

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, 23.

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз, по мнению авторитетных современных ученых, — это настоящая диагностическая проблема и вызов современной лабораторной диагностике; во избежание ненужных операций его необходимо дифференцировать со случаями идиопатической гиперкальциемии, связанной с увеличенным всасыванием кальция в кишечнике, уменьшенной тубулярной реабсорбцией кальция или первичной гиперфосфатазией. С другой стороны, несвоевременный диагноз первичного нормокальциемического гиперпаратиреоза приведет к нарастанию почечной недостаточности, образованию новых мочевого камней. Различить эти два состояния, близкие по лабораторным признакам, может помочь проба с тиазидными диуретиками. Назначение последних приведет к коррекции гиперкальциемии, связанной со «сбросом» лишнего кальция, и нормализации уровня паратгормона. При нормокальциемическом первичном гиперпаратиреозе тиазидные диуретики будут способствовать гиперкальциемии и не снизят уровень паратгормона.

В нашей серии клинических наблюдений частота нормокальциемической формы первичного гиперпаратиреоза составила 14%, тогда как в литературе этот показатель варьирует в пределах 8–20%.

В связи с вышеизложенными обстоятельствами необходимо упомянуть еще один очень важный критерий лабораторной диагностики — уровень суточной кальциурии. Этот показатель имеет скорее дифференциальное, чем диагностическое значение. Он позволяет установить схожесть по основным критериям (одновременное повышение уровня кальция и паратгормона в крови) заболевания — семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию. Эта патология включает целую группу состояний, связанных с нарушением регуляции кальциевого обмена, в основе которых лежат мутации гена кальциевого рецептора (на сегодня их известно более 50). Коренным отличием этого состояния, при котором будут наблюдаться стабильная гиперкальциемия и незначительное повышение уровня паратгормона, является снижение уровня кальциурии (обычно <2 ммоль/сут), тогда как при первичном гиперпаратиреозе в зависимости от тяжести процесса и состояния функции почек уровень кальциурии остается нормальным или повышается (>6–8 ммоль/л).

Наиболее точный метод оценки кальциурии — расчет отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина, так как экскреция кальция напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации. Используют следующую формулу расчета:

клиренс Ca / клиренс Cr = $\frac{Ca_u \times Cr_s}{Cr_u \times Ca_s}$,
где Ca_u — кальций мочи, Cr_s — креатинин сыворотки, Cr_u — креатинин мочи, Ca_s — кальций сыворотки.

Важно, чтобы все показатели были конвертированы в одинаковые единицы измерения (например, ммоль/л). Дифференцирующим (в пользу семейной гипокальциурической гиперкальциемии) является соотношение 1:100 (или 0,01), тогда как при первичном гиперпаратиреозе оно обычно составляет 3–4:100. Поможет в диагностике также исследование кровных родственников (сидлингов 1-й линии), поскольку заболевание носит аутосомно-доминантный характер и велика вероятность (50%) его развития у потомков (с лабораторными проявлениями уже в раннем детстве). В силу малосимптомного течения болезни лечение, как правило, не требуется, а операция не оказывает существ-

венного клинического эффекта.

Не менее сложным представляется влияние дефицита витамина D на клинические проявления и лабораторную диагностику первичного гиперпаратиреоза.

Витамин D действует в целом синергически с паратгормоном, оказывая гиперкальциемическое влияние. Однако существует и непосредственное отрицательное взаимодействие витамина D с паратгормонами, угнетающее (при избытке витамина) и стимулирующее (при его недостатке) синтез паратгормона через молекулярные механизмы транскрипции гена и, возможно, путем непосредственного действия на определенные рецепторы.

Дефицит витамина D, который ранее ассоциировался исключительно с проблемами педиатрии, оказался чрезвычайно распространенным во всех возрастных группах даже в развитых странах. Так, в США у госпитализированных пациентов дефицит витамина D был обнаружен с частотой 57%. Данное состояние встречается повсеместно, зависит от этнических, климатических, алиментарных факторов и варьирует от 20% на юге Франции до 90% в развивающихся странах. В Украине, по данным отечественных исследователей, частота дефицита витамина D составляет не менее 60–70%.

Проблема настолько актуальна, что в настоящее время дискутируется вопрос о пересмотре границ нормы концентраций паратгормона в крови (с установлением оптимального минимума и безопасной верхней границы) с учетом степени дефицита витамина D. Консенсус по диагностике и лечению асимптомного первичного гиперпаратиреоза (последняя рабочая встреча экспертов состоялась в конце 2013 г. во Флоренции, Италия) рекомендует определение уровня 25(OH)D₃ у всех пациентов с подозрением на первичный гиперпаратиреоз. В случае выявления сниженного (<20 нг/мл) либо нижненормального уровня 25(OH)D₃ следует проводить осторожную коррекцию с последующим повторным обследованием для принятия решения о лечебной тактике. Такой тест позволит дифференцировать нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза и вторичный гиперпаратиреоз, вызванный гиповитаминозом D. Доказана безопасность контролируемого назначения холекальциферола на период 3–6 мес, после чего у больных с первичным гиперпаратиреозом будет наблюдаться легкая гиперкальциемия с незначительным снижением уровня паратгормона, в то время как у пациентов с изолированным D-дефицитом ожидается нормализация содержания паратгормона с верхненормальным уровнем кальция в крови.

При этом многие авторы акцентируют внимание на изменении клинического течения первичного гиперпаратиреоза в условиях дефицита витамина D (преимущественно в сторону утяжеления), несмотря на менее выраженные биохимические сдвиги.

! Следует помнить, что определять необходимо именно уровень 25(OH)D₃, а не его активной формы 1,25(OH)₂D₃, которая не отражает степень дефицита витамина, кроме случаев вторичного гиперпаратиреоза, связанного с почечной недостаточностью.

К числу первоочередных дополнительных критериев диагностики и дифференцирования первичного гиперпаратиреоза и некоторых других состояний со сходными клинико-лабораторными показателями относится уровень фосфора в крови. Нормальное значение фосфатемии для взрослых находится в пределах 0,85–1,45 ммоль/л. Для первичного гиперпара-

тиреоза характерно уменьшение этого показателя до нижней границы нормы или ниже при тяжелой гиперкальциемии, что встречается примерно у 30% пациентов. Особенно показателен этот параметр при выявлении одновременного повышения почечной экскреции фосфора, связанного с угнетением реабсорбции фосфатов паратгормоном. Гипофосфатемия может встречаться у некоторых пациентов с холестатической болезнью печени.

Напомним, что уровни кальция и фосфора в крови обратно пропорциональны; показатель произведения сывороточных концентраций общего кальция и фосфора (Ca × P) является очень важным и устойчивым параметром гомеостаза человека, контролируемым многими системами. Превышение этого произведения до значений >4,5 (ммоль/л)², или 70 (мг/л)², приводит к образованию в крови нерастворимых фосфатных соединений кальция, которые могут вызвать всевозможные ишемические и некротические поражения. Кроме диагностического значения (для подтверждения диагноза первичного гиперпаратиреоза), уровень фосфора в крови служит дифференцирующим критерием для размежевания первичного и вторичного гиперпаратиреоза, вызванного хронической почечной недостаточностью. В этом случае уровень фосфора имеет тенденцию к повышению в зависимости от тяжести нарушения функции почек, что связано с утратой способности к активному выведению фосфатов. Тяжелая гипофосфатемия при терминальных стадиях хронической почечной недостаточности может корректироваться только гемодиализом, поэтому оценивать показатель нужно перед процедурой. Помимо гипофосфатемии, отличительной особенностью вторичного гиперпаратиреоза всегда будет нормальный или сниженный уровень кальция в крови, пока заболевание не перейдет в следующую фазу — третичного гиперпаратиреоза (развитие адемом на фоне длительной гиперплазии околощитовидных желез с автономизацией их функции).

Дополнительным лабораторным диагностическим критерием служит также умеренная гиперхлоремия. Она относится к непостоянным симптомам. Более точным показателем считается соотношение концентрации хлора к фосфору в крови: при первичном гиперпаратиреозе оно превышает 100 (при измерении в ммоль/л), в норме составляя <100.

Полезными для диагностики и установления тяжести заболевания являются показатели усиленной перестройки костного вещества и остеорезорбции под действием длительного избыточного выделения в кровь паратгормона. К числу маркеров остеорезорбции относят повышенный уровень щелочной фосфатазы (ее костной фракции), остеокальцина крови, а также экскрецию с мочой гидроксипролина и циклического аденозинмонофосфата. Однако эти показатели неспецифичны, могут встречаться при любой форме гиперпаратиреоза и других состояниях, связанных с активной перестройкой костного вещества (например, при болезни Педжета). Их значения более информативны в качестве показателей тяжести поражения костной системы.

Таким образом, суммируя принципы лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза, можно сформулировать следующие ключевые тезисы.

Скрининг гиперкальциемии — необходимый и наиболее рациональный метод выявления первичного гиперпаратиреоза в популяции.

Наиболее важными диагностическим показателем является одновременное повышение уровня кальция и паратгормона в крови. При этом следует учитывать определенные

пропорции этого повышения: концентрация кальция при первичном гиперпаратиреозе редко превышает 3 ммоль/л; тяжелая гиперкальциемия, как правило, сопровождается очень высоким уровнем паратгормона (как минимум 5–10-кратным превышением нормы).

Явственная гиперкальциемия и незначительное повышение уровня паратгормона (или верхненормальные его значения) более характерны для семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Подтвердить ее можно исследованием суточной кальциурии (как правило, снижена), предпочтительно в соотношении с клиренсом креатинина, а также обследованием кровных родственников.

Все случаи гиперкальциемии эндогенного (злокачественные опухоли, миеломная болезнь, гранулематозы, тиреотоксикоз и т. д.) и экзогенного (на фоне гипervитаминоза D, приема тиазидных диуретиков, молочнокислотного синдрома и др.) происхождения сопровождаются супрессированным и даже нулевым уровнем паратгормона крови.

Вторичный гиперпаратиреоз представляет диагностическую проблему чаще при первичном дефиците витамина D, когда присутствуют умеренное повышение уровня паратгормона и нормальный уровень кальция в крови. Вторичный гиперпаратиреоз почечного генеза легче диагностировать в силу наличия гиперфосфатемии и сниженного или нижненормального уровня кальция в крови, а также признаков нарушения почечной функции.

Сочетание первичного гиперпаратиреоза и дефицита витамина D является фактором, усложняющим лабораторную диагностику и усугубляющим тяжесть болезни. Коррекция недостаточности витамина D позволит быстрее дифференцировать первичный и вторичный гиперпаратиреоз, объяснить нормокальциемические варианты первого, избежать необоснованных операций.

В любом из клинических вариантов болезни очень важны своевременное решение об окончательном диагнозе, серийное исследование параметров, изучение дополнительных диагностических факторов в связи с принципиальными отличиями в лечебной тактике при первичном гиперпаратиреозе и других состояниях.

К числу наиболее значимых для выбора лечебной тактики лабораторных исследований при первичном гиперпаратиреозе следует отнести также генетическое тестирование на наличие возможных мутаций, определяющих развитие наследственных форм гиперпаратиреоза (МЭН-1, МЭН-2а, РНТ-ЖТ-синдром, синдрома семейного гиперпаратиреоза) и вариантов патологии гена, кодирующего кальциевый рецептор. Однако приходится констатировать практическую недоступность генетических методов для широкого клинического применения в Украине.

Литература

1. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts (Ed. Bilezikian J.P.). — NY, Raven Press, 1994. — 746 p.
2. Черненко С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. — Киев: «Экспресс-полиграф», 2011. — 148 с.
3. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T.Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2009. — Vol. 94, No. 2. — P. 335-339.
4. 4th International Workshop on «The Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism» (Florence, Italy, September 19-21, 2013). — Programme and abstracts. — 2013. — 39 p.