череп легко сдавливался как резиновый мяч. Заболевание было названо по имени исследователя фиброзно-кистозным остеитом Реклингхаузена, но его генез несколько десятилетий оставался неизвестным. Через 15 лет, в 1906г., австрийский патолог Якоб Эрдгейм (1874–1937) обнаружил у пациента с болезнью Реклингхаузена опухоль ПЩЖ, развитие которой объяснил компенсаторным увеличением органа в ответ на поражение костной ткани. Исходя из этих представлений, в течение последующих двадцати лет данное заболевание лечили экстрактом паращитовидной железы или подсадкой этого органа.

Соотечественник Эрдгейма, профессор Фридрих Шлягенхофер, в 1915г. впервые высказал противоположное мнение, что разрушение скелета является следствием паратиромы, удаление которой приведет

к излечению, однако не нашел поддержки. В 1924г. на съезде патологов российский патологоанатом Арсений Васильевич Русаков (1885–1953) также выступил с предложением об экстирпации опухоли ПЩЖ для лечения фиброзно-кистозного остеита, что снова было отвергнуто. В 1925г. австрийский хирург Феликс Мандль (1892–1957) после безуспешного лечения пациента с тяжелой формой фиброзно-кистозного остеита Реклингхаузена подсадками парацитовидных желез удалил паратиреоидную опухоль размером 25×12×15 мм, в результате уровень кальция в крови и моче нормализовался, состояние больного быстро улучшилось и уже через несколько дней он мог самостоятельно ходить. С этого момента болезнь Реклингхаузена получила современное название «первичный гиперпаратиреоз», указывающее на первичность поражения ПЩЖ по отношению к паратиреоидной остеодистрофии, и основным методом лечения стала парааденомэктомия.

Первые десятилетия изучения болезни фиброзно-кистозный остеит считался единственным специфическим проявлением. В 1934г. американский эндокринолог Фуллер Олбрайт (1900–1969) впервые сообщил, что 80% больных имеют нарушения со стороны мочевыводящей системы — уролитиаз или нефрокальциноз. В 1946г. была установлена связь ПГПТ с развитием пептических язв в желудке и 12-перстной кишке. В 1950-е гг. появились сведения о психических расстройствах при ПГПТ, позднее выявлен повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, однако их связь с ПГПТ требует дополнительных исследований [3].

Вплоть до второй половины XX в. ПГПТ считался редкой патологией. В 1970-е гг. применение автоматического биохимического анализатора в Соединённых Штатах Америки и Западной Европе позволило выявить широкую распространенность гиперкальциемии вследствие ПГПТ, который стал рассматриваться как одна из наиболее актуальных проблем в медицине. По результатам исследования, около 80% случаев ПГПТ составили клинически выраженные формы и примерно 20% — малосимптомные. На Западе, благодаря изучению проблемы ПГПТ и активному выявлению заболевания на ранних стадиях, к 2004г. ситуация кардинально изменилась: 80% случаев стали составлять мягкие формы болезни и 20% — манифестные. Последнее десятилетие такое же соотношение манифестных и мягких форм ПГПТ достигнуто в Китае. В Индии, странах Латинской Америки ситуация за последние 50 лет не изменилась: по-прежнему 80% случаев составляют тяжелые формы болезни. Крайне неудовлетворительной ситуация остается и в России: здесь 70% диагностированных случаев составляют манифестные формы и лишь 30% — мягкие.

Как свидетельствует опыт развитых стран, главным подходом в решении этой проблемы является выявление гиперкальциемии по данным скрининга. Кроме того, необходима широкая осведомленность врачей различных специальностей в основных вопросах физиологии и патофизиологии парацитовидной железы, знание которых является ключом к своевременной диагностике ПГПТ [3–6].

Регуляция функции парацитовидной железы и эффекты паратгормона

Главным регулирующим фактором функционального состояния парацитовидной железы является уровень кальция в крови, снижение которого стимулирует специфические кальциевые рецепторы на поверхности паратиреоцитов, что практически сразу приводит к выбросу ПТГ. Регуляция подчиняется закону обратной отрицательной связи: с достижением нормокальциемии эффекты ПТГ быстро устраняются, благодаря короткому периоду полураспада — около 10 минут. Под действием ПТГ поддерживается градиент концентрации вне- и внутриклеточного кальция: во внеклеточной жидкости уровень кальция в 1 000 раз выше.

Основными органами-мишенями для ПТГ являются кости, представляющие собой главное депо кальция, а также почки, регулирующие его экскрецию, и кишечник, обеспечивающий поступление минерала в организм.

В костной ткани ПТГ стимулирует функциональную активность остеобластов, участвующих в формировании костной ткани, что сопряжено с активацией остеокластов, лизирующих кость и высвобождающих кальций. В почках ПТГ усиливает в дистальных канальцах реабсорбцию кальция и экскрецию фосфора, последнее способствует развитию гипофосфатемии и, как следствие, мобилизации кальция из костей.

Усиление кишечной абсорбции кальция имеет опосредованный механизм: под действием ПТГ в почках активируется фермент 1 α -гидроксилаза, катализирующий образование кальцитриола — активной формы витамина D. Кальцитриол стимулирует образование кальцийсвязывающей молекулы, с участием которой происходит всасывание минерала. В соответствии с механизмом обратной отрицательной связи дефицит витамина D способствует повышению продукции ПТГ с развитием гиперплазии одной или всех парацитовидных желез. Влияние ПТГ на деминерализацию кости и почечную регуляцию кальция сказывается немедленно, кишечный же эффект проявляется через больший период времени. Под действием ПТГ повышается уровень внеклеточного кальция, который в норме в 10 000 раз превышает содержание кальция внутри клетки [4, 2].

Этиология первичного гиперпаратиреоза

Подавляющее большинство случаев ПГПТ (80–85%) обусловлено солитарной аденомой ПЩЖ, 10–15% — множественной паратиреоидной гиперплазией и 1% — раком ПЩЖ. Спорадический ПГПТ составляет 90–95% наблюдений и около 5% — наследственный вариант, характеризующийся множественным поражением ПЩЖ и манифестацией в возрасте до 40 лет.

Причина заболевания неизвестна. Провоцирующим фактором развития аденомы паращитовидной железы является облучение головы и шеи: при дозе 1200 рад и выше риск возрастает более чем на 50%. Предполагается также связь широкой распространенности ПГПТ с недостаточностью витамина Д.

Патогенез и клиника

Классическими симптомами ПГПТ являются изменения со стороны основных органов-мишеней ПТГ — костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта. Костные нарушения представляют собой самое распространенное проявление гиперпаратиреоза. Избыточная секреция паратгормона, усиливающего метаболизм костной ткани, приводит к преимущественной пролиферации остеокластов. В результате развивается эндостальная резорбция с расширением костномозгового канала и истончением кортикального слоя. Клиническими признаками остеопороза являются боли в костях, спонтанные переломы. С прогрессированием заболевания наблюдается фиброзно-кистозная остео дистрофия — формирование кист и разрастание соединительной ткани. Пролiferация клеточных элементов костной ткани обуславливает образование остеокластобластом или эпюлид, которые чаще развиваются в костях черепа и верхних конечностей и характеризуются рецидивирующим течением в отсутствие лечения гиперпаратиреоза. Снижение минеральной плотности (МПК) позвоночника клинически проявляется болевым синдромом, усиливающимся при физической нагрузке, длительном пребывании в вертикальном положении (стоя, сидя), а также уменьшением роста в случае компрессионных переломов. В результате деминерализации расшатываются и выпадают зубы, плохо держатся пломбы.

Поражение почек при ПГПТ наблюдается более чем в 60% случаев и иногда может быть единственным проявлением болезни. Под действием ПТГ, активирующего реабсорбцию кальция, содержание минерала в моче может быть нормальным. Однако с увеличением выраженности гиперкальциемии уровень кальциурии также повышается. Гиперкальциурия вызывает повреждение эпителия почечных канальцев и развитие нефролитиаза, риск которого на фоне ПГПТ возрастает до 40 раз, при этом кам-

необразование носит рецидивирующий характер. В результате повреждения почечных канальцев снижается их чувствительность к антидиуретическому гормону, что приводит к нарушению реабсорбции воды с развитием полиурии и полидипсии. Гиперкальциемия и гиперкальциурия способствуют отложению кальция в почечной паренхиме, что вызывает формирование нефрокальциноза и почечной недостаточности, риск которой при ПГПТ увеличен до 6,5 раз.

В желудочно-кишечном тракте в условиях гиперсекреции паратгормона и гиперкальциемии активируется продукция соляной кислоты и пищеварительных ферментов, что провоцирует повреждение слизистой пищеварительного канала, поражение поджелудочной железы. Язва желудка в 15–27% случаев может быть единственным проявлением гиперпаратиреоза. Эрозивное и язвенное поражение желудка и 12-перстной кишки отличается частыми обострениями, выраженным болевым синдромом, резистентностью к терапии, склонностью к кровотечениям и перфорации. Панкреатит также характеризуется рецидивирующим течением, может сопровождаться развитием панкреокальциноза и панкреокалькулеза.

По мере прогрессирования заболевания и увеличения продукции паратгормона нарастает выраженность расстройств, связанных с дефицитом внутриклеточного кальция, от которого в первую очередь страдает мышечная ткань. Наблюдаются утомляемость, слабость, особенно в проксимальной мускулатуре, испытывающей наибольшую функциональную нагрузку, отчего становится трудно садиться, вставать, подниматься по лестнице, расчесывать волосы. Мышечная гипотония и атрофия является причиной «утиной походки», развития плоскостопия, в тяжелых случаях больные могут быть прикованы к постели. Для тяжелой формы ПГПТ характерно также значительное снижение массы тела вплоть до кахексии.

ПГПТ характеризуется многолетним анамнезом с постепенным прогрессированием клинических симптомов. При длительном стаже заболевания возможно развитие гиперкальциемического криза, который возникает в результате значительного повышения уровня кальциемии (более 3,5 ммоль/л) и ассоциируется с высоким риском летального исхода. Проявляется полиорганный недостаточностью, включающей преимущественно желудочно-кишечные нарушения (анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, острый панкреатит), почечные (дегидратация, олигурия, острое повреждение почек, почечная колика), сердечно-сосудистые (нарушения ритма и проводимости, укорочение интервала QT) и неврологические (миалгии, выраженная слабость, спутанность сознания, ступор, кома). Провоцирующими факторами криза являются инфекционные заболевания, переломы, длительная иммобилизация, беременность, прием антацидных препаратов [7–10].

Классификация

Выделяют симптомный (манифестный) и бессимптомный ПГПТ, которые могут быть представлены гипер- и нормокальциемическими вариантами. Манифестный ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений, включающих костные (остеопороз, низкотравматические переломы и фиброзно-кистозный остеоит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение концентрационной и фильтрационной функций почек, язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатит, панкреокалькулез). Бессимптомный ПГПТ отличается отсутствием типичных клинических признаков и в большинстве случаев имеет длительное доброкачественное течение. Вместе с тем вопрос о том, является бессимптомный ПГПТ самостоятельной формой болезни или представляет собой ее начальную стадию, остается открытым [4].

Наиболее распространенным является гиперкальциемический вариант заболевания. Нормокальциемия может быть преходящей при гиперкальциемическом ПГПТ, либо стойкой, что расценивается как нормокальциемический вариант болезни.

Диагностика

Основана на результатах лабораторного исследования. Главным биохимическим маркером ПГПТ является гиперкальциемия. Исследование уровня кальция в крови показано при выявлении патологии костной системы (остеопороз, низкотравматические переломы, признаки фиброзно-кистозного остеоита), почек (нефролитиаз, нефрокальциноз), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующая язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, рецидивирующий панкреатит), а также при наличии симптомов гиперкальциемии (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота, дегидратация).

Кальций крови представлен в двух формах — общей (или связанной с белком), и ионизированной, составляющей примерно половину от общего кальция. При изменении концентрации плазменных белков (альбумин крови менее 40 г/л или более 45 г/л) измерение общего кальция крови требует корректировки. С этой целью используется формула: общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 — измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) [3].

Для ПГПТ характерным является сочетание гиперкальциемии с гипофосфатемией, что связано с разнонаправленным действием ПТГ на эти компоненты крови. При впервые выявленной гиперкальциемии рекомендуется проведение повторного исследования

для ее подтверждения. Повторное исследование требуется также в тех случаях, когда уровень кальциемии оказался в пределах референсного интервала у пациента с клиническими признаками ПГПТ. Второй по частоте причиной гиперкальциемии является онкопатология, однако повышенный уровень кальция, как правило, выявляется на стадии заболевания, когда онкологический диагноз достаточно очевиден.

В случае подозрения на ПГПТ исследуется содержание ПТГ в крови, результаты которого характеризуются повышенными или высоконормальными значениями, что отражает потерю регулирующей роли кальциемии на активность паращитовидной железы при развитии аденомы. В отличие от ПГПТ при паранеопластических процессах гиперкальциемия сопровождается сниженным или низконормальным уровнем ПТГ.

При предполагаемом диагнозе ПГПТ проводится оценка функционального состояния почек — одного из главных органов-мишеней. Для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в амбулаторной практике рекомендуется формула СКД-ЕРИ [4]. Вовлечение в патологический процесс костной ткани при ПГПТ отражает повышенный или высоконормальный уровень общей щелочной фосфатазы, а также более специфичных маркеров костного метаболизма — С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (резорбция) и N-концевой проколлаген 1-го типа (костеобразование). Пациентам с ПГПТ рекомендуется определение уровня витамина D, наиболее информативным методом оценки которого является анализ крови на содержание 25(ОН) витамина D.

При удовлетворительной функции почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) для верификации диагноза ПГПТ рекомендуется определение содержания кальция и креатинина в суточной моче, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² не информативно. Расчет отношения клиренса кальция и креатинина позволяет исключить семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию — единственное* заболевание со сходными с ПГПТ лабораторными изменениями (повышенный уровень кальция крови в сочетании с повышенным или высоконормальным уровнем ПТГ). Это редкая генетическая патология с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленная дефектом кальций-чувствительных рецепторов в паращитовидной железе и в почках, которые воспринимают нормальный уровень кальциемии как пониженный. В результате паратиреоциты секретируют избыточное количество ПТГ, а почки усиленно реабсорбируют кальций, что приводит к выраженному снижению отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина — менее 0,01, в то время как при ПГПТ этот индекс** обычно выше 0,02. Кроме того, в отличие от ПГПТ лабора-

* Третичный гиперпаратиреоз также характеризуется гиперкальциемией и повышенным уровнем ПТГ, однако он развивается у пациентов с длительным анамнезом вторичного гиперпаратиреоза.

** Формула для расчета: Клиренс Са / Клиренс Сг = $\frac{Ca_u \times Cr_s}{Cr_u \times Ca_s}$ (Ca_u — кальций мочи, Cr_s — креатинин сыворотки, Cr_u — креатинин мочи, Ca_s — кальций сыворотки, ммоль/л)

торные нарушения при семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии выявляются у пациентов с детства, а также у их родственников, характеризуются меньшей выраженностью, а заболевание имеет относительно благоприятный прогноз и не требует лечения [4].

Нормокальциемическая форма ПГПТ диагностируется при стойком повышении ПТГ (минимум в двух исследованиях с интервалом в 3–6 месяцев) в сочетании с нормальным уровнем кальция крови, если исключен вторичный гиперпаратиреоз и отсутствует гиперкальциурия. К наиболее частым причинам вторичного гиперпаратиреоза относят недостаточность витамина D ($25(\text{ОН})\text{D} \leq 30$ нг/мл) и хроническую болезнь почек с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м². Кроме того, вторичный гиперпаратиреоз могут вызывать лекарственные средства (бисфосфонаты, деносумаб, препараты лития), заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции и гиперкальциурия. Для дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется проведение функциональных проб с использованием препаратов витамина D и тиазидного диуретика.

Прием препаратов витамина D при вторичном гиперпаратиреозе приводит к нормализации или снижению ПТГ при нормальном уровне кальция крови, в то время как на фоне ПГПТ наблюдается развитие гиперкальциемии, а уровень ПТГ остается повышенным. Применяют нативные препараты витамина D (колекальциферол 50000 МЕ в неделю или 25000 МЕ 2 раза в неделю или 7000 МЕ ежедневно) в течение 8 недель до достижения целевого уровня $25(\text{ОН})$ витамина D (более 30 нг/мл) или активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол 1 мкг в сутки) в течение 5 дней, а при тенденции к снижению ПТГ и нормокальциемии — до 1 месяца. Тиазидный диуретик повышает реабсорбцию кальция в почке, поэтому применение гидрохлортиазида (25 мг 2 раза в сутки) в течение 2-х недель приводит к нормализации ПТГ в случае вторичного гиперпаратиреоза, в то время как при ПГПТ уровень ПТГ не изменяется, а содержание кальция в крови может повышаться [11].

Топическая диагностика проводится с целью предоперационной подготовки к селективной паратиреоидэктомии. Первым этапом является ультразвуковое исследование (УЗИ). Аденома ПЩЖ по данным УЗИ может ошибочно трактоваться как тиреоидное узловое образование, что зависит от опыта врача и знания клиники заболевания. Функционально-топическая диагностика методом сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом позволяет в большинстве случаев уточнить диагноз. При отсутствии визуализации этими методами рекомендуются компьютерная томография (КТ) шеи с контрастным усилением, магнитная резонансная томография шеи и позитронно-эмиссионная томография, из них предпочтительнее мультиспиральная КТ [2, 11, 12].

Принципы лечения

Паратиреоидэктомия пораженной околощитовидной железы — единственный радикальный метод лечения с высокой эффективностью. Показана при манифестной форме ПГПТ, а также в следующих случаях: 1) возраст пациента моложе 50 лет; 2) уровень кальция крови превышает более чем на 0,25 ммоль/л верхнюю границу референсного интервала (независимо от наличия симптоматики); 3) имеются признаки остеопороза (низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков, МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника ниже -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по данным рентгеновской денситометрии); 4) имеются признаки функциональной и/или структурной патологии почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², экскреция кальция более 10 ммоль/сут, нефролитиаз/нефрокальциноз, в том числе бессимптомные формы). После оперативного вмешательства большинство клинических симптомов ПГПТ регрессирует. Трудоспособность восстанавливается при отсутствии тяжелого поражения костной системы и почек.

Консервативное лечение направлено на коррекцию гиперкальциемии, профилактику гиперкальциемических кризов и низкотравматических переломов. Может быть рекомендовано пациентам с бессимптомным ПГПТ при отсутствии показаний к оперативному лечению, а также в случае отказа пациента от операции или наличии противопоказаний (тяжелые сопутствующие заболевания). Консервативная тактика подразумевает динамический контроль следующих параметров: уровень кальциемии — 2–4 раза в год, уровень креатинина (с расчетом СКФ), ПТГ и суточная экскреция кальция с мочой — 1 раз в 6 месяцев, УЗИ почек (КТ при необходимости) и МПК в трех отделах скелета — 1 раз в год, а также боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение роста, боль в спине) и эзофагогастродуоденоскопия при наличии специфических жалоб [2, 11].

Всем пациентам рекомендуется диета с умеренным количеством кальция и потребление жидкости не менее 1,5–2 л в сутки. Для коррекции гиперкальциемии и предотвращения потери костной массы применяются антирезорбтивные препараты и/или кальцимитетики. Исследование эффективности пероральных бисфосфонатов (алендроновая кислота 10 мг/сут в течение 1–2 лет) показало прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, сопоставимый с результатами хирургического лечения [11]. Деносумаб продемонстрировал более выраженный гипокальциемический эффект и больший прирост МПК в кортикальной кости по сравнению с бисфосфонатами [11]. Применение кальцимитетика эффективно снижает уровень кальция крови до нормальных значений

в 80% случаев, вместе с тем не влияет на состояние костной ткани. Начальная доза препарата составляет 30 мг в сутки с последующей титрацией каждые 2–4 недели до достижения уровня кальциемии верхнего предела диапазона нормы, максимальная доза препарата — 90 мг 4 раза в сутки. Результаты исследования комбинированной терапии в течение 1 года (алендроновая кислота и кальцимиметик) показали достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижение уровня кальция крови [11].

При обнаружении у пациентов с ППТ D-витаминной недостаточности проводится ее коррекция с применением нативного витамина D. При уровне кальциемии не выше 3 ммоль/л рекомендуется восполнение недостаточности витамина D на дооперационном этапе (не более 1000–2000 МЕ в сутки), а при уровне кальциемии выше 3 ммоль/л восполнение проводится в раннем послеоперационном периоде [1, 13–17].

Клиническое наблюдение

Больная 37 лет, 1979 года рождения, мать четверых детей. С 2008г., после первых родов, начали расшатываться зубы, и к 2014г. они полностью выпали. В том же 2014г. после перенесенного психоэмоционального стресса начала худеть, и к январю 2015г. потеряла 7 кг. Тогда же появилась слабость и боли в поясничном отделе позвоночника, по поводу которых лечилась у терапевта с диагнозом «хроническая вертеброгенная люмбалгия с выраженным болевым синдромом, частыми обострениями».

В марте 2015г. пациентка обнаружила опухоль нижней челюсти, оперирована в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа) с диагнозом «остеокластоblastoma нижней челюсти». Спустя 7 месяцев, в ноябре 2015г., диагностирована остеокластоblastoma верхней челюсти и проведена повторная операция в онкодиспансере, после чего пациентка направлена на консультацию к эндокринологу. В процессе обследования эндокринолог выявил узел в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы 27×17×48 мм и диагностировал узловой зоб II ст., эутиреоз. В феврале 2016г. снова появилось образование в области нижней челюсти, и пациентка в третий раз прооперирована в онкодиспансере по поводу остеокластоblastомы. Через 1 месяц после операции, в марте 2016г., появились боли в правом предплечье, на рентгенограмме обнаружена трещина в локтевой кости. При этом больная продолжала худеть, слабость нарастала, и повторно направлена на консультацию в онкодиспансер. Онколог рекомендовал исследование крови на содержание кальция, фосфора и ПТГ, которое выявило гиперкальциемию (кальций ионизированный — 1,8 ммоль/л (1,1–1,35) (здесь и далее в скобках указан референсный интервал), низконормальный уровень фосфора (0,84 ммоль/л (0,81–1,45)) и повышенный уровень

ПТГ (1411,6 пг/мл (12–88)). На основании полученных результатов была диагностирована болезнь Реклингхаузена и рекомендовано лечение в условиях ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова» (РКБ им. Г.Г. Куватова) (г.Уфа), где пациентка была консультирована только через два месяца: в апреле 2016г. появились боль и опухоль правой стопы, рентгенологически выявлены трещины плюсневых костей, в начале мая произошел перелом правого локтевого отростка. В конце мая 2016г. пациентка приехала на консультацию эндокринолога в РКБ им. Г.Г. Куватова в сопровождении родственницы. Вид истощенной пациентки вызвал подозрение о наличии онкологического заболевания. Проведенные лабораторные исследования выявили значительное повышение в крови уровня кальция (ионизированный кальций — 1,94 ммоль/л (1,1–1,35), общий кальций — 3,71 ммоль/л (2,20–2,65)) в сочетании со снижением концентрации фосфора (0,77 ммоль/л (0,81–1,45)). Уровень щелочной фосфатазы оказался выше нормы в 12 раз (1545,5 Ед/л (30–120)), ПТГ — почти в 20 раз превышал верхнюю границу референсного интервала (1420,1 пг/мл (12–88)). УЗИ щитовидной железы подтвердило наличие узла левой доли прежних размеров (27,5×19×48 мм) несколько сниженной эхогенности с тенденцией к загрудинному росту. Рентгеновская денситометрия обнаружила остеопороз (МПК L1–L4 составила -3 SD).

На основании результатов обследования установлен первичный гиперпаратиреоз и запланировано проведение сцинтиграфии. Во время возвращения домой в районный центр, получила травму левой ноги (перелом верхней трети левого бедра). В Центральной районной больнице г. Белебея были выполнены открытая репозиция и металлоостеосинтез. Травматолог заподозрил онкологический генез перелома, но результаты гистологического исследования исключили злокачественный процесс. Через неделю после операции больная была транспортирована в эндокринологию РКБ им. Г.Г. Куватова для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость и жажду. На момент осмотра вес пациентки составлял 37 кг при росте 165 см (ИМТ 13,6 кг/м²). Обращала внимание деформация оперированной загипсованной ноги, в связи с чем было проведено рентгенологическое исследование (обнаружен повторный перелом левой бедренной кости, на этот раз в средней трети). В условиях стационара проведена сцинтиграфия, которая выявила обширный участок гиперфиксации радиопрепарата на уровне средне-нижних отделов левой доли 35×23 мм щитовидной железы, свидетельствующий об аденоме ПЩЖ больших размеров.

Установлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, осложнения: эпюлиды верхней и нижней челюсти (оперирована в марте и ноябре 2015г., в феврале 2016г.), гиперпаратиреоидный остеопороз тяжелой степени (трещина правой

локтевой кости (март 2016г.), трещины плюсневых костей правой стопы (апрель 2016г.), перелом правого локтевого отростка (май 2016г.), перелом левой бедренной кости в верхней и средней трети (июнь 2016г.), гиперпаратиреодная миопатия, кахексия». Первоначально больная была прооперирована в отделении травматологии, после чего переведена в отделение сосудистой хирургии, где в июле 2016г. проведено удаление аденомы левой нижней ПЩЖ. Гистологическое исследование верифицировало парааденому. Через 6 месяцев после операции больная отмечает значительное улучшение самочувствия: слабость не беспокоит, прибавила в весе 13 кг (восстановилась прежняя масса тела). По рекомендации травматолога соблюдает щадящий режим, первые полгода после операции пользовалась инвалидной коляской, теперь при ходьбе использует трость. Результаты контрольного лабораторного исследования соответствуют норме (кальций ионизированный — 1,12 ммоль/л (1,1–1,35), кальций общий — 2,23 ммоль/л (2,2–2,65), ПТГ — 35,2 пг/мл (12–88), 25(ОН)D — 35,94 нг/мл (30–100)). В описанном клиническом случае первым проявлением ПГПТ у молодой женщины стали проблемы с зубами, в последующие 8 лет прогрессирование заболевания вызвало преимущественное поражение костной системы с развитием эпюлид и тяжелого остеопороза с множественными переломами, а также тяжелую миопатию и кахексию. Следует отметить, что пациентка была в поле зрения целого ряда специалистов — терапевта, стоматолога, травматолога, онколога, эндокринолога, тем не менее заболевание было диагностировано на стадии тяжелых осложнений. Выявленное в 2015г. очаговое образование в области щитовидной железы по данным УЗИ было интерпретировано как тиреоидный узел, в том числе из-за недостаточного анализа клинической картины. Представленное наблюдение свидетельствует об острой необходимости внимания к теме ПГПТ в образовательных программах, а также о потребности принятия государственных программ по решению проблемы ПГПТ в России. Проведение биохимического скрининга взрослого населения позволит выяснить распространенность ПГПТ, выявить его на ранней стадии, определить основные факторы риска данного заболевания и разработать направления по профилактике.

Список литературы / References:

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слащук К.Ю. и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики. Эндокринная хирургия. 2018; 12 (1): 55–63. doi: 10.14341/serg9587 Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Slashchuk K.Yu. et al. Atypical parathyroid adenoma with a clinically aggressive course of primary hyperparathyroidism: an observation from practice. Endocrine surgery. 2018; 12 (1): 55–63. doi: 10.14341/serg9587 [In Russian].
2. Макаров И.В., Галкин Р.А., Прокофьев Н.А. и др. Опыт диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. Эндокринная хирургия. 2017; 11 (2): 81–89. doi: 10.14341/serg2017281-8 Makarov I.V., Galkin R.A., Prokofiev N.A. et al. Experience in the diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Endocrine surgery. 2017; 11 (2): 81–89. doi: 10.14341/serg2017281-89 [In Russian].
3. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал. 2014; 1 (57): 103–108. Rikhsieva N.T. Primary hyperparathyroidism: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, quality of life (literature review). International Endocrinology Journal. 2014; 1 (57): 103–108 [In Russian].
4. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2019; 15 (1): 19–29. Yanevskaya L.G., Karonova T.L., Sleptsov I.V. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Results from a retrospective study. Clinical and experimental thyrology. 2019; 15 (1): 19–29 [In Russian].
5. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: пути решения проблемы. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2010. 15 (1): 22–27. Farkhutdinova L.M. Primary hyperparathyroidism: ways to solve the problem. Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. 2010.15 (1): 22–27 [In Russian].
6. Usta A., Alhan E., Cinel A. et al. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. Int Surg. 2015; 100 (4): 648–655.
7. Бородин А.В., Исакова Е.В., Котов С.В. Полинейромиопатия при первичном гиперпаратиреозе. Журнал неврологии и психиатрии. 2012; 2: 52–56. Borodin A.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Polyneuropathy in primary hyperparathyroidism. Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 2: 52–56. [In Russian] Borodin A.V., Isakova E.V., Kotov S.V. Polyneuropathy in primary hyperparathyroidism. Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 2: 52–56 [In Russian].
8. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины. 2014; 32: 101–104. Kalinin A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. and others. Hypercalcemic crisis. Almanac of clinical medicine. 2014; 32: 101–104 [In Russian].
9. Cipriani C., Biamonte F., Costa A.G. et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 139–15.
10. Berger C., Almohareb O., Langsetmo L. et al. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicenter osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82: 359–68.
11. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_pgpt_09.12.2019.pdf. (дата обращения: 21.12.2019). Clinical recommendations. Primary hyperparathyroidism. 2019. [Electronic resource]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_pgpt_09.12.2019.pdf. (date of the application: 21.12.2019) [In Russian]
12. Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Рудык М.А., Бусыгин А.Л. Опухоли околощитовидных желез в онкологической клинике. Поволжский онкологический вестник. 2017; 4 (31): 67–77. Chernyshev V.A., Khamidullin R.G., Rudyk M.A., Busygin A.L. Tumors of the parathyroid glands in an oncology clinic. Volga Oncology Bulletin. 2017; 4 (31): 67–77 [In Russian].
13. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. et al. Primary hyperparathyroidism review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017; 28: 1–19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2
14. Denizot A., Grino M., Oliver C. Surgical management of primary hyperparathyroidism. J Am Geriatr Soc. 2014; 62: 1759–63.
15. Lundstam K., Heck A., Mollerap C. et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1359–67.
16. Marocchi C., Bollerslev J., Khan A.A., Shoback D.M. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceeding of the fourth International Workshop of the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 3607–18.
17. Tassone F., Guarnieri A., Castellano E. et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 2069–73.