

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии

Е. С. МАХЛИНА, Я. Л. НАВМЕНОВА

ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ:
ГИПОПАРАТИРЕОЗ,
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета
и 5 курса медико-диагностического факультета медицинских вузов,
врачей общей практики

Гомель
ГомГМУ
2018

УДК 616.447 (072)

ББК 54.15 я73

М 36

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры эндокринологии Белорусского государственного
медицинского университета

Е. И. Шишко;

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий отделением эндокринной и реконструктивной хирургии
Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

А. В. Величко

Махлина, Е. С.

Заболевания паразитовидных желез: гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз: учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов лечеб. фак-та и 5 курса мед.-диагн. фак-та мед. вузов, врачей общ. практики / Е. С. Махлина, Я. Л. Навменова. — Гомель : ГомГМУ, 2018. — 28 с.
ISBN 978-985-588-019-7

Учебно-методическое пособие содержит сведения о диагностике и лечении заболеваний паразитовидных желез.

Предназначено для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета и 5 курса медико-диагностического факультета медицинских вузов, врачей общей практики.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 октября 2017 г., протокол № 8.

УДК616.447 (072)

ББК 54.15 я73

ISBN 978-985-588-019-7

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Список условных обозначений | 4 |
| Введение | 5 |
| 1. Регуляция фосфорно-кальцевого обмена | 5 |
| 2. Гипопаратиреоз | 8 |
| 3. Гиперпаратиреоз | 14 |
| 3.1. Первичный гиперпаратиреоз | 15 |
| 3.2. Гиперпаратиреоидный (гиперкальциемический) криз | 21 |
| 3.3. Вторичный гиперпаратиреоз | 23 |
| 3.4. Третичный гиперпаратиреоз | 27 |
| Литература | 28 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|------------|--|
| ПТГ | — паратгормон |
| ОЩЖ | — околощитовидная железа |
| ГПТ | — гипопаратиреоз |
| ПГПТ | — первичный гипопаратиреоз |
| ВГПТ | — вторичный гиперпаратиреоз |
| ТГПТ | — третичный гиперпаратиреоз |
| ХЛН | — хроническая почечная недостаточность |
| 1,25(ОН)2D | — 1,25-гидроксивитамин D, кальцитриол |

ВВЕДЕНИЕ

Ионы кальция играют важную роль в осуществлении множества физиологических функций и биохимических процессов, что свидетельствует о необходимости строгой регуляции содержания кальция во внеклеточной жидкости. Особенности его метаболизма обуславливают физиологический гомеостаз и нормальное функционирование практически всех систем организма. Выяснение природы гипо- и гиперкальциемий и установление диагнозов гипо- и гиперпаратиреоза может представлять определенные затруднения из-за частую схожих симптомов. Клиническую картину, лечение и профилактику данной патологии необходимо знать каждому практическому врачу, так как поздняя диагностика и отсутствие ранней коррекции может привести к развитию жизнеугрожающих состояний, а также сопровождаться высоким риском инвалидизации и снижением качества жизни пациентов.

1. РЕГУЛЯЦИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Более 99 % общего кальция находится в костях («хранилище» кальция) преимущественно в виде сложной трудно мобилизуемой формы кристаллов гидроксиапатита, и только 1 % кальция, представленного фосфатными солями, легко обменивается и играет роль буфера при внезапных изменениях концентрации кальция в крови. Нормальный уровень общего кальция в плазме крови у детей старше 1 года и взрослых составляет 2,25–2,75 ммоль/л, из которого 50 % приходится на свободный (ионизированный) кальций, остальная часть связана с белками плазмы (45 %) и анионами (цитрат, лактат, фосфат, сульфат) (5 %). Ионизированный кальций несет на себе основную функциональную нагрузку, поэтому поддерживается на определенном уровне целым рядом физиологических механизмов, и его содержание в крови имеет достаточно узкий диапазон — 1,03–1,37 ммоль/л. Связанная и ионизированная формы кальция находятся в равновесии друг с другом. Связывание кальция с белками сыворотки зависит от рН крови: при ацидозе доля ионизированного кальция увеличивается, а при алкалозе — уменьшается.

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости взаимосвязана с концентрацией фосфора. Любые изменения внеклеточной концентрации одного из ионов приводят к обратному изменению концентрации другого. Нарушения обмена магния также значительно влияют на костную ткань и обмен кальция в организме.

Уровень кальция в крови регулируют следующие гормоны: ПТГ; метаболиты витамина D₃ (повышают уровень кальция), кальцитонин (снижает уровень кальция). Основными органами и системами, принимающими участие в нормальном обмене кальция, являются костная система, желудочно-кишечный тракт, почки.

Паратиреоидный гормон — это одноцепочечный полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Образуется ПТГ в главных клетках ОЦЖ. Обычно у человека 4 железы, тесно примыкающих к задней поверхности верхнего и нижнего полюсов обеих долей щитовидной железы. Однако число (от 2 до 6) и расположение ОЦЖ может варьировать. Ген, кодирующий синтез ПТГ, расположен на 11-й хромосоме (11p15), он содержит 3 экзона и 2 интрона. Экспрессия гена ПТГ регулируется 1,25(OH)₂D₃ и кальцием, каждый из которых может оказывать влияние независимо друг от друга.

В костной ткани ПТГ усиливает мобилизацию кальция и фосфора из костного матрикса вследствие следующего:

- стимуляции активности остеокластов и остеоцитов;
- увеличения числа остеокластов;
- угнетения (временно) активности остеобластов.

Под влиянием ПТГ в почках увеличивается реабсорбция кальция в дистальных канальцах и уменьшаются потери кальция с мочой. В проксимальных канальцах происходит угнетение реабсорбции фосфата, повышается экскреция фосфата почками и тем самым снижается его содержание в сыворотке и внеклеточной жидкости. ПТГ увеличивает также экскрецию с мочой ионов натрия, калия и бикарбонатов, уменьшает экскрецию ионов магния. Важный эффект ПТГ в почках — это стимуляция фермента 1-α-гидроксилазы, который превращает метаболит витамина D₃ — 25(OH)D₃ — в активный 1,25(OH)₂D₃ (1,25-дигидроксиголекальциферол, кальцитриол).

В верхних отделах тонкого кишечника стимулирующее влияние ПТГ на всасывание кальция и фосфата опосредуется активным метаболитом витамина D₃ — 1,25(OH)₂D₃.

Основной механизм регуляции секреции ПТГ — это прямое влияние ионов кальция на ОЦЖ по принципу отрицательной обратной связи. На секрецию ПТГ также оказывают влияние катехоламины (β-адренорецепторный эффект) и дофамин. При гипомагниемии продукция ПТГ возрастает, а кальцитриол тормозит секрецию ПТГ.

Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃), биологический активный метаболит витамина D₃, является гормоном и образуется в результате сложной последовательности ферментативных реакций.

Жирорастворимый витамин D (голекальциферол, эргокальциферол) всасывается в тонком кишечнике в присутствии билиарных солей одновременно с другими жирорастворимыми соединениями. На этот процесс

вливают те же факторы, что и на абсорбцию жиров. Витамин D₃ также образуется в коже из производного холестерина, 7-дегидрохолестерина, под влиянием ультрафиолетовых лучей. Активность процесса находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи. В крови специфический транспортный белок (D-связывающий белок) связывает витамин D₃ и переносит его в печень, где происходит первое превращение (25-гидроксилирование) витамина D₃ под влиянием 25-гидроксилазы в 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D₃, кальцидиол), который запасается в большей степени в печени и в меньшей — в других тканях. Уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови лучше всего отражает общие запасы витамина D в организме. В почках под влиянием фермента 1-α-гидроксилазы происходит второе гидроксилирование, и 25(OH)D₃ превращается в активный 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол). При угнетении 1-α-гидроксилазы стимулируется фермент 24-гидроксилаза и образуется 24,25(OH)₂D₃ (возможно обладает биологической активностью).

Действие кальцитриола, направленное на повышение кальция в плазме, осуществляется за счет его прямого влияния на кости, почечные каналы и тонкий кишечник.

Кальцитриол увеличивает кальцификацию костного матрикса и костную массу, стимулирует пролиферацию остеобластов и синтез белка в них. В почечных каналах кальцитриол способствует реабсорбции кальция и фосфатов, он способен ингибировать 1-α-гидроксилазу и тем самым уменьшать собственную продукцию по механизму отрицательной обратной связи. В кишечнике 1,25(OH)₂D₃, увеличивая синтез кальцийсвязывающего белка, ответственного за транспорт кальция через мембрану слизистой оболочки, активирует всасывание кальция, способствует всасыванию фосфора. В ОЩЖ кальцитриол ингибирует синтез и секрецию ПТГ.

Витамин D оказывает также иммуномодулирующее действие, он ответственен за рост и дифференцировку клеток (остеобласты, промиелоциты, миелоциты).

Кальцитонин — полипептид, который состоит из 32 аминокислот и синтезируется в парафолликулярных клетках (С-клетки) щитовидной железы.

Кость является главным органом-мишенью кальцитонина, который снижает активность остеокластов и тем самым препятствует резорбции костной ткани. Кальцитонин увеличивает экскрецию натрия, хлорида, кальция и фосфата с мочой. Уровни секреции кальцитонина и ПТГ связаны обратной зависимостью, они регулируются концентрацией ионизированного кальция. При повышении уровня кальция в плазме пропорционально увеличивается секреция кальцитонина.

2. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз (ГПТ) — синдром, развитие которого связано с недостаточностью секреции ПТГ околотитовидными железами либо с нарушением биологического действия ПТГ, в результате чего снижается реабсорбция кальция в канальцах почек, уменьшается его всасывание в кишечнике, что ведет к гипокальциемии, изменению нервно-мышечной проводимости, развитию остеопении/остеопороза и трофическим нарушениям в организме.

Гипопаратиреоидная недостаточность является редкой причиной гипокальциемии и развивается при двух формах заболевания:

1) недостаточной секреции ПТГ околотитовидными железами — гипопаратиреозе;

2) нечувствительности тканей-мишеней к действию ПТГ — псевдогипопаратиреозе.

Обе формы заболевания сопровождаются гипокальциемией в сочетании с гиперфосфатемией. Заболевания можно дифференцировать друг с другом при определении концентрации ПТГ в сыворотке крови: при гипопаратиреозе она снижена, при псевдогипопаратиреозе — повышена.

По этиологии различают следующие виды ГПТ:

1. Врожденный:

а) изолированный;

б) в составе наследственных синдромов:

- Ди Джоржи (DiGeorge);

- Кенни — Каффи (Kenny Caffey);

- Бараката (Barakat);

- аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа;

в) ассоциированный с митохондриальными нарушениями (Кернса — Сейра синдром, MELAS, MTPDS).

2. Приобретенный:

а) аутоиммунный (изолированный);

б) послеоперационный:

- транзиторный;

- постоянный;

в) возникающий при разрушении паращитовидных желез:

- в результате радиоiodтерапии болезней щитовидной железы;

- вследствие инфильтративных заболеваний (гемосидероз, болезнь Вильсона — Коновалова, гранулематоз, амилоидоз).

Снижение функции ОЦЖ чаще всего обусловлено их случайным удалением или травмой при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе, а также отеком или кровоизлиянием в них, возможным после опе-

рации. ГПТ может быть следствием аутоиммунного изолированного паратиреоидита или симптомом аутоиммунных полигландулярных синдромов, чаще всего 1-го типа (мутации гена AIRE-1 на хромосоме 21q22.3). ГПТ развивается в результате разрушения ОЦЖ при инфильтративных заболеваниях (гемосидероз, болезнь Вильсона — Коновалова, гранулематоз и др.), при радиойодтерапии болезней щитовидной железы. Транзиторная гипопаратиреоидная функция ОЦЖ может наблюдаться у новорожденных в течение первой недели, прежде всего у детей, родившихся от женщин, страдающих ГПТ.

Врожденный изолированный ГПТ является проявлением дефекта синтеза, процессинга или секреции ПТГ, наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типам. При ГПТ с X-сцепленным рецессивным типом наследования (повреждения Xq26-27) возникают изолированные аномалии эмбрионального развития ОЦЖ.

ГПТ входит в состав ряда наследственных синдромов: синдрома Ди Джорджи (аплазия ОЦЖ, дисгенезия тимуса с тяжелым Т-клеточным иммунодефицитом, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, лицевой дисморфизм), синдрома Кенни — Каффи (гипопаратиреоз, кортикальное утолщение трубчатых костей, низкорослость, позднее закрытие большого родничка, макроцефалия, кальцификация базальных ганглиев, гиперметропия), синдрома Кернса — Сейра (гипопаратиреоз, митохондриальная кардиомиопатия, окулокраниосоматические заболевания), синдрома Бараката (гипопаратиреоз, нейро-сенсорная глухота, нефропатия, почечная недостаточность).

Патогенез. В связи с выпадением или снижением функции ОЦЖ уменьшается выработка ПТГ, регулирующего обмен кальция и фосфора. При этом в крови понижается содержание кальция, главным образом, за счет ионизированной фракции и повышается уровень неорганического фосфора. Гиперфосфатемия обусловлена усилением реабсорбции фосфора в почечных канальцах при недостаточном синтезе ПТГ. Падение уровня ПТГ в организме может быть одним из факторов снижения синтеза в проксимальных канальцах почек активного метаболита витамина D3 — 1,25(OH)2D3, что также ведет к нарушению всасывания кальция в кишечнике, реабсорбции его в дистальных канальцах почек и развитию гипокальциемии. При гипопаратиреозе нарушается соотношение электролитов. Понижение кальция ведет к относительному преобладанию калия. Кальций уменьшает возбудимость нервно-мышечного аппарата, а калий ее увеличивает. Необходимо также отметить, что повышение уровня магния в сыворотке крови подавляет секрецию ПТГ и может приводить к развитию гипо-паратиреоза и гипокальциемии. Вместе с тем резко выраженное снижение сывороточного магния также уменьшает секрецию ПТГ, что обусловлено, вероятно, истощением внутриклеточных запасов магния. Большую роль в патогенезе тетании отводят сдвигу кислотно-основного равновесия в сторону преобладания оснований (алкалоз) и интоксикации организма продуктами белкового обмена.

Клиническая картина. Различают явную (острую и хроническую) и скрытую (латентную) формы ГПТ. Ведущее место в клинической картине заболевания занимает повышение нервно-рефлекторной возбудимости мышечного аппарата с периодическим возникновением тонических судорог.

При явной тетании судороги возникают самопроизвольно, сопровождаются сильными болевыми ощущениями и протекают то в виде следующих друг за другом относительно коротких приступов, разделенных более или менее продолжительными промежутками времени, то в виде очень длительных тяжелых судорожных состояний. Сознание больные не теряют. Судороги могут начаться с болей в животе (вследствие тетании мышц передней брюшной стенки и гладкой мускулатуры кишечника), за которыми следует тоническая мышечная ригидность, запрокидывание головы и цианоз. В связи с этим ГПТ в некоторых случаях ошибочно принимают за эпилепсию. Судороги могут сопровождаться головной болью, рвотой, повышением внутричерепного давления, отеком дисков зрительных нервов, что служит поводом для ошибочного подозрения на опухоль мозга. Наиболее тяжелые проявления тетании — это спазм мышц гортани и бронхов.

Легкая степень латентной тетании может протекать без видимых внешних проявлений. Такие дети могут испытывать неприятные парестезии в конечностях, спазмы в них, ощущения ползания мурашек, онемения.

Повышенную нервно-рефлекторную возбудимость при латентной форме можно выявить механическим или электрическим раздражением двигательных нервов. Постукивание пальцем или молоточком в области выхода лицевого нерва (на 1 см вперед от козелка) вызывает сокращение мышц лица (симптом Хвостека).

Феномен лицевого нерва дифференцируют на три степени:

I — сокращение всех мышц, иннервируемых лицевым нервом;

II — сокращение только мышц угла рта и крыльев носа;

III — сокращение только мышц угла рта.

Поколачивание у наружного края глазницы вызывает сокращение мышц орбиты (симптом Вейса). При наложении на плечо жгута или резиновой манжетки тонометра через 2–3 мин появляется чувство онемения, парестезии, вслед за этим происходит судорожное сокращение кисти в виде «руки акушера» (симптом Труссо). Тетания в разгибательных мышцах бедра с одновременной супинацией стопы развивается при быстром сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом (симптом Шлезингера). При поколачивании по головке малоберцовой кости (симптом Люста) возникает карпопедальный спазм — конская стопа (стопа ротирована внутрь, пальцы находятся в положении подошвенного сгибания, четыре спазмированных пальца накрывают большой). При гипокальциемии повышается также болевая чувствительность нервов, надавливание на которые вызывает парестезии, распространяющиеся на иннервируемые ими области, при тетании усиливаются сухожильные рефлексы.

Скрытая форма ГПТ под воздействием инфекции, интоксикации, одышки и других факторов может переходить в явную форму, проявляясь приступами судорог. Судороги обычно имеют избирательный характер, они поражают определенные группы мышц симметрично с обеих сторон. Чаще вовлекаются мышцы верхних конечностей, преимущественно сгибатели, отчего при приступах конечности принимают своеобразный вид, типичный для тетании: руки приведены к туловищу и полусогнуты в локтевых суставах, 3 пальца полусогнуты и вытянуты вперед. Ноги при гипокальциемических судорогах вытянуты, стопы повернуты внутрь; мышцы живота, диафрагмы резко напряжены, неподвижны, что затрудняет дыхание. Лицо больных при тетании имеет характерный вид: «рыбий рот» (вследствие спазма губ и жевательных мышц), полуопущенные веки, сдвинутые брови.

У детей с ГПТ отмечается поражение волос (тонкие, редкие волосы, раннее поседение и гнездная или тотальная аллопеция, выпадение ресниц и бровей), ногтей (тонкие, исчерченные, легко ломающиеся), зубов (множественные дефекты эмали, кариес, поперечная исчерченность зубов), сухость кожи, кандидоз кожи и слизистых, задержка роста. При длительном течении заболевания возникает катаракта и кератоконъюнктивит, отмечается деминерализация костей, отложение кальция в подкожной клетчатке, хрусталике, базальных ганглиях. У ребенка снижается память, появляется бессонница, спонтанно возникают приступы агрессии или депрессии.

Диагноз основывается на данных анамнеза, клинических признаках и лабораторных данных (снижение в крови уровня общего и ионизированного кальция, повышение фосфора). В моче обнаруживается низкий уровень кальция (проба Сулковича отрицательная) и фосфора, экскреция циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) с мочой снижена. Уровень ПТГ в сыворотке крови понижен. На ЭКГ может регистрироваться удлиненный интервал Q–T при изоэлектрическом интервале S–T, при выраженной гипокальциемии наблюдаются аритмии, возможна остановка сердца.

Рентгенологически обнаруживают остеопороз костной ткани, деформацию скелета, субпериостальную резорбцию. У некоторых больных выявляются кальцификаты в мышцах, почках, при КТ-исследовании головного мозга — кальцификаты в базальных ганглиях. Необходим осмотр пациента офтальмологом (для своевременного выявления катаракты) и невропатологом.

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися гипокальциемией: гипо- и авитаминозом D, синдромом мальабсорбции, хронической почечной недостаточностью, острым панкреатитом, диареей. Тетанию может провоцировать алкалоз, который возникает в случаях длительной неукротимой рвоты или гипервентиляции, а также введение препаратов, связывающих кальций (цитратные продукты крови), ингибирующих резорбцию кости остеокластами (бифосфонаты, митрамицин), угнетающих реабсорбцию кальция в почках (фуросемид).

Судороги дифференцируют с судорогами при эпилепсии (сопровождаются потерей сознания, прикусыванием языка, отхождением пены изо рта, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией), гипогликемическими судорогами (уровень сахара в крови снижен, судорогам предшествует острое чувство голода, потливость, бледность, сердцебиение, чаще развиваются при сахарном диабете).

Лечение включает диетотерапию (рекомендуют продукты, богатые кальцием, витамином D, ограничивают фосфорсодержащие), препараты кальция, витамина D.

Основными пищевыми источниками кальция являются молочные продукты, особенно сыры, творог, йогурт, сливки. Кальций содержится и в продуктах растительного происхождения (соя, горох, бобы, морковь, петрушка, гречневая и овсяная крупа, инжир, семена кунжута, фрукты), в рыбе, небольшое количество в мясе.

Препараты кальция (карбонат, цитрат, лактат, глюконат) назначают внутрь (1–4 г по элементарному кальцию). Содержание активного кальция в различных его соединениях значительно отличается (таблица 1). Препараты кальция лучше принимать после еды, во второй половине дня. Это объясняется циркадным ускорением резорбтивных процессов в кости ночью.

Таблица 1 — Содержание активного кальция

| Соли кальция | Содержание элементов кальция в 1000 мг соли | Суточная доза кальция в таблетках | |
|------------------|--|--------------------------------------|-----|
| | | вес, г | шт. |
| Кальция карбонат | 400 | 2,5 г | 2 |
| Кальция цитрат | 210 | 5,88 г | 2 |
| Кальция глюконат | 90 | 11 г | 22 |

Под термином «витамины D» объединяют группу сходных по химическому строению двух форм витамина: D2 и D3.

Витамин D2 (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения (злаковые растения, рыбий жир, сливочное масло, молоко, яичный желток), он относится к числу жирорастворимых витаминов и в организме метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с витамином D3 действием.

Содержание витамина D3 (колекальциферола) меньше зависит от поступления извне, преимущественно он образуется из находящегося в коже предшественника (провитамина D3) под влиянием солнечного света. Витамин D3 (колекальциферол) содержится в рыбьем жире, жирных сортах рыб, икре, желтке яйца, говяжьей печени. В молочных продуктах количество кальциферолов невелико, в коровьем молоке их около 10 МЕ/л, в грудном молоке — 100 МЕ/л (таблица 2).

Таблица 2 — Нативные препараты витамина D

| Название витамина D | Форма выпуска | Содержание препарата в одной капле (таблетке) |
|-----------------------------|---|--|
| Девит (колекальциферол) | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 750 000 МЕ в упаковке 15 таблеток 1 таблетка 50 000 МЕ | 50 000 МЕ витамина D3 (эквивалентно 1,25 мг холекальциферола) 500 мг |
| Аквдетрим (колекальциферол) | Водный раствор 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (15 000 МЕ (375 мкг) в 1мл) | Около 500 МЕ |
| Вигантол (колекальциферол) | Масляный раствор 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл (20 000 МЕ (500 мкг) в 1 мл) | Около 500 МЕ |

Активные метаболиты витамина D3 (таблица 3):

Альфакальцидол 0,5–3 мкг возможно повышение дозы до 6 мкг/сут. Начало действия — 1–2 дня, прекращение действия через 5–7 дней.

Кальцитриол 0,25–2 мкг/сут (в 1 или 2 приема). Начало действия — в течение 1–2 дней, прекращение действия через 2–3 дня.

Таблица 3 — Характеристика препаратов витамина D

| Препарат | Активность по отношению к 25(OH) D3 | Начало действия, сут | Продолжительность действия |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Эргокальциферол | 1 | 10–14 | Недели — месяцы |
| Колекальциферол | 1 | 10–14 | Недели — месяцы |
| Дигидротахистерол | 5–10 | 4–7 | 7–21 сут |
| Альфакальцидол | 1000 | 1–2 | 2–3 сут |
| Кальцитриол | 1000 | 1–2 | 2–3 сут |

Дозу препаратов кальция и витамина D подбирают индивидуально, контролируя уровень кальция, фосфора в крови, избегая гиперкальциемии и гиперкальциурии и их последствий (уровень общего кальция в крови поддерживают на нижней границе нормы — 2,0–2,2 ммоль/л).

Паратгормон для лечения заболевания в настоящее время применяется редко, так как при длительном введении к нему вырабатываются антитела.

Острый тетанический приступ купируется с помощью инфузии кальция глюконат 20–40 мл в/в болюсно, и (или) 60–100 мл в 100–150 мл 0,9 % раствора NaCl. Цель терапии — нормализация показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе нормы или несколько ниже референсных значений при отсутствии клинических симптомов гипокальциемии.

3. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

3.1. Первичный гиперпаратиреоз

Это эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЦЖ. 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 10 тыс. человек в зависимости от качества диспансерного обслуживания.

Этиология. ПГПТ в 80–85 % случаев обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЦЖ), в 10–15 % случаев — гиперплазией нескольких/всех ОЦЖ; в 1–5 % — раком ОЦЖ. 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 ОЦЖ. Генетические синдромы, ассоциированные с ПГПТ, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Наследственные синдромы, в рамках которых возникает ПГПТ

| Основные характеристики | МЭН 1 (синдром Вермера) | МЭН 2а (синдром Сиппла) | МЭН 2б |
|---|--|---|---|
| Частота гиперпаратиреоза | 90 % | 50 % | Менее 5 % |
| Другие распространенные компоненты синдрома | Опухоли аденогипофиза (50 %) Опухоли из островковых клеток (50 %) Гиперплазия или аденома надпочечников (40 %) Заболевания щитовидной железы (20 %) | Медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев) Феохромоцитома (70 %) | Медулярный рак щитовидной железы (в большинстве случаев) Феохромоцитома (30 %) Множественные невромы слизистых (95 %) Марфаноподобная внешность Прогения Воронкообразная грудь Ганглионевромы ЖКТ Утолщение нервов роговицы Мегаколон |

Окончание таблицы 4

| Основные характеристики | МЭН 1 (синдром Вермера) | МЭН 2а (синдром Сиппла) | МЭН 2б |
|----------------------------|--|--|----------------------------|
| Редкие компоненты синдрома | Рак легких Липомы Шванномы Полипоз желудка Опухоли яичек | Опухоли из островковых клеток Первичный амилоидоз кожи Болезнь Гиршпрунга Утолщение нервов роговицы | Нарушения функции ЖКТ |
| Локализация мутации | Ген супрессии опухолей (11q13) | Протоонкоген c-ret (10q11) | Протоонкоген c-ret (10q11) |

Классификация

В настоящее время используется несколько классификаций ПГПТ. Наиболее удобной с точки зрения мониторинга и определения показаний к хирургическому лечению является классификация ПГПТ по степени выраженности клинических проявлений, которая выделяет:

1. Манифестные формы:

- костную;
- висцеральную;
- смешанную;
- гиперкальциемический криз.

2. Мягкие формы:

- малосимптомную: повышены Са и (или) ПТГ, умеренно выражены неспецифические признаки;
- асимптомную: повышены Са и (или) ПТГ, без клинических проявлений.

В соответствии с патогенетической классификацией выделяются следующие виды ПГПТ:

- гиперфункционирующая аденома (аденомы);
- гиперплазия околощитовидных желез;
- множественная эндокринная неоплазия I типа с гиперпаратиреозом (синдром Вермера);
- множественная эндокринная неоплазия II типа с гиперпаратиреозом (синдром Сиппла).

Кроме этого, используют классификацию по преобладанию клинических форм:

- костной;
- ренальной;
- гастроинтестинальной;
- нейропсихической;
- кардиоваскулярной.

В зависимости от причин, вызвавших развитие ПГПТ, выделяют спорадический ПГПТ и ПГПТ, развивающийся на фоне имеющихся генетических нарушений в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН) или патологии кальций-чувствительного рецептора.

Под нормокальциемическим ПГПТ понимают состояние, при котором уровень ПТГ увеличен, но кальций сыворотки не превышает верхнюю границу нормы. При этом также могут учитываться показатели ионизированного кальция, которые не должны превышать верхние нормальные значения.

Патогенез гиперкальциемии при ПГПТ обусловлен тем, что избыток ПТГ активирует остеокласты и стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. В результате усиливается резорбция костной ткани и всасывание кальция в кишечнике.

Клиническая картина

ПГПТ может проявляться только повышением уровня кальция в сыворотке крови (малосимптомные формы). В анамнезе у таких пациентов возможны почечные колики, отхождение песка, мелких камней.

Развернутая клиническая картина определяется поражением:

- ЦНС — слабостью, утомляемостью, возможны психические нарушения, депрессия, оглушенность;
- сердечно-сосудистой системы — аритмиями, артериальной гипертензией;
- почек: повреждение канальцев почек массивной гиперкальциурией приводит к их нечувствительности к действию антидиуретического гормона (полиурия, полидипсия, низкая плотность мочи); возможен нефролитиаз, нефрокальциноз;
- желудочно-кишечного тракта — тошнотой, рвотой, метеоризмом, запорами, похудением, возможно развитие язв и эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке, поражение поджелудочной железы (панкреатит, панкреокалькулез).

Костная симптоматика (гиперпаратиреоидная остеодистрофия) характеризуется болями в костях, развитием патологических переломов, нарушением походки, деформациями, повреждением твердой эмали зубов. Рентгенологически выявляется генерализованный остеопороз, в тяжелых случаях — фиброзно-кистозный остеит. При денситометрии наблюдается снижение плотности костной ткани. В различных органах и тканях могут возникать кальцификаты.

Диагноз. Биохимические критерии гиперпаратиреоза следующие: гиперкальциемия (уровень общего кальция более 2,79 ммоль/л, ионизированного — более 1,4 ммоль/л) и гипофосфатемия, увеличение активности щелочной фосфатазы, повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, высокий уровень остеокальцина (маркер остеобластической функции), повышенная или нормальная экскреция кальция с мочой, повышенная экскреция с мочой оксипролина и цАМФ. Основопологающим для диагноза является высокий уровень ПТГ в сыворотке крови.

Определение уровней общего кальция и (или) ионизированного кальция сыворотки крови рекомендуется пациентам, имеющим одно или несколько из следующих клинических состояний и (или) признаков:

- хронические боли в костях верхних и нижних конечностях, усиливающиеся при надавливании;
- патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей;
- деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т. п.;
- признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпюлиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг);
- снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом;
- кальцинаты мягких тканей;
- мышечную слабость, проксимальную миопатию;
- нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;
- инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несакхарным диабетом);
- рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

С помощью инструментальных методов обследования устанавливают локализацию парааденом, гиперплазию ОЩЖ (УЗИ, КТ, МРТ, субтракционная сцинтиграфия с радиоизотопами технеция и талия), изменения со стороны почек (при рентгенографии, УЗИ — нефрокальциноз, нефролитиаз). Для выявления костных нарушений проводят рентгенографию трубчатых костей, костей таза, грудного и поясничного отдела позвоночника, остеоденситометрию поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, лучевой кости. При проведении ЭКГ наблюдается укорочение интервала Q–T, депрессия S–T, атриовентрикулярная блокада; при ЭхоКГ — гипертрофия левого желудочка, кальцинаты в миокарде.

Дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, сопровождающимися гиперкальциемией (таблица 5).

Таблица 5 — Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

| Причины гиперкальциемии | Комментарии |
|---|---|
| I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия | |
| 1. ПГПТ | Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхненормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ |

Продолжение таблицы 5

| Причины гиперкальциемии | Комментарии |
|---|--|
| 2. Третичный гиперпаратиреоз | Третичный гиперпаратиреоз — это возникновение гиперкальциемии в результате автономного избыточного выделения ПТГ у больных с вторичным гиперпаратиреозом. Основная причина: неэффективное лечение вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к длительной стимуляции секреции ПТГ клетками ОЦЖ и их гиперплазии, а затем в ОЦЖ формируются аденомы. Возникает чаще всего у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе или после аллотрансплантации почки. С момента формирования аденом паращитовидных желез процесс усиленного выделения паратгормона приобретает неконтролируемый характер — даже успешная пересадка почек пациенту не устраняет повышения паратгормона крови. Показана тотальная или субтотальная паратиреоидэктомия, если, несмотря на консервативное лечение, если несмотря на консервативную терапию концентрация ПТГ в сыворотке составляет >1000 пг/мл, гиперкальциемия >3 ммоль/л, присутствует устойчивый зуд кожи, костные боли, кальцификация других, кроме костей, тканей (в легких, мышцах, коже) или тяжелая миопатия |
| 3. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН) | Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и ОЦЖ. Причина возникновения заболевания — инактивирующие мутации гена рецептора. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате ОЦЖ синтезирует большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция |
| II. ПТГ-независимая гиперкальциемия | |
| 1. Неоплазии: • Паранеопластическая секреция ПТГ • Заболевания, ассоциированные с локальным остеоллизисом (включая метастазы) | ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию и повышение уровня цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80 % больных с паранеопластической гиперкальциемией. Метастазы разрушают кость путем стимуляции остеокластов и непосредственной деструкции опухолевыми клетками. Одновременно происходит стимуляция или подавление остеобластов. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит тип метастаза — остеолитический или остеопластический |

Продолжение таблицы 5

| Причины гиперкальциемии | Комментарии |
|---|--|
| 2. Избыточное действие витамина D: • Передозировка препаратами нативного витамина D или активных метаболитов витамина D • Аналоги витамина D для местного применения • Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) | Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл. При применении активных метаболитов или аналогов витамина D, риск гиперкальциемии повышен при дозах 0,5 мкг и выше в сутки. Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ. Нарушения в развитии, включая надклапанный аортальный стеноз, лицо эльфа, умственная отсталость. Гиперкальциемия проявляется в первые 4 года жизни |
| 3. Тиреотоксикоз | Прямое действие тиреоидных гормонов на резорбцию костей, что приводит к гиперкальциемии (обычно не более 2,75 ммоль/л, при этом отмечается сниженный уровень кальцитриола, ПТГ и гиперкальциурия) |
| 4. Надпочечниковая недостаточность | Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Уровни ПТГ и кальцитриола низконормальные |
| 5. Почечная недостаточность | |
| Острая почечная недостаточность | В полиурическую фазу — нарушение процессов ионной реабсорбции |
| Хроническая почечная недостаточность с костной болезнью | При хронической почечной недостаточности развиваются вторичный гиперпаратиреоз. При этом гиперпаратиреоз, является следствием гипокальциемии, гиперфосфатемии и нарушенного обмена витамина D. В настоящее время стала чаще встречаться адинамическая костная болезнь (АКБ), характеризующаяся низким костным обменом, сниженным ПТГ, «ленивой, замороженной» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка активных метаболитов витамина D), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значительно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом |
| 6. Иммобилизация | Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии |
| 7. Метафизарная хондродисплазия Янсена | Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень ПТГ подавлен |
| 8. Прием лекарственных препаратов | |

Окончание таблицы 5

| Причины гиперкальциемии | Комментарии |
|--------------------------|---|
| Интоксикация витамином А | Возможно, вследствие стимуляции костной резорбции ретиноидами |
| Молочно-щелочной синдром | В настоящее время встречается редко, характерная триада — гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная недостаточность — при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с абсорбируемыми щелочами |
| Тиазидные диуретики | Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция |

Лечение

Хирургическое лечение является самым радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ. «Золотым» стандартом хирургического лечения малосимптомного ПГПТ считается минимально инвазивная паратиреоидэктомия с применением местной анестезии. Однако такое вмешательство предполагает тщательную дооперационную топическую диагностику аденомы ПЩЖ и интраоперационное исследование ПТГ. В зависимости от объема поражения ПЩЖ выполняется парциальная, субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия. 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/1,73 м²;
- висцеральные проявления ПГПТ;
- суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в 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.

Медикаментозное лечение

При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой асимптомной или малосимптомной форм ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов. Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л. Тактика активного наблюдения за па-

циентами должна обязательно включать в себя контроль таких показателей, как ПТГ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция кальция с мочой (1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек, рентгенденситометрию.

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

- 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 отсутствии визуализации ОЦЖ и отказе пациента от поисковой операции.

Препаратами, направленными на лечение осложнений ПГПТ со стороны костной системы, являются антирезорбтивные препараты — бисфосфонаты, человеческие моноклональные антитела (таблица 6).

Таблица 6 — Препараты для подавления резорбции костной ткани у больных ПГПТ

| Препараты | Стандартные дозы и режимы применения при остеопорозе |
|----------------------|--|
| Алендроновая кислота | Внутрь натошак по 70 мг 1 раз в неделю, 3–5 лет, до 10 лет |
| Ибандроновая кислота | Внутривенно, 3 мг 1 раз в 3 мес., 3–5 лет |
| Золедроновая кислота | Внутривенно капельно, 5 мг 1 раз в 12 мес. до 6 лет |
| Деносумаб | 60 мг п/к 1 раз в 6 мес. до 9 лет |

Прогноз в случае своевременной диагностики и соответствующего хирургического лечения благоприятный. При поражении почек прогноз зависит от степени их поражения.

3.2. Гиперпаратиреозный (гиперкальциемический) криз

Гиперкальциемический криз — грозное осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения уровня кальция в крови (3,5 ммоль/л), что может быть спровоцировано развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизации, приема антацидных средств. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не быть линейной. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (в 40 % случаев). В 57–60 % случаев криз заканчивается летально.

Больной с гиперкальциемическим кризом должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. Сразу же начинается неотложная терапия и одновременно выполняется экстренная диагностическая программа-минимум: определение содержания в кро-

ви кальция, фосфора, общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, калия, натрия, КОС крови, ЭКГ. При улучшении состояния выясняют причину гиперкальциемии.

Необходимо произвести катетеризацию мочевого пузыря, учитывать диурез, количество выпитой и введенной парентерально жидкости.

Лечение гиперпаратиреоидного криза включает консервативное лечение (таблица 7).

Срочное хирургическое лечение: удаление паратиреоаденомы или субтотальная резекция гиперплазированных паращитовидных желез. Хирургическое лечение проводят после улучшения общего состояния, ликвидации сердечно-сосудистой и почечной недостаточности.

Таблица 7 — Консервативное лечение гиперкальциемии

| Препарат | Функция | Предостережения |
|---|---|--|
| Отмена кальций-повышающих лекарственных средств | | |
| Физиологический раствор 300–500 мл/ч (2–6 л/сут, ежедневно 1–3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза | Увеличивает фильтрацию и выделение Ca ⁺⁺ Понижает Ca ⁺⁺ на 0,25–0,75 ммоль/л | Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией |
| Фуросемид (Lasix) 10–40 мг по необходимости (диурез не менее 200–300 мл/ч) | Ингибирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах | Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем не восстановлен |
| Деносумаб 60 мг п/к | Моноклональное человеческое антитело к RANKL, антирезорбтивный эффект. Возможность применения при ХПН | Гипокальциемия, воспаление подкожно-жировой клетчатки |
| <u>Бисфосфонаты:</u> | Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости | Нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м ² , снижают Ca ⁺⁺ , снижают PO ₄ . Максимальные эффекты — в течение 72 ч |
| Золедроновая кислота (Акласта 5 мг, Зомета 4 мг) однократно в/в капельно — 15 мин. Ибандронат 3 мг/3 мл в/в | | |
| Кальцимитетики — цинакальцет HCl (Мимпара) 30–180 мг/сут внутрь ежедневно | Агонист кальций-чувствительного рецептора. Возможность применения при ХПН | Гипокальциемия, тошнота, рвота |
| Кальцитонин лосося 4–8 Ед/кг каждые 6 ч в течение 24 ч | Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция | Возможны рвота, судороги. Быстрое повышение Ca ⁺⁺ в течение 2–6 ч после отмены, эффект ускользания |

3.3. Вторичный гиперпаратиреоз

Этиология. ВГПТ характеризуется избыточной секрецией ПТГ в ответ на гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкий уровень кальцитриола. Все это имеет место при ХПН, которая является наиболее частой причиной ВГПТ. Другие, более редкие причины ВГПТ, — мальабсорбция пищевого кальция при патологии ЖКТ, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, высокая экскреция кальция почками.

Патогенез. Уменьшение массы действующих нефронов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся снижением ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ ОЦЖ. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в ОЦЖ, количество и чувствительность которых уменьшается. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЦЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает всасывание кальция в кишечнике, ведет к гипокальциемии и развитию остеомалации. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция ПТГ приводит к гиперплазии ОЦЖ.

Клиника. Основными формами почечных остео дистрофий, связанных с развитием ВГПТ, являются фиброзный остеит и остеомалация. Фиброзный остеит. Заболевание длительное время протекает бессимптомно. С прогрессированием заболевания могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия, при тяжелом гиперпаратиреозе усугубляется анемия, обусловленная фиброзом костного мозга, возникают переломы костей, костные деформации. Характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность ЩФ, гиперфосфатемия.

Остеомалация характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительное время находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомалации проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с не очищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. Алюминиевый генез остеомалации в настоящее время встречается редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением ЦНС — от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции и угнетения кроветворения.

Диагностика. Определение в крови уровня фосфора, общего и ионизированного кальция, ЩФ, ПТГ. Исследования позволяют оценить тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их направленность, являются обязательными для выбора лечебной тактики и контроля терапии. При ВГПТ наблюдается умеренная гипокальциемия или нормальный уровень общего кальция. Учитывая возможность гипопроteinемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях, приводящих к ВГПТ (ХПН, синдром мальабсорбции и др.), целесообразно исследовать и уровень ионизированного кальция. Содержание фосфора в крови при ВГПТ, обусловленном ХПН, чаще повышено. При ВГПТ, вызванном патологией ЖКТ, уровень фосфора в крови нормальный или пониженный.

Важным показателем компенсации фосфорно-кальциевого обмена и прогноза ВГПТ является произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора, которое в норме должно быть ниже 4,5 ммоль/л.

Определение показателей костного метаболизма:

— маркеры костного образования (остеокальцин, ЩФ и ее костный изофермент, пропептид коллагена I типа) всегда повышены при терминальной ХПН. Наиболее информативным маркером, пригодным для оценки динамики костных изменений, является костная ЩФ;

— маркеры костной резорбции, определяемые в крови, — кислая тарtratрезистентная фосфатаза, карбокси- и аминотерминальный телопептиды коллагена I типа — определяются в значительно повышенных концентрациях у пациентов с терминальной стадией ХПН.

Методы, выявляющие костные нарушения:

— остеоденситометрия выявляет снижение костной плотности при потерях массы кости 3–5 %, является ранним диагностическим тестом. Наиболее информативна двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с измерением МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, т. е. в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани;

— рентгенологическое обследование — рентгенография кистей, костей таза, позвонков, трубчатых костей — позволяет выявить признаки ГПТ, остеопороза или остеомалации и таким образом помогает при дифференциальной диагностике почечных остеодистрофий в стадии клинических проявлений.

Визуализация ОЦЖ при подозрении на их гиперплазию или третичный гиперпаратиреоз проводится с помощью УЗИ, КТ, МРТ, радионуклеидных методов.

Поскольку выполнение инвазивного исследования затруднительно, в диагностике нарушений костного обмена радиоиммунным методом определяют костную фракцию ЩФ. При ее значении > 27 ЕД/л прогностическая ценность повышения ПТГ более чем 260 пг/мл в диагностике высокообменной костной патологии (характерной для ВГПТ) возрастает с 84 до 94 %.

Лечение. Одной из важных задач является профилактика и лечение гиперфосфатемии. Ограничение потребления фосфора с пищей. К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся молоко и его производные, бобы, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси, белковые продукты, яйца, печень, ливер, лососевые рыбы, сардины, тунец, хлебные и крупяные изделия (кукурузный хлеб, ячмень, отруби, вафли, хлеб с отрубями), некоторые напитки (пиво, кола, кофе), шоколад, орехи.

Кроме того, снижению уровня фосфора в крови способствует прием карбоната кальция: внутрь во время или после еды, запивая 200 мл воды, 500–1000 мг 3 р/сут, затем 1250–2500 мг 3 р/сут, длительно. Дозу можно увеличивать каждые 2–4 недели под контролем уровня фосфора до оптимальной дозы — 4 г/сут (максимальная доза — 6 г/сут). Не следует применять цитрат кальция и другие лекарственные средства, в состав которых входит цитрат, т. к. они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике.

Новое лекарственное средство, связывающее фосфаты, — севеламер. Его механизм действия заключается в связывании фосфатов в ЖКТ. За счет этого снижается содержание фосфора в крови пациентов с ХПН, находящихся на лечении гемодиализом. Кроме того, севеламер снижает уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Возможно назначение связывающих фосфат антацидов при выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других лекарственных средств сроком на 1 месяц.

В процессе терапии следует избегать развития гипофосфатемии. Активные метаболиты витамина D показаны:

- при гипокальциемии;
- ВГПТ;
- остеомалации;
- ХПН у детей;
- ХПН и противосудорожной терапии;
- проксимальной миопатии.

Дозы активных метаболитов витамина D зависят от тяжести ВГПТ, возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Применяют как альфакальцидол, так и кальцитриол. Различают следующие режимы введения: ежедневный (постоянный), интермиттирующий, пульстерапию — недельная доза лекарственного средства вводится 1–2 р/нед. Пульстерапия может осуществляться с помощью как пероральных форм, так и лекарственных средств для внутривенного введения. По данным разных авторов, постоянная и интермиттирующая схемы лечения одинаково эффективны для снижения уровня ПТГ. Внутривенная пульстерапия наиболее эффективна при тяжелых формах ВГПТ и уровне ПТГ более 600 нг/мл.

Эффективные недельные дозы для достижения оптимального уровня ПТГ зависят от исходного уровня ПТГ и составляют при ПТГ от 260 до

400 пг/мл — 1,5 мкг/нед. альфакальцидола, при ПТГ от 400 до 800 пг/мл — 2,5 мкг/нед., при повышении ПТГ более 800 пг/мл — до 4 мкг/нед.

В начале терапии альфакальцидолом или кальцитриолом и при подборе дозы необходимо контролировать уровень общего и ионизированного кальция и фосфора плазмы каждые 2 недели, ПТГ — 1 раз в 3 месяца. Подбор дозы обычно занимает 4–8 недель, в течение которых отмечают тенденцию к повышению уровня кальция в плазме.

При возникновении умеренной гиперкальциемии следует снизить дозу активных метаболитов витамина D в 2 раза, при выраженной гиперкальциемии — временно отменить. В процессе лечения мониторинг уровня кальция, фосфора, ЩФ в плазме проводят 1 раз в месяц, ПТГ — 1 раз в 6 месяцев.

Кальцимитетики — модуляторы кальцийчувствительных рецепторов — эффективно снижают уровень ПТГ при незначительных изменениях уровня кальция и фосфора. В экспериментах на животных было показано, что кальцимитетики через кальциевые рецепторы на клетках кости вызывают обратное развитие фиброзного остеоита. Проведенные плацебо-контролируемые исследования цинакальцета в дозе от 30 до 180 мг ежедневно на 1000 пациентов с ВГПТ, получающих лечение гемодиализом, показали существенное снижение уровня ПТГ и кальция в крови.

При неэффективности консервативной терапии ВГПТ применяется как хирургическая, так и нехирургическая паратиреоидэктомия (ПТЭ). К нехирургической ПТЭ относят чрескожные инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЩЖ под контролем УЗИ. При ВГПТ с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ОЩЖ хирургическое вмешательство показано в следующих случаях:

— постоянно повышенный уровень кальция в крови (переход вторичного ГПТ в третичный);

— увеличение произведения концентрации кальция на концентрацию фосфора в сыворотке крови до 6–6,9 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата;

— прогрессирующее поражение скелета, вызванное ВГПТ;

— постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд;

— кальцифилаксия.

Оценка эффективности лечения

Оптимальный уровень ПТГ в зависимости от стадии ХПН:

а) при снижении СКФ от 50 до 20 мл/мин — повышается в 1–1,5 раза от верхней границы нормы;

б) при снижении СКФ < 20 мл/мин — повышается в 1,5–2 раза;

в) при проведении гемодиализа или перитонеального диализа — повышается в 2–3 раза;

- нормализация уровней кальция, фосфора в крови и производство концентрации кальция на концентрацию фосфора в пределах 4–5;
- ликвидация зуда, уменьшение мышечной слабости;
- стабилизация МПКТ по данным денситометрии и отсутствие новых патологических переломов костей.

Прогноз ВГПТ зависит от течения, длительности и адекватности терапии основного заболевания. Своевременно начатое и адекватное лечение ВГПТ с хорошо организованным мониторингом позволяет улучшить качество жизни пациентов и предотвратить развитие переломов костей. Прогноз после ПТЭ благоприятный: исчезают боли в костях, зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии. Частота рецидивов ВГПТ после ПТЭ колеблется от 15 до 40 %, т.к. с помощью операции не устраняется основная причина заболевания и при оставлении даже небольшого объема паратиреоидной ткани возможно повторное развитие гиперплазии ОЩЖ.

3.4. Третичный гиперпаратиреоз

Спонтанная смена низкого или нормального уровня кальция на гиперкальциемию при ВГПТ указывает на переход вторичного в третичный. При третичном ГПТ (ТГПТ) содержание ПТГ в крови превышает нормальное в 10–20 раз. Изредка у пациентов с ВГПТ, имевших гипокальциемию на фоне ХПН, наблюдается гиперкальциемия, возникающая после трансплантации почки. Хорошо функционирующая новая почка нормализует концентрацию фосфора, что приводит к повышению уровня кальция. Кроме того, в ответ на повышение уровня ПТГ оставшимися гиперплазированными ОЩЖ и снижение уровня фосфора новая почка активно продуцирует кальцитриол. С течением времени, как правило, происходит инволюция гиперплазированных ОЩЖ. Этот процесс может занять месяцы, а иногда годы. Клинически ТГПТ протекает как выраженная форма ВГПТ. Прогноз благоприятный при своевременно проведенной ПТЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мохорт, Т. В.* Клиническая эндокринология: учеб. пособие / Т. В. Мохорт, А. П. Шепелькевич, З. В. Заборовская. — Минск: Выш. шк., 2013. — С. 110–123.
2. *Шепелькевич, А. П.* Первичный гиперпаратиреоз: современные подходы к диагностике и лечению: учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич, Т. В. Мохорт, Е. В. Бруцкая-Стемпковская. — Минск: БГМУ, 2016. — С. 20.
3. Первичный гиперпаратиреоз: современные лечебно-диагностические подходы / А. П. Шепелькевич [и др.] // Мед. новости. — 2008. — № 14. — С. 26–31.
4. Эндокринология. Национальное руководство / Н. А. Абрамова [и др.]. — М.: УП-Принт, 2013. — С. 780–790.
5. *Панькив, В. И.* Гипопаратиреоз / В. И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 2. — С. 110–114.
6. *Кеттайл, В. М.* Патология физиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. — М., 2001. — С. 147–174.
7. *Данилова, Л. И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. — Минск; Нагасаки, 2005. — С. 370–389.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: рук-во для практикующих врачей / И. И. Дедов [и др.]. — М.: Литтерра, 2006. — С. 128–145; 397–429.
9. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть II. Гиперпаратиреоз: метод. рекомендации; под ред. акад. РАН и РАМН И. И. Дедова и член-корреспондента РАМН Г. А. Мельниченко — М., 2009.
10. *Рожинская, Л. Я.* Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии: метод. рекомендации ФГУ «Эндокринологический научный центр» / Л. Я. Рожинская, Н. Г. Мокрышева. — М., 2009.
11. *Дедов, И. И.* Национальное руководство по эндокринологии / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко; под ред. акад. РАН и РАМН — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
12. *Анциферов, М. Б.* Первичный гиперпаратиреоз — современные представления / М. Б. Анциферов, Н. В. Маркина — М., 2010. — № 7 (58). — С. 15.
13. *Мокрышева, Н. Г.* Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме / Н. Г. Мокрышева // Лечение и профилактика. — 2013. — № 2 (6). — С. 12–15.
14. *Величко, А. В.* Хирургическое лечение гиперпаратиреоза / А. В. Величко, З. А. Дундаров, В. В. Пахожай // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — № 3. — С. 70–76.
15. *Мокрышева, Н. Г.* Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, Е. В. Ковалева // Альманах клинической медицины. — 2016. — № 44(4). — С.477–492.
16. *Кузнецов, Н. С.* Гипопаратиреоз / Н. С. Кузнецов, Н. В. Латкина, О. В. Симакина // Эндокринная хирургия. — 2012. — № 3. — С. 47–53.

Учебное издание

Махлина Елена Семеновна
Навменова Яна Леонидовна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ
ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ:
ГИПОПАРАТИРЕОЗ,
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета
и 5 курса медико-диагностического факультета медицинских вузов,
врачей общей практики**

Редактор *Т. М. Кожмякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 03.04.2018.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,78. Тираж 99 экз. Заказ № 153.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.