

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

Минск БГМУ 2016

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 54.15 я73

П26

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.02.2015 г., протокол № 6

А в т о р ы: д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; Е. В. Бруцкая-Стемпковская; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко; ассист. Ю. В. Дыдышко

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

**Первичный гиперпаратиреоз : современные подходы к диагностике и лечению :**  
П26 учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич [и др.]. – Минск : БГМУ, 2016. – 20 с.

ISBN 978-985-567-440-6.

Изложены современные представления о патогенетических особенностях, клинике, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза и его осложнений. Также рассмотрены причины и клинические проявления гиперкальциемического криза и принципы оказания неотложной помощи при данном состоянии.

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

УДК 616.447-021.3-07-08 (075.8)

ББК 54.15 я73

ISBN 978-985-567-440-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2016

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКБ — мочекаменная болезнь  
МЭН — множественные эндокринные неоплазии  
ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз  
ПТГ — паратиреоидный гормон  
ПЩЖ — паращитовидные железы  
ТТГ — тиреотропный гормон

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это клиничко-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 из-за того, что у значительной части пациентов в начальной стадии заболевания клинические симптомы выражены незначительно, жалобы являются неспецифическими или вообще отсутствуют. Несмотря на значительное расширение арсенала диагностических методов, ПГПТ диагностируется в среднем через 5–10 лет с момента появления первых признаков заболевания, когда имеют место его выраженные осложнения — нефролитиаз, почечная недостаточность, остеопороз и обусловленные им переломы. Вместе с тем при раннем выявлении и своевременно проведенном лечении большинство пациентов с ПГПТ полностью выздоравливают. Поэтому в настоящее время пристальное внимание уделяется изучению мягких форм ПГПТ, раннее выявление и своевременное лечение которых позволяет уменьшить количество осложнений данного заболевания, 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 основные симптомы и принципы диагностики ПГПТ.
2. Освоить принципы оказания медицинской помощи на разных этапах.
3. Изучить причины и клинические проявления гиперкальциемического криза и принципы оказания неотложной помощи при этом состоянии.

## АНАТОМИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

ПЩЖ представляют собой эпителиальные тельца размером примерно  $0,6 \times 0,3 \times 0,15$  см. У человека обычно 4 околощитовидные железы (может быть 5 и более): 2 верхние (расположенные, как правило, на границе между верхней и средней третью щитовидной железы) и 2 нижние (находятся у нижнего полюса щитовидной железы). Иногда встречается атипичная локализация ПЩЖ.

## РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА. ПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Известны три основных гормона, регулирующих и контролирующих процессы костного ремоделирования и обмена кальция:

- паратиреоидный гормон;
- кальцитонин;
- кальцитриол.

Кроме этого, в обмене кальция и поддержании целостности скелета принимают участие другие системные гормоны:

- глюкокортикоиды;
- половые гормоны;
- трийодтиронин, тиреотропный гормон (ТТГ);
- соматотропный гормон;
- инсулин.

В норме секреция ПТГ регулируется непосредственно плазменной концентрацией ионизированного кальция и фосфатов. Действие ПТГ направлено на увеличение концентрации кальция и магния в плазме путем стимуляции выхода кальция и фосфатов из костного матрикса, ускорения реабсорбции кальция и магния в почках и увеличения почечной продукции метаболита витамина D<sub>3</sub>-1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола), который способствует всасыванию кальция и магния в кишечнике (рис. 1).

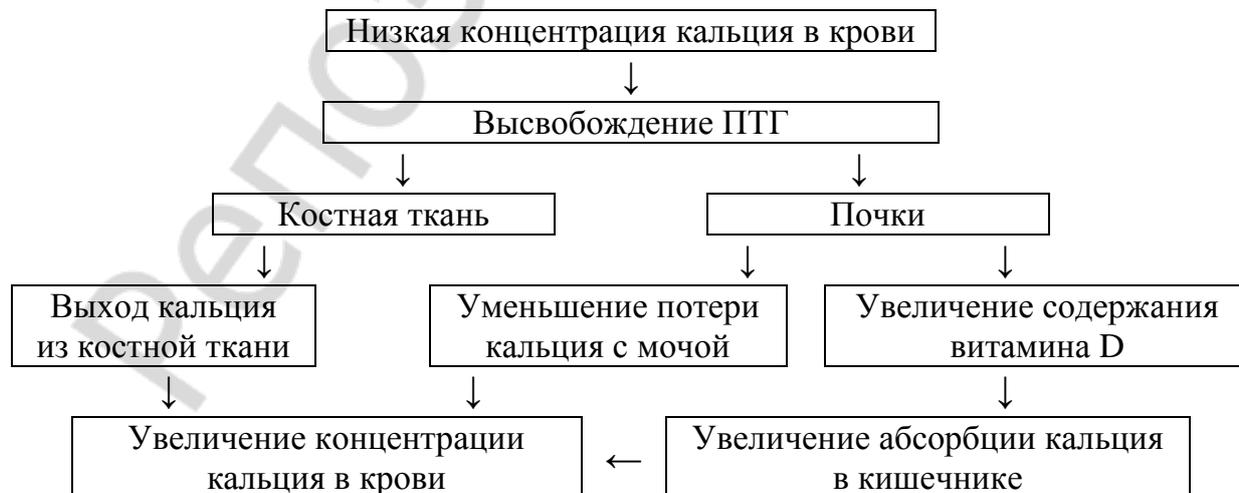


Рис. 1. Регуляция кальциевого гомеостаза

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. Из-за избытка ПТГ снижается порог реабсорбции фосфата в почках и возникают фосфатурия и гипофосфатемия. Это стимулирует синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола) в почечных канальцах, под влиянием которого увеличивается всасывание кальция в кишечнике, что приводит к гиперкальциемии. Канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой увеличивается. Хронические гиперкальциемия и гиперкальциурия 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

В настоящее время используется несколько классификаций ПГПТ. Наиболее удобной с точки зрения мониторинга и определения показаний к хирургическому лечению является **классификация ПГПТ по степени выраженности клинических проявлений**, которая выделяет:

1. Манифестные формы:

- костную;
- висцеральную;
- смешанную;
- гиперкальциемический криз.

2. Мягкие формы:

- малосимптомную: повышены Са и/или ПТГ, умеренно выражены неспецифические признаки;
- асимптомную: повышены Са и/или ПТГ, без клинических проявлений.

В соответствии с **патогенетической классификацией** выделяются следующие виды ПГПТ:

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

Кроме этого, используют **классификацию по преобладанию клинических форм**:

- костной;
- ренальной;
- гастроинтестинальной;

- нейропсихической;
- кардиоваскулярной.

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

Под нормокальциемическим ПГПТ понимают состояние, при котором уровень ПТГ увеличен, но кальций сыворотки не превышает верхнюю границу нормы. При этом также могут учитываться показатели ионизированного кальция, которые не должны превышать верхние нормальные значения.

## ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

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

Пациенты с клиническими проявлениями ПГПТ (20–30 %) в начале 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, ранние проявления ПГПТ 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). Наиболее часто встречаются психоневрологические проявления: депрессия, 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.

Таким образом, нуждаются в обследовании на гиперкальциемию пациенты с переломами в анамнезе (особенно частыми и малотравматичными), с мочекаменной болезнью (с двусторонними, множественными «коралло-видными» камнями), с калькулезным холециститом, острым или хроническим панкреатитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и/или 12-перстной кишки, при резистентности к лечению и склонности к рецидивированию данных заболеваний. При сочетании мочекаменной болезни

(МКБ), калькулезного холецистита и язвенной болезни вероятность 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: гиперкальциемией (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 поражением опорно-двигательного аппарата, ЦНС, почек, ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

**Симптомы со стороны костно-мышечной системы.** Костные изменения 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, миопатией, мышечной слабостью, атрофией мышц, миалгией; подагрой, псевдоподагрой, хондрокальцинозом, эрозивным артритом. В тяжелых случаях развиваются деформации скелета, нарушение походки («утиная»). Деформация длинных трубчатых костей начинается рано, в детском и юношеском возрасте.

Нередко диагностируются «патологические» переломы, возникающие практически без причины, малоболезненные, трудно заживающие. Они выявляются, как правило, случайно при рентгенологических исследованиях.

**Симптомы со стороны центральной нервной системы.** Психоневрологические расстройства долгое время могут 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.

**Симптомы со стороны мочевыделительной системы:** жажда, полиурия, щелочная реакция мочи (связана с вызываемой ПТГ относительной неспособностью почек продуцировать ионы водорода), снижение скорости клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек, нефрокальциноз, МКБ. При длительном течении заболевания доминируют нефрокальциноз, прогрессирующая хроническая болезнь почек, 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 сохраняться после устранения ПГПТ. 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.

**Симптомы 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.

**Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы:** артериальная гипертензия, 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.

## ДИАГНОСТИКА

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 они обычно трактуются как узловый зоб.

При обследовании конечностей можно выявить атрофию мышц. При перкуссии черепа в проекции кист можно выявить симптом «спелого арбуза». Артериальная гипертензия выявляется у 30–50 % пациентов.

### Диагностические критерии манифестного ПГПТ:

1. Данные анамнеза, которые являются показанием для исследования кальциемии:

– наличие в анамнезе указаний на низкотравматичные или патологические переломы;

– желчнокаменная болезнь, МКБ (особенно у пациентов, имеющих двусторонние, множественные, рецидивирующие конкременты), острый или хронический панкреатит, эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки с резистентным к лечению течением и склонностью к рецидивированию.

2. Клиническая картина: наличие симптомов поражения одного или нескольких органов-мишеней (опорно-двигательного аппарата, почек, желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем).

3. Лабораторные признаки ПГПТ представлены в 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 1,1–1,3 ммоль/л)
Паратгормон, пмоль/л	Повышен в 1,5–3 раза
Неорганический фосфат, ммоль/л	Норма или снижен
Костные маркеры (ЩФ, КЩФ, ОК, СТх, NTx)	Повышены
1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), нмоль/л	Норма или повышен
25-гидроксивитамин D (кальцидиол), нмоль/л	Норма или снижен
Суточная кальциурия	Норма или повышена (более 10 ммоль/сут или 400 мг/сут)

При анализе результатов лабораторного обследования необходимо учитывать, принимает ли пациент лекарственные препараты, способные влиять на уровень кальция в крови. Перечень кальцийактивных лекарственных средств и характер их воздействия на сывороточный кальций представлен в табл. 2.

Таблица 2

#### Лекарственные препараты, влияющие на уровень сывороточного кальция

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

При впервые выявленной гиперкальциемии необходимо определить ионизированный кальций или исследовать количество альбумина для расчета скорректированного кальция по формуле

Корректированный Ca = Общ. Ca (ммоль/л) + 0,02 (40 – альбумин (г/л)).

Для определения уровня ПТГ в сыворотке крови используют иммунорадиометрический (IRMA) и иммунохемилюминиметрический (ICMA) методы, которые позволяют оценить концентрацию интактного ПТГ<sub>1-84</sub>. Повышение (норма 10–60 пг/мл) уровня ПТГ<sub>1-84</sub> (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 мин, физиологический пик секреции ПТГ приходится на 0–2 ч. 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. Если, при наличии соответствующей клинической картины и повышенном содержании ПТГ, сохранены нормальные уровни общего и ионизированного кальция, необходимо исключить нормокальциемический вариант ПГПТ — состояние, при котором повышен уровень ПТГ, а концентрация общего кальция в сыворотке крови не превышает верхнюю границу нормы.

Причины нормокальциемического ПГПТ:

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

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

4. Топическая диагностика пораженной ПЩЖ.

- сонографическое исследование области шеи (при атипичном расположении ПЩЖ УЗИ не информативно);
- сцинтиграфия ПЩЖ;
- сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MIBI.

5. Диагностика осложнений ПГПТ:

- рентгенография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- исследование структуры и функции почек (УЗИ, радиоизотопная ренография);

– ФГДС, УЗИ органов брюшной полости для 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.

Диагностический критерий для уточнения клинической формы ПГПТ — явное преобладание симптомов поражения одной из систем (костная, ренальная, гастроинтестинальная, нейромышечная, кардиоваскулярная формы).

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

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

*Таблица 3*

### **Характеристика синдромов МЭН**

<b>Основные характеристики</b>	<b>МЭН 1 (синдром Вермера)</b>	<b>МЭН 2а (синдром Сиппла)</b>	<b>МЭН 2б</b>
Частота гиперпаратиреоза	90 %	50 %	Менее 5 %
Другие распространенные компоненты синдрома	– Опухоли аденогипофиза (50 %); – опухоли из островковых клеток (50 %); – гиперплазия или аденома надпочечников (40 %); – заболевания щитовидной железы (20 %)	– Медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев); – феохромоцитома (70 %)	– Медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев); – феохромоцитома (30 %); – множественные невромы слизистых (95 %); – марфаноподобная 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; – болезнь Гиршпрунга;	Нарушения функции ЖКТ

Основные характеристики	МЭН 1 (синдром Вермера)	МЭН 2а (синдром Сиппла)	МЭН 2б
		– утолщение нервов роговицы	
Локализация мутации	Ген супрессии опухолей (11q13)	Протоонкоген c-ret (10q11)	Протоонкоген c-ret (10q11)

Если есть основания предполагать наличие у пациента вышеперечисленных синдромов, всем ближайшим родственникам пациента необходимо провести углубленное обследование для возможного выявления у них компонентов этих синдромов. Затем проводится длительное наблюдение за всей этой группой лиц.

**Диагностический поиск для установления причины гиперкальциемии** проводится согласно предложенному алгоритму обследования (рис. 2).

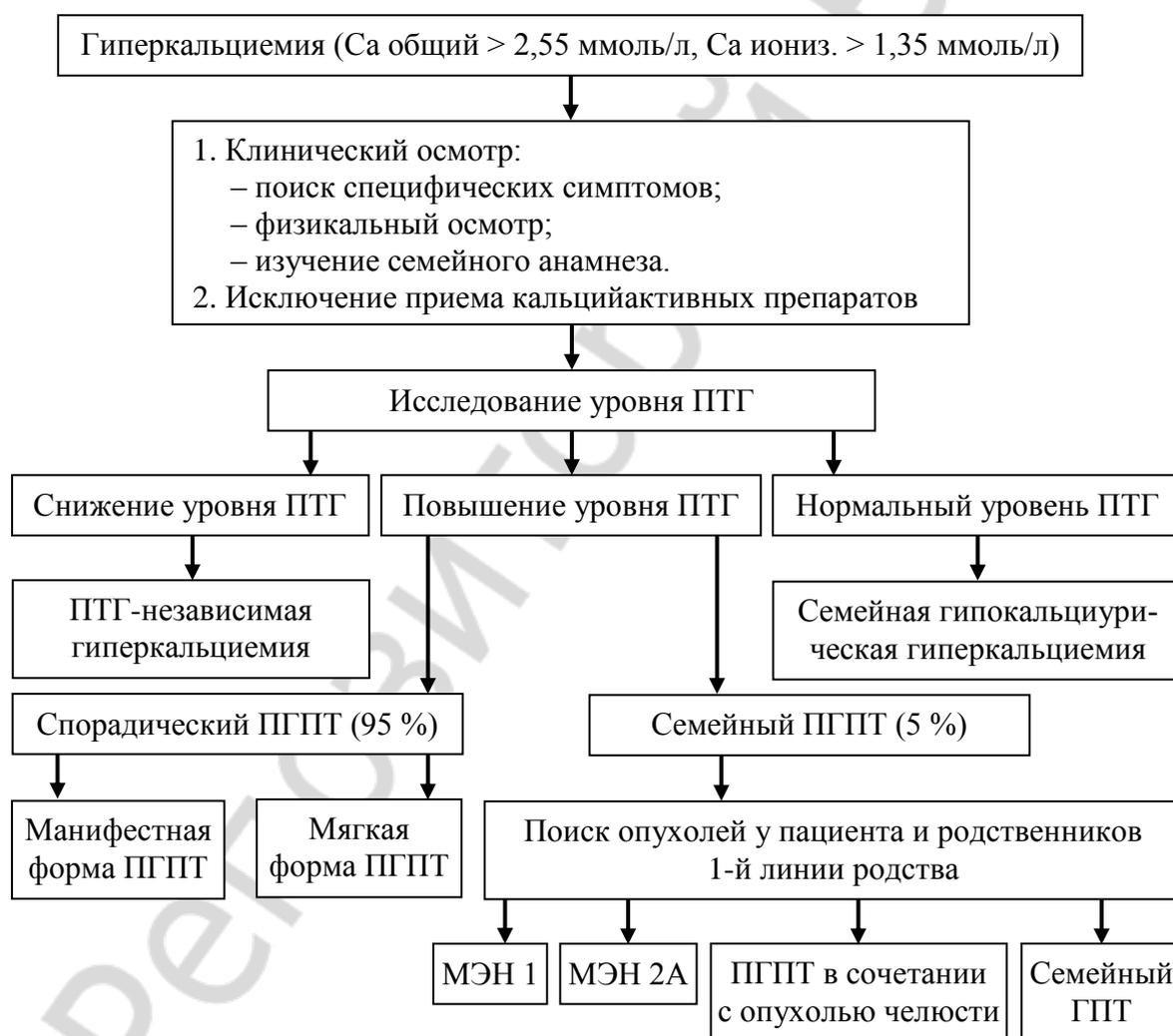


Рис. 2. Алгоритм диагностики гиперпаратиреоза при случайно выявленной гиперкальциемии

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ПГПТ — заболевание с полиморфной симптоматикой, является наиболее частой причиной гиперкальциемии и может протекать под масками системных костных заболеваний, хронической болезни почек, МКБ, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, панкреатита. Для дифференциальной диагностики принципиальным является уровень ПТГ. Причины гиперкальциемии, сопровождающейся повышением уровня ПТГ, 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 D или A, тиреотоксикозе, гипотиреозе, акромегалии, надпочечниковой недостаточности, феохромоцитоме и других состояниях, а также при применении тиазидных диуретиков, эстрогенов, тамоксифена (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.), выявляется снижение ПТГ. Для дифференциальной диагностики применяют пробу с ингибиторами синтеза простагландинов (ацетилсалициловая кислота 2–4 г в день или индометацин 75–150 мг в день 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), рентгенологические признаки, 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 D	В анамнезе — прием больших доз витаминов группы D; уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке может в 5–10 раз превышать норму, а уровень 1,25-дигидроксивитамина D обычно нормальный или слегка повышен, ПТГ снижен
Тиреотоксикоз	Клиника гипертиреоза (сердцебиение, тремор верхних конечностей, зоб, экзофтальм), повышение свТ <sub>4</sub> , снижение ТТГ, ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D
Гипотиреоз	Клиника гипотиреоза (сухость кожи, увеличение массы тела, замедленность речи, пастозности и отеки, сонливость, нарушение менструальной и половой функции), повышение ТТГ, снижение ПТГ, свТ <sub>4</sub>

Патология	Дифференциально-диагностические критерии
Акромегалия	Акромегалоидные черты (изменение внешности: укрупнение конечностей, огрубение черт лица, макроглоссия, диастема; нарушение менструального цикла), головные боли, возможно, битемпоральная гемиптопия, сужение полей зрения — при больших размерах опухоли, увеличение размеров турецкого седла на рентгенограмме черепа, признаки аденомы гипофиза на МРТ, увеличение соматотропного гормона (СТГ), ИФР-1, снижение ПТГ
Надпочечниковая 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
Феохромоцитомы	Симпто-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	↑	↑
Вторичный	↑↑	↓
Третичный	↑↑↑	↑

При диагностике ПГПТ нужно исключить костную патологию. Дифференциальная диагностика проводится с такими заболеваниями, как:

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

2. Болезнь Педжета — характеризуется аномалией строения кости, которая появляется в результате нарушения равновесия между остеобластическим остеогенезом и резорбцией кости. Заболевание развивается в пожилом и старческом возрасте, не сопровождается 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.

3. Несовершенный остеогенез («синдром голубых склер») — генетическое заболевание, выявляющееся в детском возрасте. Характеризуется низ-

корослостью, повышенной подвижностью суставов, патологической ломкостью костей с развитием на месте переломов пышных костных мозолей.

4. Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема костей) — не сопровождается нарушением обмена кальция. Для нее характерно развитие одиночного или множественных очагов деструкции костей.

5. 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.

6. 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, идиопатическим остеопорозом и остеомалацией.

## 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 пациента и сопутствующих заболеваний (табл. 6).

Таблица 6

### Критерии для проведения паратиреоидэктомии (консенсус 2008 г.)

Учитываемые параметры	Значение
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	T-критерий менее –2,5 в любой зоне и/или переломы в анамнезе
Возраст	Менее 50 лет
Возможность длительного наблюдения	Отсутствует

«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.

В послеоперационном периоде восстановление кальциевого обмена происходит не сразу, и пациенты нуждаются в дополнительном приеме препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>.

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 D (женщины старше 50 лет и мужчины старше 65 лет — 800 МЕ/сут).

При выраженной гиперкальциемии в случаях отказа от хирургического лечения рекомендуется госпитализировать пациента для коррекции дегидратации и для лечения кардиоваскулярных и неврологических осложнений ПГПТ. Дегидратация проводится введением физиологического раствора хлорида натрия. Это позволит снизить токсическое действие гиперкальциемии на органы-мишени, увеличить экскрецию кальция с мочой.

Фармакотерапия проводится с использованием следующих групп препаратов: бисфосфонаты, кальцитонин, кальцимитетики. *Бисфосфонаты* — аналоги эндогенного пирофосфата. Основным механизмом их действия является подавление остеокластической костной резорбции. Пациентам с мягкими формами ПГПТ рекомендуется использовать алендронат. Основной эффект *кальцитонина* — подавление костной резорбции, увеличение минерализации скелета и почечной экскреции кальция. Значимым преимуществом кальцитонина является возможность его применения у пациентов с гиперкальциемическим кризом (миакальцик 5–10 МЕ/кг/сут внутривенно капельно каждые 12 ч, 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. *Кальцимитетики* стимулируют кальциевые рецепторы, что приводит к повышению чувствительности к внеклеточному кальцию и снижению уровня ПТГ. 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 щитовидной железы, беременностью, приемом тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D, переломами, инфекциями, длительным постельным режимом.

Для гиперкальциемического криза характерно острое начало, клиника развивается очень быстро и проявляется нарастающими симптомами обезвоживания, поражения ЦНС (психоз, ступор, кома) и ЖКТ (тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в эпигастрии, нередко имитирующие картину «острого живота»). Выявляется гипертермия до 40 °С, 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%-ным раствором 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 (используются 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 хирургическом лечении пациенты с неосложненным ПГПТ, как правило, полностью выздоравливают (до 90 % случаев), переломы у них быстро заживают, однако кисты, эпюлиды и деформации не исчезают, может потребоваться их ортопедическая 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 МЭН-синдромов.

## ЛИТЕРАТУРА

### *Основная*

1. *Первичный* гиперпаратиреоз : современные лечебно-диагностические подходы / А. П. Шепелькевич [и др.] // Мед. новости. 2008. № 14. С. 26–31.

2. *Мохорт, Т. В.* Клиническая эндокринология / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. Минск : Выш. шк., 2013. 415 с.

### *Дополнительная*

3. *Шепелькевич, А. П.* Особенности диагностики и мониторинга мягких форм первичного гиперпаратиреоза / А. П. Шепелькевич, Е. А. Холодова, Е. В. Бруцкая-Стемпковская // Наука и инновации. 2009. № 9.

4. *Строев, Ю. И.* Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов ; под ред. А. Ш. Зайчика. СПб : ЭЛБИ-СПб, 2004. С. 251–260.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Анатомия паращитовидных желез.....	4
Регуляция кальциевого гомеостаза. Патогенез первичного гиперпаратиреоза.....	4
Классификация .....	5
Жалобы и анамнез.....	6
Клиническая картина.....	7
Диагностика.....	8
Генетический анализ .....	11
Дифференциальная диагностика .....	13
Лечение .....	15
Гиперкальциемический криз .....	16
Исходы заболевания и прогноз.....	17
Литература .....	18

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

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Редактор Ю. В. Киселёва  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 19.02.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,94. Тираж 50 экз. Заказ 167.

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.