

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

Продолжение. Начало в № 22.

Дифференциальная диагностика первичного гиперпаратиреоза и других гиперкальциемических состояний нередко представляет собой серьезную клиническую проблему.

Прежде всего, следует учитывать, что для первичного гиперпаратиреоза характерно неадекватное повышение уровня паратгормона в крови (несоответствующее повышенному уровню внеклеточного кальция или показателю верхней границы нормы). Кроме первичного гиперпаратиреоза, одновременное повышение концентраций кальция и паратгормона в крови можно выявить при третичном гиперпаратиреозе и семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Однако вторичный и третичный гиперпаратиреоз имеют длительный анамнез и характерную исходную патологию. При семейной гипокальциурической гиперкальциемии отмечаются снижение экскреции кальция с мочой, семейный характер заболевания, раннее его начало, нетипичный для первичного гиперпаратиреоза высокий уровень кальция в крови при незначительном повышении уровня паратгормона.

Иные формы гиперкальциемических состояний, за исключением крайне редкой эктопической секреции паратгормона нейроэндокринными опухолями других органов, сопровождаются естественной супрессией уровня паратгормона в крови. В случае гуморальной гиперкальциемии при злокачественных опухолях без костных метастазов в крови можно выявить паратгормонподобный пептид, при этом уровень нативного (1-84) паратгормона будет близким к нулю.

Для ряда заболеваний, связанных с усилением кишечной абсорбции кальция, может лабораторно обнаруживаться повышенный уровень 1,25(OH)₂-витамина D₃ в крови.

Лабораторная диагностика — это основа своевременного распознавания первичного гиперпаратиреоза и максимально широкого выявления заболевания в популяции.

Ключевыми критериями лабораторного диагноза первичного гиперпаратиреоза являются два показателя:

- **повышенный уровень паратгормона;**
- **повышенный уровень кальция в плазме крови.**

Одновременное обнаружение у пациента этих двух лабораторных признаков подтверждает диагноз первичного гиперпаратиреоза. Таким образом, при наличии классических симптомов заболевания диагностировать его несложно. Почему же тогда настолько часты ошибки в установлении диагноза? В связи с чем болезнь десятилетиями остается нераспознанной, разрушительно влияя на организм?

Попытаемся проанализировать возможные подводные камни в лабораторной диагностике первичного гиперпаратиреоза, причины ошибок, пути верификации диагноза, а также патологические состояния, которые маскируют либо имитируют биохимическую картину заболевания.

Начнем с основных показателей: уровня кальция и уровня паратгормона в крови.

Кальций в крови научились определять в клинике более 100 лет назад — в 1907 г. В крови кальций находится в трех основных формах: фракции, связанной с белками плазмы крови (40–45%); фракции, состоящей из комплексных фосфатных и цитратных соединений (5%); ионизированной фракции элемента (50%). Основные клинические лабораторные параметры изучения этого элемента в организме — концентрации общего и ионизированного (свободного) кальция в крови.

Диапазон нормальных значений общего кальция составляет 2,1–2,55 ммоль/л, его ионизированной фракции — 1,05–1,30 ммоль/л.

Следует отметить, что верхняя граница нормы уровня общего кальция неоднократно пересматривалась на протяжении последних 30 лет, причем каждый раз с корректировкой в меньшую сторону, снизившись с 2,75 до 2,65 и 2,55 ммоль/л (по данным последних руководств). Уровень общего кальция используется в качестве одного из главных компонентов комплексных биохимических исследований крови с помощью современных автоматических анализаторов. Именно внедрение этой методики дало возможность определить истинную частоту

первичного гиперпаратиреоза в популяции. Ее применение мало зависит от человеческого фактора при соблюдении стандартных требований к забору и определению, поэтому результаты исследования достаточно надежны.

Однако в реальной практике отечественной медицины чаще проводится ручное биохимическое исследование крови на выявление уровня общего кальция, при котором возможны существенные отклонения как в сторону уменьшения (длительное пребывание крови в пробирке при комнатной температуре, ошибки калибровки и т. п.), так и в сторону увеличения (стеклянная посуда, а не пластиковые вакутайнеры для забора и центрифугирования крови, примеси других реагентов и т. д.).

Кроме того, даже правильно выполненное определение уровня общего кальция в крови требует корректировки по содержанию в крови белков, прежде всего альбумина. Чем меньше концентрация альбумина относительно нормы (40 г/л), тем выше должна быть истинная концентрация кальция при сравнении с зарегистрированной и, наоборот, при повышении концентрации альбумина коррекция должна проводиться в сторону снижения уровня кальция в крови. Метод является довольно приближенным и требует поправки на 0,2 ммоль/л на каждые 10 г/л отклонения от среднего нормального значения альбумина (т. е. 40 г/л).

Например, если при лабораторно установленной концентрации общего кальция крови 2,5 ммоль/л уровень альбумина составляет 20 г/л, то скорректированная концентрация кальция составит 2,9 ммоль/л: т. е. $2,5 + (40 - 20) : 10 \times 0,2$.

Другой метод коррекции показателя общего кальция по уровню протеинов крови подразумевает поправку значения общего кальция в зависимости от концентрации общего белка крови. Формула расчета имеет следующий вид:

$$Ca_{\text{корр. прот}} = Ca_{\text{общ.}} : (\text{белок}_{\text{общ.}} : 160 + 0,55),$$

где $Ca_{\text{корр. прот}}$ — скорректированный по общему белку кальций крови; $Ca_{\text{общ.}}$ — уровень общего кальция крови (ммоль/л); $\text{белок}_{\text{общ.}}$ — концентрация общего белка крови (г/л).

Например, при показателе общего кальция крови 2,5 ммоль/л и уровне общего белка крови 60 г/л истинный уровень общего кальция составит 2,72 ммоль/л.

Таким образом, можно выявить истинную гиперкальциемию при сниженном уровне альбумина или общего белка крови. Обратную картину можно наблюдать при повышении концентрации белков плазмы крови, что характерно для миеломной болезни. Резкое увеличение связанной фракции кальция сопровождается повышением показателя общего кальция крови. Таких погрешностей можно избежать путем непосредственного определения ионизированного кальция в крови. Этот показатель менее вариабельный, однако для его определения необходимо специальное оборудование — анализатор с использованием ионоселективных электродов.

Правильность определения и трактовки показателя уровня ионизированного кальция зависит от технического состояния и тщательной калибровки аппаратуры, а также от учета воздействия на концентрацию кальция уровня pH крови. Кислотно-щелочное состояние влияет на содержание ионизированного кальция в крови путем воздействия на процесс связывания кальция с белками. Ацидоз уменьшает связывание кальция с белками плазмы крови и приводит к повышению уровня ионизированного кальция, в то время как алкалоз усиливает процесс связывания кальция с протеинами и снижает уровень его ионизированной фракции. Эта корректировка заложена в автоматическую программу современных анализаторов ионизированного кальция, однако в более ранних моделях не использовалась, что может привести к неправильному определению показателя и стать одной из причин задержки в установлении правильного диагноза первичного гиперпаратиреоза.

Основным внешним фактором, влияющим на уровень кальция в крови, является прием витамина D и тиазидных диуретиков (способствуют его повышению), что, безусловно, следует учитывать при трактовке результатов.

Второй из основных компонентов лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза — уровень паратиреоидного

гормона крови — также требует грамотной оценки и учета объективных и субъективных факторов, способных исказить его истинное значение.

Особенности ранее использовавшихся лабораторных тестов для определения фрагментов молекулы паратгормона (С- и N-концевые части молекулы) учитываться не будут, поскольку они имеют целый ряд ограничений/погрешностей и сейчас практически не используются. На сегодняшний день применяется иммунорадиометрический или иммуноферментный анализ для определения целой (интактной) молекулы паратгормона, состоящей из 84 аминокислотных остатков.

Нормальный диапазон концентраций паратгормона у здоровых лиц составляет 10–65 мкг/л (пг/мл) или 12–60 пмоль/дл.

Обладая несомненными преимуществами перед концевыми фрагментами молекулы паратгормона в плане адекватности параметра исследуемым целям, определение интактного паратгормона связано с целым рядом сложностей. Прежде всего — это очень короткий период полураспада молекулы в организме (несколько минут) и чувствительность анализа к срокам пребывания крови и сыворотки при комнатной температуре. Именно поэтому иногда анализы, сделанные в один и тот же день в разных лабораториях, отличаются. Поскольку достаточно собрать кровь не в вакуумный резервуар, а в открытую пробирку, оставить ее при комнатной температуре на 10–15 мин или использовать неохлаждаемую центрифугу — и результат анализа может существенно измениться в сторону уменьшения концентрации. Как правило, на практике имеет место именно ложное снижение результатов исследования, поэтому из нескольких серийных исследований за короткое время следует учитывать наивысший результат. Критически важным является не только стандартизация самого гормонального исследования, но и этап забора крови и подготовки сыворотки к анализу. Это должно происходить с максимально короткими сроками пребывания крови в неохлажденном виде, т. е. чем более стандартизирован и автоматизирован процесс забора крови и проведения анализа, тем надежнее результаты.

При оценке результатов исследования паратгормона крови необходимо учитывать суточный ритм секреции гормона (с пиком концентрации в 2 часа ночи и минимумом — в 2 часа дня), возможность интерференции при ночном режиме работы.

Некоторые препараты могут изменять естественную концентрацию паратгормона. Так, фосфаты, противосудорожные препараты, стероиды, изониазид, литий, рифампицин повышают его концентрацию, а циметидин и пропранолол снижают уровень паратгормона в крови.

По-видимому, наибольшее влияние на правильную оценку основных лабораторных показателей — кальций/паратгормон — оказывают снижение функции почек и дефицит витамина D, частота которых в значительной степени недооценивается врачами.

Нарушение почечной функции оказывает большое влияние как на первичную диагностику, так и на клиническую оценку течения первичного гиперпаратиреоза. Так, снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин является показанием к хирургическому лечению малосимптомных вариантов заболевания. Однако длительное нарушение функции почек, которое могло быть вызвано прямым действием паратгормона либо явлениями вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, сопровождается увеличенной потерей кальция с мочой (прежде всего, в ответ на сниженную экскрецию фосфата в связи с утратой способности к его выведению пораженными почками). Раннее появление дефицита активного 1,25(OH)₂-витамина D₃ при почечной недостаточности (вследствие снижения активности почечной 1 α -гидроксилазы) также способствует определенному уменьшению концентрации кальция в сыворотке крови вследствие сниженной его абсорбции в кишечнике. Эти факторы во многом способны объяснить редкие случаи нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза либо отсутствие устойчивой гиперкальциемии, что усложняет установление диагноза.

Продолжение следует.