

# ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

акад. РАН и РАМН, д.м.н., проф. И.И. ДЕДОВ, д.м.н., проф., зав. отд. Л.Я. РОЖИНСКАЯ, к.м.н., в.н.с. Н.Г. МОКРЫШЕВА\*, ординатор Т.О. ВАСИЛЬЕВА

Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (Директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

*Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное заболевание эндокринной системы, приводящее к возникновению поражения костной, мочевыводящей, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей. По международным данным, в большинстве случаев заболевание протекает в мягкой форме, симптомы его неспецифичны, что требует тщательной диагностики и выбора метода лечения. В Российской Федерации распространенность первичного гиперпаратиреоза, особенно его мягких форм, изучена недостаточно. Вопрос распространенности ПГПТ в России требует дальнейшего изучения. В обзоре представлены данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике ПГПТ, показаниях к хирургическому и консервативному лечению, а также медикаментозной терапии мягких форм заболевания. Обзор основан на результатах работ зарубежных авторов, а также некоторых исследований, проведенных в ФГУ ЭНЦ.*

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, эпидемиология, клиническая картина, показания к хирургическому лечению, медикаментозная терапия.



Вопросы своевременной диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза относят к одному из важных направлений здравоохранения, так как в настоящее время эта патология находится на третьем месте по частоте возникновения среди других эндокринных заболеваний.

## Определение, эпидемиология и этиология.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся избыточной или неадекватно увеличенной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхнормальном или повышенном уровне кальция (Са) в крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [9].

Распространенность ПГПТ составляет, по разным данным, от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения, заболеваемость — 0,4–18,8 случаев на 10 000 населения в год. Столь значительный разброс данных обусловлен различным уровнем развития здравоохранения в разных странах. В среднем, во взрослой популяции распространенность составляет около 1%, а среди лиц старше 55 лет — около 2%, при этом женщины страдают данным заболеванием в 2–3 раза чаще, чем мужчины [23,24]. Полномасштабных исследований, позволяющих говорить о размерах этой проблемы в российской популяции, проведено не было, но, по результатам базы данных ФГУ Эндокринологического Научного Центра Росмедтехнологий (ЭНЦ), включающей на момент 2009 года более 600 человек из различных регионов России, заболеваемость ПГПТ в Москве в 2008 году составила 0,698 на 100 тыс. населения, а распространенность — 0,03 на 1000 чел. (рис.1,2)

По результатам наших пилотных скрининговых исследований уровень Са в сыворотке крови в независимых выборках жителей трех регионов России (г. Москва, г. Иркутск, г. Сургут), частота гиперкальциемии составляет 3%, 5% и 9% соответственно, то есть в среднем 5%. Учитывая, что наиболее частой причиной гиперкальциемии является ПГПТ, можно прогнозировать крайне высокую распространенность этого заболевания в нашей стране.

В большинстве случаев ПГПТ обусловлен солитарной паратиромой (80–85%), реже — множественными аденомами (4%), гиперплазией (10%) и раком ОЩЖ (менее 1–5%) [8]. По данным ЭНЦ несколько чаще выявляются гиперплазированные ОЩЖ (20%), сопоставима частота аденом (75%) и раков ОЩЖ (5%).

ПГПТ, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, сочетается с наследственными синдромами: МЭН 1 и 2 типов, синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, семейной гипокальциурической гиперкальциемией. Частота диагностики синдрома МЭН 1 типа, по данным ЭНЦ Росмедтехнологий, сопоставима с международными исследованиями (5%) и составляет 6,6%.

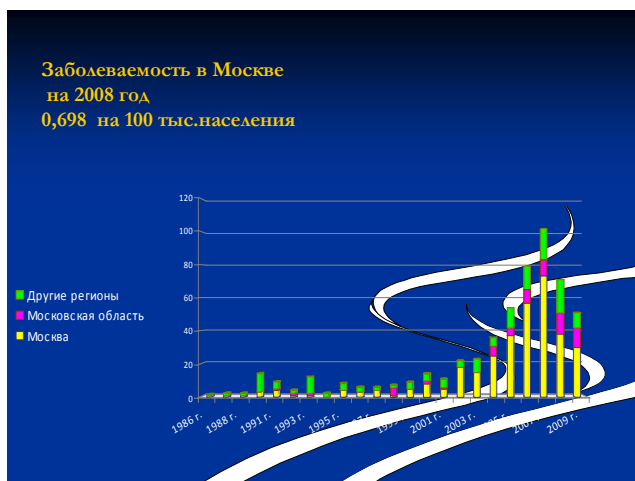
Согласно современным данным, развитие аденомы ОЩЖ связано с двумя типами мутаций: I тип — мутация в митотическом контроле и II тип — мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ кальцием. К моноклональным опухолям ОЩЖ относят и аденомы, наблюдаемые при МЭН-1, спорадической (несемейной) гиперплазии, и вторичной или третичной гиперплазии (аденоматозе) ОЩЖ при хронической почечной недостаточности.

В других случаях, под влиянием различных факторов (низкий уровень кальция или кальцитриола) возникает популяция быстропролиферирующих клеток ОЩЖ, что может вызвать гиперплазию или гиперпластическую аденому. В таких случаях развивается поликлональная аденома.

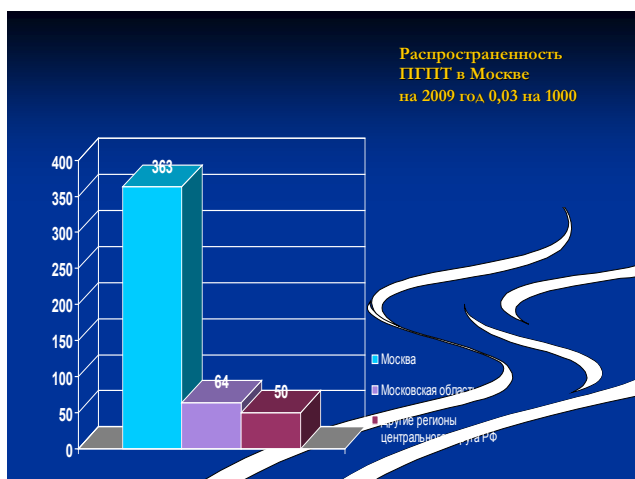
Определенная роль в мутации гена, кодирующего ПТГ, принадлежит специфическому PRAD1-гену, относящемуся к протоонкогенам и локализующимся на плече хромосомы 11q13, на которой также локализуется ген, кодирующий ПТГ — 11p15. В последующем было доказано, что онкоген PRAD1 относится к циклинам — регуляторам клеточного цикла. Циклин А участвует в регуляции S-фазы, а циклин В — в регуляции G2-M-фазы клеточного цикла. Ген белка PRAD1, или циклин D1, избыточно экспрессируется в аденомах ОЩЖ [3].

Что касается спорадических форм ПГПТ, то, помимо возраста и пола, существенным фактором риска служит облучение области шеи с диагностической или лечебной целью.

В последнее время предполагают, что нарушение физиологического действия витамина D также predisполагает к развитию аденомы ОЩЖ. Это предположение было подтверждено исследованием T. Carling и соавт., в котором показано, что уровень мРНК рецептора к витамину D был достоверно снижен при аденомах или гиперплазии ОЩЖ ( $42 \pm 2,8$  и  $44,0 \pm 4,0\%$ , соответственно) по сравнению с его содержанием в нормальных ОЩЖ [11, 12]. Сниженная экспрессия гена рецептора витамина D, вероятно, ухудшает



**Рис.1.**  
Заболеваемость ПГПТ в России по базе данных ФГУ ЭНЦ (по обращаемости)



**Рис.2.**  
Распространенность ПГПТ в центральном округе России (по обращаемости в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий 2009 г.)



**Схема 1.**  
Классификация ПГПТ

1,25(OH)2D3-опосредованный контроль паратиреоидных функций и это имеет значение в патогенезе не только вторичного гиперпаратиреоза при ХПН, но и ПГПТ.

### Классификация.

Клинически ПГПТ подразделяют на мягкую и манифестную формы. В течение первых десятилетий после описания этого заболевания его обязательными клиническими признаками считали поражение костей и рецидивирующий нефролитиаз. Однако после введения в клиническую практику в начале 1970-х годов обязательного определения уровня кальция в сыворотке крови при проведении биохимического анализа стали выявлять большое количество асимптомных и малосимптомных форм ПГПТ, которые можно объединить в мягкую форму ПГПТ, характеризующуюся повышением уровня ПТГ, кальция, но отсутствием яркой клинической картины. При асимптомном ПГПТ нет никаких клинических проявлений, но обнаруживается, как правило, случайно повышение уровня кальция, ПТГ и в большинстве случаев аденома ОЩЖ на УЗИ и/или скинтиграфии. При малосимптомном ПГПТ наряду с вышеуказанными отклонениями, имеются неспецифичные симптомы (слабость, утомляемость, снижение памяти, непостоянные артралгии и оссалгии и др.) и в ряде случаев снижение минеральной плотности кости (МПК). Снижение МПК при этом может достигать степени начального остеопороза (ОП) в области трабекулярной костной ткани и до -2,5SD в области лучевой кости, без переломов при низком уровне травмы (атравматических). Выявление нефролитиаза с конкрементами более 0,5см и активностью в последние 5-10 лет или язвы желудка, сразу позволяют поставить пациенту диагноз манифестной формы ПГПТ. Манифестную форму ПГПТ можно разделить на костную, висцеральную и смешанную. Частота диагностики мягких форм заболевания, по данным различных зарубежных исследований, составляет до 80%[9]. (Схема 1.)

При анализе базы данных ФГУ ЭНЦ за последние 5 лет среди 460 больных ПГПТ доля пациентов с асимптомным и малосимптомным ПГПТ составила 33%, тогда как в прежние годы это число не превышало 6%. Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению удельного веса мягких форм ПГПТ и в России, однако данный вопрос требует дальнейшего тщательного изучения.

### Клиническая картина.

Клиническая картина ПГПТ прежде всего обусловлена гиперкальциемией, приводящей к появлению многочисленных симптомов и признаков: общая слабость, дегидратация, кальцификация сосудов, роговицы глаза и других мягких тканей; нарушения деятельности ЦНС (снижение концентрации внимания, депрессия, психозы, изменения сознания — от сумеречного сознания до комы); расстройства функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, запор, боль в животе при панкреатите и пептической язве); нарушения функции почек (полиурия, полидипсия, изостенурия, снижение клубочковой фильтрации, нефролитиаз, нефрокальциноз); нарушения функции сердечно-сосудистой системы (гипертензия, нарушение ритма сердца, укорочение интервала QT, повышение чувствительности к препаратам дигиталиса). [4, 5]

Наиболее специфично для ПГПТ поражение костной системы, обусловленное ускорением костного ремоделирования с преобладанием резорбции над формированием новой ткани. Главенствующую роль при ПГПТ играет эндостальная резорбция. В результате этого процесса возникает расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. Классическим симптомом поражения костной ткани при ПГПТ считают генерализованную фиброзно-кистозную остеодистрофию (бурые опухоли) — тяжелое поражение костной ткани, обусловленное как усиленной

резорбцией, так и неадекватным костеобразованием. В результате этого трабекулы замещаются фиброзной тканью, поля фиброза чередуются с большими резорбционными полостями, образуются кисты и гигантоклеточные опухоли, определяемые при рентгенологическом исследовании. Бурные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях, а также в костях запястья, таза, ребрах. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. При гистологическом исследовании поражений костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваскулярной тканью. Нередко бурные опухоли ошибочно принимают за злокачественные новообразования костей и проводят соответствующее лечение. В последние годы в связи с более ранней диагностикой ПГПТ фиброзно-кистозная остеодистрофия развивается у 4,5% пациентов [20]. У отдельных больных выявляют характерную субпериостальную резорбцию костной ткани, чаще всего выявляемые в дистальных фалангах пальцев кисти.

В настоящее время в большинстве случаев поражение костной системы при ПГПТ проявляется остеопорозом (ОП), характеризующимся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящих к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов при минимальной травме и даже без таковой. По данным ЭНЦ костные нарушения различной степени тяжести у пациентов с ПГПТ выявляются в 90 % случаев в отличие от зарубежных данных, оценивающих частоту костных нарушений до 15-20% [8]. По нашим данным частота выявления остеопороза достигает 70%, остеопении с потерей МПК не более -2,5 SD — 20% [6]. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в областях, богатых кортикальной костной тканью, но часто остеопороз развивается и в позвонках, что приводит к различным поражениям, от незначительной деформации до характерного "рыбьего позвонка", иногда с переломами тел позвонков. Многие пациенты предъявляют жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). При тяжелой форме ПГПТ костные нарушения приводят к множественным переломам различных костей скелета, что приводит к выраженной инвалидизации пациентов.

Нередко при ПГПТ наблюдают поражение суставов — хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция).

Висцеральные нарушения при манифестном ПГПТ наблюдаются по данным ЭНЦ в 65% случаев, при этом изолированно висцеральная форма наблюдается у 7,9%, а в большинстве случаев, особенно при тяжелом, длительном течении заболевания наблюдается сочетание костных и висцеральных нарушений (57,1%) [2]. Пациенты с раком ОЩЖ всегда имеют смешанные формы ПГПТ.

Висцеральная форма с преимущественным поражением почек развивается более чем в 60% случаев первичного гиперпаратиреоза. Иногда поражение почек может быть единственным признаком заболевания и часто протекает в виде нефролитиаза [17]. Камни почек при ПГПТ состоят из оксалата или фосфата кальция. В тех случаях, когда единственным симптомом ПГПТ служит почечнокаменная болезнь, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, и нефролитиаз может неоднократно рецидивировать. Прогноз после достижения ремиссии ПГПТ благоприятный, если поражение почек не привело к развитию хронической почечной недостаточности. Несмотря на это, риск развития почечнокаменной болезни выше не только при имеющемся ПГПТ, но и в течение не менее 10 лет после хирургического лечения.

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта развиваются более, чем у трети больных с ПГПТ. Пациенты предъявляют жалобы на снижение аппетита, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10–15% случаев, в 7–12% случаев развивается панкреатит, реже — панкреокалькулез и панкреокальциноз [3]. Течение язвенной болезни при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при эссенциальной болезни, обусловленной другими факторами. По данным ЭНЦ частота выявления язвенных поражений верхних отделов ЖКТ составляет около 30% и, в половине случаев характеризуется отсутствием яркой клинической картины [6].

В последнее время большое внимание уделяют также поражению сердечно-сосудистой системы при ПГПТ. Целый ряд исследований демонстрирует высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ПГПТ, причем как с манифестными, так и с малосимптомными формами. Характерны артериальная гипертензия, кальцификация коронарных артерий и клапанов сердца, гипертрофия левого желудочка, отложение солей кальция в мышцу сердца и др. Отложение солей кальция в сердечную мышцу может вызвать некроз миокарда с клинической картиной острого инфаркта [4]. В проспективном исследовании T. Stefanelli и соавт. установили, что ПГПТ непосредственно влияет на кардиомиоциты, играя важную роль в поддержании гипертрофии миокарда. После паратиреоидэктомии и нормализации уровня ПТГ в течение 41 месяца, авторы наблюдали регресс гипертрофии миокарда перегородки, задней стенки и левого желудочка на 6-21% [4]. Степень тяжести вышеуказанных нарушений зависит от степени нарушения фосфорно-кальциевого обмена, так у женщин с клинически выраженным ПГПТ достоверно чаще, чем у пациентов с малосимптомным ПГПТ развиваются гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, групповые суправентрикулярные нарушения ритма и нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, что подтверждено и нашими исследованиями [5].

Кроме вышеописанных симптомов при ПГПТ возникает, в редких случаях, некроз кожи вследствие отложения солей кальция, кальцификация ушных раковин, ободочный кератит (линейная кератопатия), развивающийся вследствие отложения солей кальция в капсулу роговицы глаза.

Одно из самых серьезных осложнений ПГПТ — гиперкальциемический криз [1]. Увеличение содержания кальция выше 3,49–3,99 ммоль/л приводит к развитию признаков интоксикации. Провоцирующим моментом может стать возникновение перелома, иммобилизация, вирусная инфекция или любое другое состояние, способное привести к резкому увеличению содержания кальция в крови у пациентов с ПГПТ — от беременности до приема всасывающихся антацидов (карбонат кальция). Гиперкальциемический криз развивается внезапно, при этом возникают тошнота, неукротимая рвота, жажда, острая боль в животе, боль в мышцах и суставах, высокая лихорадка, судороги, спутанность сознания, ступор, кома. Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60% [1]. На фоне анурии развивается сердечная недостаточность. При гиперкальциемии более 4,5 ммоль/л может возникнуть угнетение деятельности ЦНС с торможением функции дыхательного и сосудодвигательного центров и развитием необратимого шока.

Кроме того, гиперкальциемический криз может сопровождаться тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями. При высокой гиперкальциемии происходит отложение кальция в паренхиму внутренних органов, что приводит к

нарушению функции этих органов [16]. Иногда возникают внутрисосудистые тромбозы, может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Прогноз такого осложнения неблагоприятный.

#### Диагностика и дифференциальная диагностика.

Диагноз ПГПТ устанавливают при обнаружении высокого уровня ПТГ в сочетании с неоднократно подтвержденными высокими уровнями кальция в крови и моче. В последнее время выделяют нормокальциемический вариант, характеризующийся уровнем кальция крови и мочи на верхней границе нормы. Нормокальциемический вариант ПГПТ наблюдают в начале развития заболевания, а также при состояниях, приводящих к дефициту витамина D или кальция. [2]

Для проведения дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом первичного и вторичного ГПТ, возникшего в результате гиповитаминоза D, возможно проведения пробы с назначением умеренных доз препаратов активных метаболитов витамина D, что у больных ПГПТ приводит к возникновению легкой гиперкальциемии, а у пациентов с изолированным гиповитаминозом D — восстановлению нормального уровня ПТГ.

Для ПГПТ характерно значительное повышение активности костного метаболизма с увеличением частоты активаций и преобладанием процессов резорбции. При этом отмечают повышение щелочной фосфатазы крови, остеокальцина крови и оксипролина мочи, а также дезоксипиридинолина мочи и тартратрезистентной кислот фосфатазы крови. В последнее время наиболее часто исследуют уровень С-терминального тепепептида коллагена I типа, отражающего активность костной резорбции. [14].

Влияние повышенного уровня ПТГ на костную ткань опосредуется через систему цитокинов, в том числе интерлейкина-6 и ФНО альфа, также в этом механизме принимает участие система остеопротегерин/RANKL, хотя степень их участия до конца не ясна [22]. Содержание интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) у больных с ПГПТ повышено. Их уровень в сыворотке крови находится в прямой связи с другими биохимическими маркерами резорбции костной ткани и нормализуется после успешной операции по поводу ПГПТ.

Для количественной оценки состояния костной ткани и более раннего обнаружения остеопороза проводят рентгеноденситометрию. При этом оценивают состояние отделов скелета с преимущественно кортикальным строением кости, поэтому, помимо стандартного исследования поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости проводят оценку состояния костей предплечья [14].

Рентгенография позволяет обнаружить тяжелые костные нарушения, фиброзно-кистозную остеодистрофию, субпериостальную резорбцию, наличие или отсутствие переломов.

Обязательным в диагностическом поиске является исследование состояния почек с определением их структуры и сохранности функции. Для этого проводят УЗИ почек, определение скорости клубочковой фильтрации, оценку показателей концентрационной функции почек.

Обнаружение конкрементов размерами более 0,5 см или нефрокальциноза на фоне ПГПТ на момент обследования, даже при отсутствии выраженной клинической картины, служит абсолютным показанием к хирургическому лечению. Для дифференциальной диагностики ПГПТ и вторичного ГПТ используют пробу с тиазидными диуретиками. Пациенту на две недели назначают гидрохлортиазид в дозировке 25 мг 2 раза в сутки. Если уровень ПТГ при этом остается повышенным, пациенту ставят диагноз ПГПТ. При вторичном ГПТ уровень ПТГ нормализуется, и пациенту показана длительная терапия тиазидными диуретиками [10].

Проведение топической диагностики ПГПТ, особенно при подготовке к хирургическому лечению, должно включать ультразвуковое исследование околощитовидных желез и скинтиграфию с технетрилом. В спорных случаях, подозрении на наличие синдрома МЭН или эктопированного объемного образования ОЩЖ применяют мультиспиральную компьютерную томографию (КТ) с контрастированием.

*Сцинтиграфию с технецием пертехнатом  $^{99m}Tc$*  считают наиболее информативным методом топической диагностики при ПГПТ, особенно в случаях заболевания, обусловленных аденомой околощитовидных желез. Чувствительность метода составляет до 90% [13].

*Ультразвуковое исследование.* Чувствительность метода, по разным данным, колеблется от 36 до 75%, специфичность доходит до 99%. Результаты исследования зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике, массы ОЩЖ (при массе железы менее 500 мг чувствительность снижается до 30%). Метод не информативен при атипичной локализации ОЩЖ — за грудиной, в позадипищеводном пространстве.

*КТ* позволяет обнаружить аденомы ОЩЖ размером 0,2–0,3 см. Чувствительность метода составляет от 34% до 87%.

*Магнитно-резонансная томография (МРТ)* обладает гораздо меньшей чувствительностью (по разным данным, она составляет от 50 до 80%), поэтому ее используют в редких случаях.

При сомнительных результатах методов топической диагностики используют интраоперационное УЗИ, ревизию всей области возможного расположения пораженных околощитовидных желез, а также интраоперационное исследование уровня ПТГ после удаления объемного образования.

Диагностика гиперкальциемического криза основана на определении крайне высокого уровня кальция крови в сочетании с признаками интоксикации. При подозрении на криз необходимо срочное проведение ЭКГ, содержания кальция, белка, креатинина, остаточного азота, фосфора и щелочной фосфатазы в крови и кальция в моче в сочетании с экстренными мероприятиями по снижению уровня кальция.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями и состояниями, также характеризующимися развитием гиперкальциемии. К ним относят злокачественные новообразования (остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости); псевдогиперпаратиреоз; третичный гиперпаратиреоз; тиреотоксикоз; хроническую надпочечниковую недостаточность; феохромоцитому; випому; заболевания системы крови (лейкоз, лимфому, миеломную болезнь, лимфогранулематоз); переломы костей; длительную неподвижность; острую почечную недостаточность, гранулематозные заболевания [7]. Специалистам, занимающимся лечением данных заболеваний, следует помнить о необходимости исключения у таких пациентов ПГПТ, что требует исследования уровня ПТГ в сыворотке крови.

#### Лечение.

Выбор тактики лечения зависит от наличия или отсутствия аденомы ОЩЖ, от степени выраженности гиперкальциемии и тяжести имеющихся проявлений и осложнений ПГПТ.

#### Хирургическое лечение.

Абсолютным показанием к хирургическому лечению служит манифестная форма заболевания. Множество проведенных исследований показали, что после успешного оперативного лечения интенсивно увеличивается МПК, особенно в трабекулярных отделах, снижается риск переломов и рецидива нефролитиаза, улучшается общее самочувствие пациентов и повышается их качество жизни. По данным ЭНЦ, после радикального хирургического лечения в абсо-

лютном большинстве случаев улучшается качество жизни пациентов, происходит регресс костных и висцеральных нарушений. Через 12 месяцев после хирургического лечения наблюдался статистически значимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника на 8,7% от исходного уровня ( $p < 0,001$ ), в шейке бедренной кости МПК увеличилась на 9,3% ( $p < 0,001$ ), по общему показателю проксимального отдела бедренной кости на 10,9% ( $p < 0,001$ ), в средней трети лучевой кости на 16,5% ( $p = 0,025$ ), нет рецидивов нефролитиаза, снизилось количество пациентов с проявлениями хронической почечной недостаточности, практически не было обострений язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [2]. Безусловно, это является целью лечения исходно тяжелых пациентов. Однако эффект операции менее очевиден у пациентов с исходно мягкой формой заболевания.

В настоящее время согласно консенсусу 2008 г., принятого на рабочем совещании по ПГПТ в США [16], у пациентов мягкой формой заболевания оперативное вмешательство показано при наличии следующих условий:

1. Повышение уровня кальция сыворотки крови более, чем на 0,25 ммоль/л от верхнего предела референсных значений.
2. Возраст менее 50 лет.
3. Снижение минеральной плотности костной ткани более -2,5SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.
4. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.
5. Наличие висцеральных проявлений ПГПТ.

Хирургическое лечение ПГПТ эффективно в 95-98% случаев, при этом осложнения возникают в 1-2% всех оперативных вмешательств. К этим осложнениям относят повреждение возвратного гортанного нерва, рецидив заболевания, перманентный гипопаратиреоз и кровотечение. Смертность при хирургическом лечении ПГПТ чрезвычайно мала [8].

Эффективность оперативного вмешательства зависит от точности топической диагностики и квалификации хирурга. Определенными особенностями характеризуются оперативная тактика в отношении рака ОЩЖ. Рак ОЩЖ, как правило, медленно растет и редко дает метастазы. При полном удалении железы без повреждения капсулы прогноз благоприятный. В некоторых случаях рак ОЩЖ более агрессивен, и уже при первой операции обнаруживают метастазы в легкие, печень и кости. Рак ОЩЖ нередко диагностируют ретроспективно. ПГПТ, обусловленный раком ОЩЖ, часто невозможно отличить от других форм ПГПТ. В то же время известно, что рак ОЩЖ часто сопровождается тяжелой гиперкальциемией. Поэтому при уровне кальция в крови более 3,5-3,7 ммоль/л, хирургу надо быть особенно внимательным, чтобы не допустить повреждения капсулы при удалении пораженной железы.

В случае постановки диагноза ПГПТ во время беременности, паратиреоидэктомия допустима во II триместре беременности. Однако данных о ведении беременных с ПГПТ крайне мало, и вопрос о тактике лечения требует дальнейшего изучения.

После устранения гиперпродукции ПТГ в результате хирургического лечения происходит достаточно быстрый регресс имевшихся клинических признаков и стабилизация лабораторных показателей. Достаточно часто в послеоперационном периоде возникает гипокальциемия вследствие развития синдрома «голодных костей», что требует применения препаратов активных метаболитов витамина D (альфакальцитриол, кальцитриол) и кальция (1500-3000 мг в сутки и более). Причиной столь резкого изменения фосфорно-кальциевого обмена служит ликвидация стимулирующего действия ПТГ на процессы резорбции кости с сохранением компенсаторно повышенной активности костеобразования. Клинически синдром «голодных костей» проявляется па-

рестезиями, судорогами мышц, болями в костях различной интенсивности.

Также, приблизительно в 2% случаев (по данным ЭНЦ и международным данным) в первые 2 суток после операции возникают приступы псевдоподагрического артрита [6], обусловленные выходом кристаллов пирофосфата кальция в синовиальную жидкость и развитием воспалительной реакции.

#### *Консервативное лечение.*

Консервативное лечение ПГПТ в первую очередь направлено на предупреждение переломов трубчатых костей и позвоночника, профилактику образования конкрементов в почках и гиперкальциемических кризов. Ни один из известных препаратов на сегодняшний день не позволяет излечить ПГПТ. Для поддержания МПК наиболее подходящей фармакологической группой являются бисфосфонаты, которые уже хорошо зарекомендовали себя при лечении постменопаузального остеопороза и в снижении риска переломов. [15, 18, 20]. Все исследования, посвященные применению бисфосфонатов при ПГПТ, в том числе и результаты исследования, проводимого в ЭНЦ, демонстрируют нормализацию уровня маркеров костного обмена, причем быстрее и в большей степени костной резорбции, чем костеобразования. В результате применения бисфосфонатов происходит выравнивание исходно смещенного равновесия костного ремоделирования, что благоприятствует набору МПК [15, 18].

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) препаратами эстрогенов также можно использовать для поддержания МПК у женщин в постменопаузе, страдающих ПГПТ. В ряде исследований было показано, что различия в МПК у групп получающих ЗГТ и получающих плацебо составила 3-8% для большинства отделов. Показано, что прием ЗГТ при ПГПТ не оказывает существенного влияния на уровень сывороточного Са и ПТГ. Несмотря на доказанную эффективность в поддержании и увеличении МПК прием ЗГТ сопряжен с повышенным риском таких серьезных состояний как рак груди и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, оказалось, что при длительном приеме приверженность пациентов терапии достаточно низка [13].

При ПГПТ в ряде случаев используются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, в частности, ралоксифен. В клинических испытаниях он показал примерно схожую с ЗГТ эффективность и приводил к умеренному снижению кальцемии.

Принципиально новым препаратом, используемым у пациентов с первичным и вторичным гиперпаратиреозом, стал модулятор кальций-чувствительного рецептора цинакальцет [19, 21]. Вызываемое им повышение чувствительности рецептора приводит к снижению уровня ПТГ и кальциемии. При применении цинакальцета происходит быстрое (в течение нескольких минут) и существенное (более 50%) снижение уровня циркулирующего ПТГ, которое сопровождается через несколько часов снижением концентрации кальция в сыворотке, особенно при их применении в высоких дозах (120-180 мг в сутки). При приеме цинакальцета (мимпары) у пациентов с ПГПТ не происходит изменения МПК, и не возникают значимые побочные эффекты со стороны других органов и систем, но наблюдается значимое и устойчивое снижение ПТГ и уровня кальция в крови [19]. Препарат прежде всего показан к применению у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению и/или наркозу, при рецидивах ПГПТ, категорическом отказе пациента от операции. Более широкий спектр показаний при вторичном гиперпаратиреозе, обусловленном терминальной стадией ХПН у лиц на диализе.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, учитывая высокую медицинскую и экономическую значимость, изучение распространенности,

этиологии, патогенеза и клинической картины первичного гиперпаратиреоза является актуальным вопросом Российской эндокринологии. Разработка алгоритмов диагностики и лечения пациентов с различными формами позволит определить объемы необходимой и наиболее рациональной высокоспециализированной медицинской помощи, оценить качество и адекватность проводимого лечения.

До настоящего момента не определены причины «мягких» форм первичного гиперпаратиреоза — являются ли они началом или самостоятельной формой заболевания. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного (пожизненного) доброкачественного их течения у большей части пациентов, но вероятность прогрессирования, по результатам ряда авторов, может составлять от 23 до 62% в течение 10 лет. До настоящего времени не выявлено ни одного надежного предиктора прогрессирования заболевания [8].

Вопрос подбора адекватного лечения для пациентов с мягкими формами первичного гиперпаратиреоза и выбора между оперативным вмешательством и консервативным ведением обуславливает актуальность разрабатываемых в настоящее время в ЭНЦ подробных алгоритмов обследования и лечения пациентов с ППТ. По результатам ряда исследований, риск преждевременной смерти и инвалидизации среди этой категории больных выше популяционного. Причиной этого могут быть как уже известные нарушения функции почек, ССС, высокий риск развития низкотравматичных переломов, так и развитие других заболеваний в результате возможных метаболических нарушений. При этом очень важным является вопрос зависимости возможных нарушений от степени тяжести первичного гиперпаратиреоза.

### SUMMARY

*Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder that affects bones, urinary tract, cardiovascular system, gastrointestinal tract, and another organs and tissues. The most cases of PHPT are mild forms and those patients have nonspecific symptoms, which require careful diagnostic considerations and choice of treatment.*

*There is not enough data about prevalence of PHPT, especially it's mild forms, in Russian Federation, and future epidemiological research needs to be done.*

*Present literature review includes information about etiology, pathogenesis, clinical findings, diagnostic and differential diagnostic, indication for surgery and medical treatment of PHPT. The review is based on data of studies from the different countries and few studies from Endocrine science center.*

**Key words.** Primary hyperparathyroidism, epidemiology, clinical findings, indications for surgery, medical treatment.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- А.В. Беляева, Л.Я. Рожинская. «Интенсивная терапия. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза» // Consilium medicum, 2006, 8(№ 9), с.105—110.
- Дубровина Я.А. Состояние костной ткани при манифестных формах ППТ и отдаленные результаты хирургического лечения. Автореферат на соискание ученой степени к.м.н. Москва 2009 г.
- Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону // Практика — Москва, 2005.
- И.В. Вороненко, А.Л. Сыркин, Л.Я.Рожинская, Г.А. Мельниченко. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. Остеопороз и остеопатии, 2006-№2, с.33—41.
- Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с клинически выраженным и малосимптомным первичным гиперпаратиреозом. // Проблемы эндокринологии, 2009 — №3- Т. 59. — С.24—29.
- Рожинская Л.Я. «Гиперпаратиреоз» в книге под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ. / М., 2006 г.
- Alok Sachdeva, Bruce E Goeckeritz and Alyce M Oliver // Symptomatic hypercalcemia in a patient with chronic tophaceous gout: a case report // Cases J. -2008 — 1 P.72.
- The American association of clinical endocrinologists and The American association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocrine practice vol 11 no. 1 January/February 2005.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan, Gel-H et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21-st century. J Bone Mineral Res 2002 ; 17 Suppl 2:N2.
- Brian H. Eisner, M.D., Jennifer Ahn, B.A., and Marshall L. Stoller, M.D. Differentiating Primary from Secondary Hyperparathyroidism in Stone Patients: The «Thiazide Challenge» journal of endourology Vol. 23, number 2, february 2009.
- Carling T, Rastad J., Szabo E. et al. Reduced parathyroid vitamin D receptor messenger ribonucleic acid levels in primary and secondary hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000.—Vol. 85, — P. 2000—2003.
- Carling T., Szabo E., Bai M. et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab.—2000. — Vol. 85, P. 2042—2047.
- P Iglesias, J J Diez. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. Postgrad. Med. J. 2009;85;15—23.
- Kaji H., R. Nomura, M. Yamauchi, K. Chihara, T. Sugimoto The Usefulness of Bone Metabolic Indices for the Prediction of Changes in Bone Mineral Density after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism // Horm Metab Res.—2006; 38(6): 411—6.
- Khan A, Bilezikian J, Kung A et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Clin. Endocrinol. Metab — 2004 — 89(7) — pp.3319—25.
- Khan A.A., Bilezikian J.P., Potts J.T., Jr. The Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. // J Clin Endocrin Metab, February 2009, 94(2):333—334.
- Kushner D. Calcium and the Kidney // The American Journal of Clinical Nutrition — 2006 vol. 4 N.5 — pp. 561—579.
- Parker C., Blackwell P., Fairbairn K., D. J. Hosking. Alendronate in the Treatment of Primary Hyperparathyroid-Related Osteoporosis: A 2-Year Study. J Clin. Endocrinol. Metab — 2002 — 87(10) — pp.4482—9.
- Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4860-7. Epub 2009 Oct 16.
- Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S 2001 Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 16:113—119.
- Steddon S.J, Cunningham J Calcimimetics and calciuritic — fooling the calcium receptor. // Lancet 365:2237—2239, 2005.
- Stilgren L.S., Rettmer E., Eriksen E.F., Hegedus L., Beck-Nielsen H., Abrahamsen B. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism // Bone.-2004; 35(1): 256—65.
- Ning Yu\*, Peter T. Donnan\*, Michael J. Murphy† and Graham P. Leese. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK . Clinical Endocrinology (2009) 71, 485—493.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. // J Bone Miner Res. 2006 Jan;21(1):171—7.

\* — e-mail: MokryshevaN@yandex.ru