

Добавляет  
ценность диагнозу



СИНЭВО  
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

С.М. Черненко, д.м.н., профессор, заведующий отделом эндокринной хирургии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

# Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз

**Гиперпаратиреоз – эндокринное нарушение, характеризующееся избыточным синтезом и секрецией гормона околощитовидных желез (паратормона). Паратормон является наиболее сильным из трех основных гормонов, участвующих в регуляции уровня внеклеточного кальция (остальные два – это гормон щитовидной железы кальцитонин и активная форма витамина D 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамин D<sub>3</sub>, называемый также гормоном D в силу его мощного метаболического действия). Действие паратормона направлено на повышение уровня кальция в крови посредством нескольких различных механизмов.**

Первичный гиперпаратиреоз – эндокринное заболевание, изначально вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких околощитовидных желез, приводящее к нерегулируемой гиперсекреции паратормона, гиперкальциемии (с комплексом проявлений действия повышенного уровня кальция на центральную нервную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы) и ряду патологических изменений в органах-мишенях, прежде всего костях и почках (остеопороз, мочекаменная болезнь, почечная недостаточность).

Выделяют также вторичный и третичный гиперпаратиреоз – заболевания, которые отражают цепь поначалу компенсаторных, а затем патологических процессов, развивающихся в ответ на снижение уровня кальция в крови и сопровождающихся гиперплазией околощитовидных желез (вторичный гиперпаратиреоз) и в конечном итоге – их аденоматозной трансформацией и автономизацией (третичный гиперпаратиреоз).

В нашей стране первичный гиперпаратиреоз выявляется преимущественно на стадии необратимых разрушительных процессов в организме (прежде всего со стороны опорно-двигательного аппарата и почек) и продолжает считаться редкой патологией. Частота новых случаев первичного гиперпаратиреоза в Украине не превышает 200-300 в год (для сравнения: в близких по количеству населения развитых странах – 50-60 тыс., в США – 100 тыс.). Надлежащий статистический медицинский учет патологии не ведется.

Отсутствие эффективных патогенетических методов терапии оставляет хирургическое удаление патологически измененных околощитовидных желез единственным приемлемым видом лечения. Однако кажущаяся простота выполнения операции может привести хирургов, не имеющих достаточного опыта в данной сфере, к трагическим, иногда несправедливым ошибкам, связанным с рецидивами и персистенцией заболевания, тяжелыми специфическими осложнениями.

В качестве рутинного популяционного скринингового теста используется определение общего или ионизированного кальция в сыворотке крови.

Гиперкальциемией считается состояние, при котором концентрация общего кальция плазмы крови превышает 2,55 ммоль/л (10,3 мг/дл).

Схематично основные причины гиперкальциемии у человека представлены в таблице.

В общей популяции основной причиной гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз, обуславливающий более 80% всех случаев повышения уровня кальция в крови. Среди госпитализированных пациентов в числе причин развития гиперкальциемии первое место занимают злокачественные новообразования (50-60%).

Первичный гиперпаратиреоз в 3-4 раза чаще поражает женщин, особенно в постменопаузальном периоде (до 3% популяции).

Вторичный гиперпаратиреоз возникает вследствие длительной стимуляции околощитовидных желез сниженным уровнем кальция в крови (первоначально как компенсаторный

процесс). Поэтому для вторичного гиперпаратиреоза, в большинстве случаев связанного с хронической почечной недостаточностью, характерным является не гиперкальциемия, а гипо- или нормокальциемия. Повышение уровня кальция в крови возникает на этапе перехода вторичного гиперпаратиреоза в третичный (т.е. в процессе развития автономизации гиперплазированных или аденоматозно измененных околощитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе – при этом теряется обратная связь между кальциемией и адекватным синтезом паратормона). Важно также помнить, что нередко попытки приостановить процесс компенсаторной гиперплазии и гиперфункции околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе путем назначения препаратов кальция и высоких доз активного витамина D<sub>3</sub> приводят к ятрогенной гиперкальциемии.

У пациентов, находящихся на лечении в стационаре, причиной развития гиперкальциемии чаще всего являются различные злокачественные новообразования. Механизмы гиперкальциемии при злокачественных опухолях неодинаковы, однако повышенным источником поступления кальция в кровь практически всегда выступает резорбция костного вещества.

| Таблица. Основные причины гиперкальциемии                                                                                                     |                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Основные причины                                                                                                                              | Клинические варианты                                                                                                                                          |
| Первичный гиперпаратиреоз                                                                                                                     | Первичный гиперпаратиреоз изолированный; первичный гиперпаратиреоз в составе множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 и 2а типа; третичный гиперпаратиреоз |
| Злокачественные новообразования:<br>- болезни крови<br>- солидные опухоли с костными метастазами<br>- солидные опухоли без костных метастазов | Множественная миелома, лимфома Беркитта, ходжкинская лимфома<br>Рак грудной железы, рак легких<br>Гипернефрома, чешуйчатоклеточная карцинома                  |
| Гранулематозы                                                                                                                                 | Саркоидоз, туберкулез                                                                                                                                         |
| Ятрогенные причины                                                                                                                            | Тиазидные диуретики, препараты лития, интоксикация витамином D, гипервитаминоз А; молочно-щелочной синдром; иммобилизация                                     |
| Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия                                                                                                  | При гетерозиготном состоянии – легкое течение; при гомозиготном характере болезни – летальный исход в период новорожденности                                  |
| Эндокринные заболевания                                                                                                                       | Тиреотоксикоз, гипер- и гипокортицизм, феохромоцитома, акромегалия, избыток соматотропина и пролактина                                                        |

Гематологические опухолевые заболевания – миелома, некоторые виды лимфом и лимфосарком – действуют на костную ткань посредством выработки особой группы цитокинов, которые стимулируют остеокласты, вызывая резорбцию костной ткани, формирование остеолитических изменений или диффузную остеопению.

Наиболее частой причиной развития гиперкальциемии при злокачественных образованиях являются солидные опухоли с костными метастазами. Более 50% всех случаев злокачественно-ассоциированной гиперкальциемии составляет рак грудной железы с отдаленными метастазами в костях. У таких пациентов остеорезорбция возникает либо вследствие локального синтеза остеокластактивирующих цитокинов или простагландинов, либо путем прямой деструкции костной ткани метастатической опухолью.

В ряде случаев гиперкальциемия возникает у пациентов со злокачественными опухолями без костных метастазов. Это характерно для разнообразных чешуйчатоклеточных карцином, почечноклеточного рака, рака грудной железы или яичников. Ранее считалось, что такое состояние вызывается эктопической продукцией паратормона. Однако современные исследования свидетельствуют, что злокачественные опухоли крайне редко продуцируют истинный паратормон. Его уровень при стандартном лабораторном определении оказывается или супрессированным, или вовсе не определяемым, несмотря на наличие гипофосфатемии, фосфатурии и повышение нефрогенного циклического аденозинмонофосфата в моче. Паратормонподобный пептид был недавно выделен из некоторых форм опухолей, связанных с гиперкальциемией, без костных метастазов. Этот пептид значительно больше нативной молекулы паратормона, но содержит N-концевой фрагмент его цепочки, который и связывается с рецепторами паратормона в костях и почках, имитируя многие его гормональные эффекты. Этот паратормонподобный пептид в настоящее время может определяться стандартными лабораторными наборами. Не исключено наличие и других форм пептида, связанных с отдельными опухолями человека. Существует также возможность патологического синтеза некоторыми опухолями (например, лимфмой или лейомиобластомой) уровня активного 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D<sub>3</sub>, приводящего к увеличению абсорбции кальция в кишечнике, хотя типичным является снижение уровня витамина D в крови при злокачественных солидных опухолях.

Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 20%, а с гиперкальциурией – приблизительно в 40% случаев. Эти симптомы описаны также и при других гранулематозных заболеваниях, таких как туберкулез, лепра, бериллиоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз. Причиной развития гиперкальциемии в этих

прием тиазидных диуретиков, а также препаратов лития.

Гипервитаминоз D, как уже указывалось выше, вызывает гиперкальциемию путем повышения абсорбции кальция в кишечнике и стимуляции остеорезорбции при наличии паратормона.

Тиазидные диуретики стимулируют реабсорбцию кальция и таким образом повышают его уровень в крови.

Действие препаратов лития окончательно не выяснено. Считается, что литий взаимодействует как с кальциевыми рецепторами, снижая их чувствительность, так и непосредственно с паратиреоцитами, стимулируя их гипертрофию и гиперплазию при длительном применении. Литий также снижает функциональную активность тиреоцитов, приводя к развитию гипотиреоза, что вовлекает в процесс и другие гормональные механизмы гиперкальциемии. Такой эффект этого элемента привел к выделению отдельной формы первичного гиперпаратиреоза – литий-индуцированного.

Так называемый молочно-щелочной синдром (milk-alkali syndrome), связанный с массивным поступлением с пищей избыточного количества кальция и щелочей, может привести к обратной гиперкальциемии. Как правило, он наблюдается у пациентов, бесконтрольно лечатся гиперацидным гастритом или пептической язвой ошелачивающими препаратами и свежим коровьим молоком. При этом могут наблюдаться метаболический алкалоз и почечная недостаточность. Применение блокаторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторов значительно снизило вероятность такого состояния. При подозрении на молочно-щелочной синдром не следует забывать о возможном развитии пептической язвы (с упорным тяжелым течением), гастрином и первичного гиперпаратиреоза в рамках варианта синдрома МЭН 1 типа или синдрома Золлингера-Эллисона.

Состояние длительной иммобилизации, особенно полной, приводит к гиперкальциемии из-за ускоренной резорбции костного вещества. Этот не вполне объяснимый эффект связан с отсутствием действия силы тяжести и физических нагрузок на опорно-двигательный аппарат. Гиперкальциемия развивается уже через 1-3 нед после начала постельного режима вследствие ортопедических процедур (гипс, скелетное вытяжение), спинальных травм или неврологических расстройств. С возобновлением физиологических нагрузок состояние кальциевого обмена нормализуется.

Доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия является аутосомно-доминантной наследственной патологией, связанной с мутацией кальцийчувствительных рецепторов, повышающей порог их чувствительности. Заболевание проявляется с самого рождения, поражает более половины кровных родственников и носит мягкий, клинически малозначимый характер. Синдром характеризуется гиперкальциемией (выраженной), гипокальциурией (<2 ммоль/сут), сниженным отношением клиренса кальция к клиренсу креатинина (<1%), умеренно повышенным или соответствующим верхней границе нормы уровнем паратормона в крови. Иногда наблюдается умеренная диффузная гиперплазия околощитовидных желез.

Идиопатическая гиперкальциемия младенцев представляет собой результат редких генетических расстройств, проявляющихся активизацией абсорбции кальция в кишечнике. Состояние связано с повышенной чувствительностью рецепторов энтероцитов к витамину D или интоксикацией витамином D (обычно через организм кормящей матери, принимающей препараты витамина D).

Продолжение следует.

