

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) (код по МКБ-10 E21.0) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти.

Эпидемиологические исследования, проведенные в странах Западной Европы и Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Заболевание может развиваться в любом возрасте, (распространенность в популяции 1%), но чаще болеют лица старше 55 лет (2%). Большинство пациентов составляют женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин - 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 – 18,8 случаев на 10000 чел. в зависимости от качества диспансерного обслуживания.

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось, но в пилотном проекте выявлена в целом низкая распространенность ПГПТ (по базе данных ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ распространенность по Москве - 0,003%, заболеваемость 6,8 человек на 1 млн. чел.), что не соответствует частоте гиперкальциемии (более 3%), обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. По данным пилотного проекта манифестные формы ПГПТ составляли 67%, а мягкие – 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм была не более 20%.

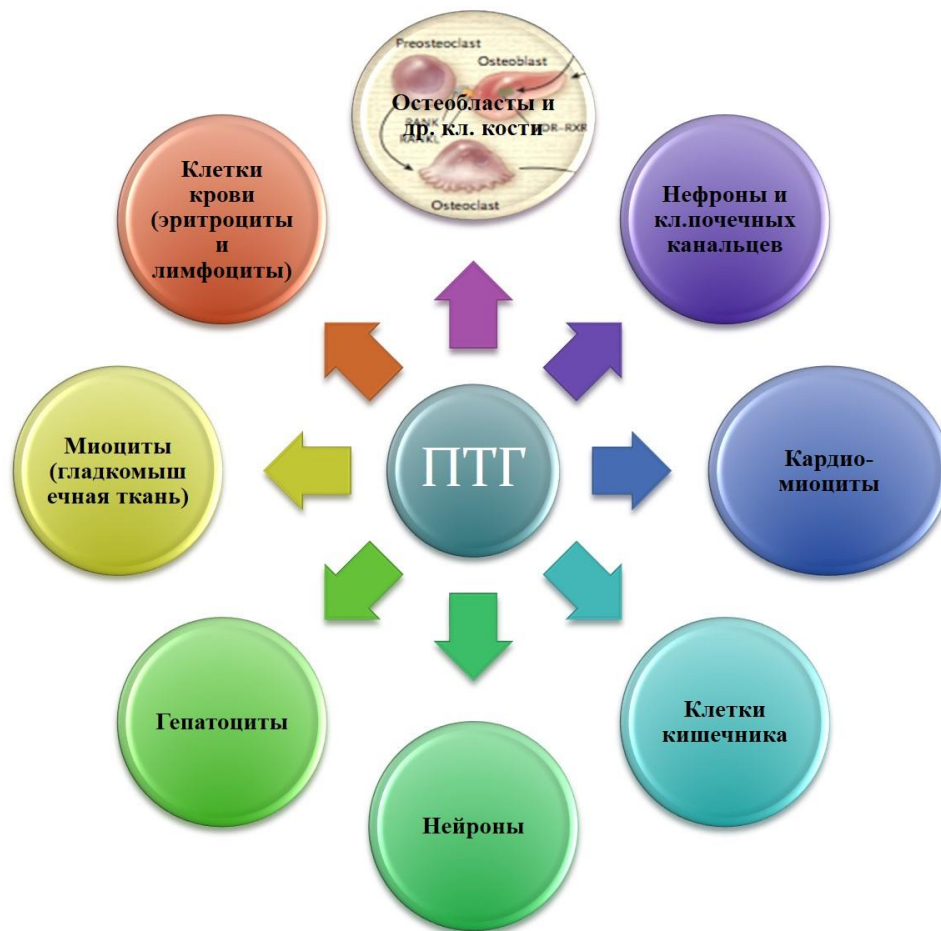
ПГПТ в 80-85% случаев обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10-15 % случаев – гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1-5% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, в около 5% случаев ПГПТ - наследственный и возникает, либо как изолированная форма, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями. Для ПГПТ в рамках наследственных заболеваний характерно множественное поражение ОЩЖ

По степени выраженности клинических проявлений ПГПТ подразделяется на манифестную и мягкую форму. Благодаря широкому распространению скринингового исследования кальция в рамках биохимического анализа крови в конце XX века, стали чаще выявлять мягкую форму заболевания, имеющую стертую клиническую картину. Она не сопровождается классической высокой гиперкальциемией, тяжелым поражением костей, образованием камней в почках, поражением нейромышечного аппарата, развитием язвенной болезни.

В большинстве случаев манифестный ПГПТ сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, гиперпаратиреодная остеодистрофия, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологией почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы) и нейрокогнитивными расстройствами. Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), в прямой

зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек.

По данным литературы ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводя к повышению риска развития инсулинорезистентности, повышает риск развития СД 2 типа, проатерогенных нарушений липидного спектра крови, вторичной гиперурикемии.



При подозрении на гиперпаратиреоз у больных обязательно исследуется уровень кальция крови. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном измерении, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Повышенный уровень общего кальция может быть при гемоконцентрации, например, при гиперальбуминемии, при этом уровень ионизированного кальция остается в норме.

Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция

При наличии гиперкальциемии в сочетании с повышенным уровнем ПТГ диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным

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

В качестве первого этапа визуализации при ПГПТ рекомендуется проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез.

В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ, малых размерах образования (менее 1,0 см), возможно проведение дополнительных визуализирующих

методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии шеи и средостения с контрастным усилением.

Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее в себя количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы.

Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего в себя лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

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

В раннем послеоперационном периоде на 2-4 сутки после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/ аналогов витамина D и препаратов кальция. Лечение препаратами активных форм витамина D/ аналогами витамина D и кальция показано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л). Для коррекции проводимой терапии гипокальциемии рекомендуется регулярный контроль уровня кальция общего и/или ионизированного.

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

- Уровень кальция в крови – 2-4 раза в год.
- Уровень креатинина в крови, расчет СКФ– 1 раз в 6 месяцев.
- Уровень ПТГ – 1 раз в 6 месяцев.
- Суточная экскреция кальция с мочой – 1 раз в 6 мес.
- УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ
- Измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год.

Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине).

- ЭГДС– 1 раз в год.

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

- при отсутствии визуализации ОЦЖ и отказе пациента от поисковой операции

- при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и/или наркозу (тяжелые сопутствующие заболевания);
- при отказе пациента от хирургического лечения

При необходимости консервативного ведения пациентов с манифестной формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для уменьшения выраженности гиперкальциемии и потери костной массы, рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или кальцимитетики.

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

- Наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- Возраст пациента менее 40 лет;
- Множественное поражение ОЩЖ;
- Рецидив ПГПТ после исходно радикально выполненной паратиреоидэктомии;
- Рак ОЩЖ;
- Наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

Синдром МЭН 1 –заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающееся с частотой 1:30 000 чел. Причина развития заболевания – мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*, кодирующем белок менин. Риск развития заболевания у потомков составляет 50%.

Синдром МЭН 1 характеризуется возникновением опухолей в трех эндокринных органах – околощитовидных железах, аденогипофизе и эндокринной части поджелудочной железы – и проявляется развитием ПГПТ, аденомами гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы и др.) и нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (гастриномы, инсулиномы, гормонально-неактивные опухоли и др.), соответственно. Также при синдроме МЭН 1 возможно развитие множества других опухолей эндокринных и неэндокринных тканей.



Клиническая диагностика синдрома МЭН 1 основывается на сочетании минимум двух из трех вышеперечисленных новообразований. Генетическая диагностика проводится у пациента с клиническим диагнозом синдрома МЭН 1 и включает прямое секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1*.

В случае выявления мутации в гене *MEN1* у пациента необходимо проведение молекулярно-генетического исследования у всех родственников первой линии родства для выявления асимптомных носителей мутантного аллеля и предсказания развития заболевания у потомков. Всем носителям мутантного аллеля гена *MEN1* показан ежегодный лабораторно-инструментальный скрининг для раннего выявления новых компонентов синдрома и своевременного начала лечения. Ранняя диагностика компонентов синдрома позволят определить показания для назначения медикаментозного или хирургического лечения, снизить частоту метаболических осложнений и летальность вследствие гиперпродукции различных гормонов.

ПГПТ в рамках МЭН 1 возникает в более молодом возрасте, по сравнению со спорадическим ПГПТ и имеет более мягкое течение. Диагностика синдрома МЭН 1 у молодого пациента с ПГПТ крайне важна для определения объема оперативного вмешательства. Методом выбора в лечении ПГПТ является хирургический, в объеме субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией ткани околотитовидной железы в предплечье. В послеоперационном периоде необходим тщательный подбор препаратов кальция и витамина D в случае развития гипопаратиреоза и гипокальциемии.

Пациентам с синдромом МЭН 1 показано пожизненное наблюдение с привлечением команды высококлассных специалистов – эндокринологов, хирургов, нейрохирургов, онкологов, лучевых диагностов, медицинских генетиков и др.

РОЦЖ - редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Карцинома ОЦЖ относится к медленно прогрессирующим опухолям и часто диагноз удается установить лишь спустя годы от начала заболевания в случае рецидива заболевания или на стадии метастазирования. Предоперационная верификация РОЦЖ, представляет серьезную проблему для врачей различных специальностей.

Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии: мышечная слабость, боли в костях, тошнота и рвота, диспепсические явления, потеря веса, анорексия, полиурия и полидипсия, депрессия или психозы.

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

- Повышение ПТГ более чем в 3 раза
- тяжелая гиперкальциемия (уровень альбумин скорректированного кальция в сыворотке > 3 ммоль/л),
- гиперкальциемические кризы
- Пальпируемое образование
- Размер образования более 3 см.

При РОЦЖ рекомендуется расширенный объем хирургического вмешательства - удаление опухоли «единым блоком», т.е. помимо ОЦЖ, необходимо удалять прилежащую долю щитовидной железы, перешеек, клетчатку и лимфатические узлы на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы. Изолированная

паратиреоидэктомия и субтотальная резекция не желательна в связи с высоким риском рецидива заболевания.

Обязательно интраоперационное определение ПТГ. Рекомендуется расширить объем оперативного вмешательства при отсутствии снижения интраоперационного уровня ПТГ, так как это свидетельствует об отсутствии тотальной резекции опухоли или наличии метастазов

В ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ проводятся Научно-практические школы для эндокринологов и врачей смежных специальностей: «Гиперпаратиреоз. Современные алгоритмы диагностики и лечения. Междисциплинарный подход».