

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Тема «Первичный гиперпаратиреоз»

Выполнила: ординатор 2-го года
Гаманюк Полина Александровна
Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2023

Оглавление

Определение.....	3
Этиология.....	3
Патогенез.....	3
Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
Клинические проявления.....	9
Диагностика.....	10
Дифференциальная диагностика гиперкальциемии.....	13
Лечение.....	20
Дальнейшее ведение.....	23
Список литературы.....	24

Определение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. (Синдром Олбрайта, болезнь Реклингхаузена, фиброзно-кистозная остеодистрофия, паратиреоидная остеодистрофия).

Этиология

Причинами первичного поражения околощитовидных желез могут быть:

- солитарная аденома околощитовидной железы 85-90%;
- множественные аденомы 5-10%;
- гиперплазия околощитовидных желез 5-10%;
- первичный гиперпаратиреоз в рамках синдрома МЭН 1 (синдром Вермера) и МЭН 2 (синдром Сиппла) 5-10%;
- карцинома околощитовидных желез 1%.

У части пациентов выявляют зависимость от воздействия ионизирующего излучения, длительного приема литиевых препаратов или генетические мутации в рамках синдрома МЭН 1.

Патогенез

В результате дефекта порог чувствительности кальцийчувствительных рецепторов опухолевых и гиперплазированных клеток околощитовидных желез к кальцию по сравнению с физиологической регуляцией снижен или полностью отсутствует. В результате усиливается продукция ПТГ.

Влияние избыточного ПТГ на различные органы приводит к следующим изменениям.

В почках снижается порог реабсорбции фосфатов (возникает фосфатурия) — канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ

нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой тоже увеличивается. Повышенное содержание ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах. Под его влиянием стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия повреждает эпителий почечных канальцев и способствует образованию камней. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу — отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функций почек. Помимо этого в результате нечувствительности почечных канальцев к АДГ вследствие массивной гиперкальциурии нарушается почечная реабсорбция воды и могут развиваться полиурия и полидипсия, гипоизостенурия (инсипидарный синдром).

В костях происходит ускорение как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо и усилению гиперкальциемии. В результате наблюдают снижение МПКТ различной степени выраженности, нарушение микроархитектоники кости, приводящие к повышению ее хрупкости и возникновению патологических периферических переломов при минимальной нагрузке. Наблюдают усиление субпериостальной резорбции, фиксируемой на рентгенограммах кистей. Возможны педжетоидные изменения, когда компактный слой кости не истончен, а неравномерно утолщен. Развиваются фиброзно-кистозная дисплазия, деформирующий остеоартроз и хондрокальциноз.

В ЖКТ под действием ПТГ усиливается продукция соляной кислоты и пепсина, под действием гиперкальциемии — кальцификация тканей и сосудов органов ЖКТ, что приводит к развитию различных их поражений.

Влияние гиперкальциемии на ЦНС проявляется в виде развития депрессивных или эйфорических состояний различной степени выраженности вплоть до

имитации психических заболеваний. При умеренном влиянии развиваются анорексия, апатия.

Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

До середины 1970-х гг. ПГПТ считали редкой патологией фосфорно-кальциевого обмена, проявляющейся тяжелой клинической симптоматикой с поражением почек (рецидивирующий нефролитиаз), костной системы (патологические переломы, деформация скелета, фиброзно-кистозный остеит) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, рецидивирующие язвы желудка и 12-перстной кишки). По результатам крупнейшего эпидемиологического исследования, проведенного в 1965-1974 гг. в клинике Мейо г. Рочестера (США), заболеваемость ПГПТ составила в среднем $7,8 \pm 1,2$ случая на 100 000 жителей. За последние десятилетия произошли существенные изменения в представлениях об эпидемиологии заболевания. Отмечено резкое увеличение выявляемости ПГПТ, в том числе за счет бессимптомных форм, не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. Указанные данные изменения обусловлены, прежде всего, появлением автоматических биохимических анализаторов и активным внедрением повсеместного определения уровня кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Китае. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86-1%. Необходимо отметить, что результаты эпидемиологических исследований остаются вариабельными, что обусловлено различиями в диагностических критериях ПГПТ и методологии биохимического скрининга кальциемии. ПГПТ может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Однако совокупность фактических данных свидетельствует о том, что частота возникновения ПГПТ увеличивается с возрастом, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54—59 лет. Большинство пациентов при спорадическом ПГПТ - женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3.

Наиболее объективные данные о распространенности ПГПТ представляют крупные эпидемиологические исследования, проведенные в Швеции с 1976 по 2002 годы, и десятилетнее проспективное исследование одного округа Шотландии среди всех жителей старше 20 лет. По данным шведских исследований распространенность ПГПТ среди взрослых лиц обоих полов старше 18 лет составляла примерно 1% от всего взрослого населения, возрастая до 2,1% в группе женщин в менопаузе (55-75 лет). В результате исследования шотландской популяции за 10 лет зарегистрировано 2709 новых случаев ПГПТ: 1918 женщин (71%) и 791 мужчина (29%). В подавляющем большинстве заболевание диагностировалось у лиц старше 40 лет. Пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет, что подтверждало повышение риска развития заболевания с возрастом. Соотношение женщины/мужчины возрастало от 2 (в возрасте 40-49 лет) до 4 (в период старше 80 лет). В результате заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 000 человеко-лет. В одном из последних исследований по эпидемиологии ПГПТ в Калифорнии были проанализированы данные о 15 234 пациентах с хронической гиперкальциемией, и установлено, что в 87% наблюдений причиной повышения кальция сыворотки крови являлся ПГПТ. Распространенность ПГПТ колебалась в среднем в пределах 34-120 случаев на 10000 среди женщин и 13-36 случаев среди мужчин. С возрастом определялось значимое увеличение заболеваемости в целом и превалирование среди женщин, кроме того авторы выявили достоверную разницу в частоте развития заболевания в зависимости от этнической принадлежности пациентов (максимальная распространенность отмечена для афроамериканцев, $p < 0,0001$). Таким образом, первичное поражение ОЦЖ остается основным этиологическим фактором гиперкальциемии. Необходимо отметить, что на втором месте среди причин гиперкальциемии находятся злокачественные новообразования. В более чем 50% случаев паранеопластическая гиперкальциемия обусловлена раком молочной железы с отдаленными метастазами в кости.

Гиперкальциемия наблюдается при злокачественных опухолях легких и почек, гемобластозах (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы). Повышение кальция сыворотки крови развивается в результате метастатического поражения скелета, а также локальной активации процессов костной резорбции из-за выработки метастазами цитокинов типа фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 или гуморальных активаторов остеокластов, особенно ПТГ-подобного пептида.

У большей части пациентов в Российской Федерации гиперкальциемия диагностируется отсрочено, поскольку определение содержания кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови. Это создает предпосылки для позднего выявления гиперпаратиреоза. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 декабря 2012 года №1006 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» общетерапевтический биохимический анализ включает в себя только определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, общего билирубина, аспартат-аминотрансминазы, аланин-аминотрансминазы, глюкозы, холестерина, натрия, калия.

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. Пилотные скрининговые исследования уровня кальция крови проводились в период с 2005 по 2017 гг. на независимых выборках взрослых жителей четырех регионов России, различных по своим экологическим и социальным условиям (Сургут n=191 (группа 1), Иркутск n=243 (группа 2), Москва n=499 (группа 3), Московская область n=675 (группа 4)). Частота гиперкальциемии по группам составила 9%, 5%, 3% и 1% случаев соответственно, составляя в среднем около 3% (51/1608). Эти результаты соответствуют американским эпидемиологическим данным, где повышение кальция сыворотки крови выявлялось в 2,7% случаев. По результатам анализа 1914 пациентов с ППТ (Российский регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом) на декабрь 2017 года наблюдается возрастание распространенности заболевания по г. Москва. В 2017 она составила 13

случаев на 100 000 взрослого населения (2016 год — 5,6 случаев, на 2010 год — 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ на декабрь 2017 года составила 3,4 случаев на 100 000 взрослого населения (по сравнению с 2014 годом — 0,25 случаев). Несмотря на повышение распространенности, полученные данные не соответствуют частоте гиперкальциемии, обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. В основном, преобладали манифестные формы ПГПТ - в 67% случаев, бессимптомное течение заболевания определялось в 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20%

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Симптомный (манифестный) ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенную болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). Определение бессимптомной формы заболевания находится на стадии разработки, так как вопрос о «неклассических» проявлениях ПГПТ, прежде всего со стороны нейрокогнитивной и сердечно-сосудистых систем, до сих пор остается открытым. Прежде всего это связано с тем, что результаты имеющихся рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния паратиреоидэктомии на указанные патологические изменения, не позволяют прийти к однозначному выводу о вкладе ПТГ в нарушения сердечно-сосудистого ремоделирования и когнитивной функции. Кроме того, исследования показали, что при тщательном анкетировании «бессимптомных» пациентов более чем в 90% случаев отмечаются неспецифические жалобы (общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и эмоционального фона, склонность к запорам и др.).

Учитывая неспецифичность данных изменений, их сложно классифицировать и можно отнести как к возраст-ассоциированным состояниям или симптомам других заболеваний, так и к проявлениям ПГПТ.

В настоящее время к пациентам с бессимптомным ПГПТ (ранее классифицировали как мягкую форму) относят лиц, не имеющих специфических проявлений заболевания, при этом диагностика заболевания, как правило, происходит на этапе рутинного скрининга кальция. В странах Европы и Северной Америки бес ПГПТ относится к наиболее распространенной форме болезни и составляет до 80% всех случаев. До настоящего времени точно не установлено, является ли бессимптомный ПГПТ началом заболевания или его самостоятельной формой. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большинства пациентов. Однако у некоторых пациентов с течением времени отмечается прогрессирование заболевания с развитием специфической симптоматики. Наиболее часто диагностируется гиперкальциемический вариант ПГПТ, характеризующийся повышением уровня кальция сыворотки крови в сочетании с повышенным (редко высоко-нормальным) уровнем ПТГ. Однако ПГПТ не всегда сопровождается повышением уровня кальция крови выше верхней границы референсного диапазона. Нормокальциемия может быть транзиторной при гиперкальциемическом варианте и стойкой при нормокальциемическом варианте заболевания. Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ) характеризуется неизменно верхненормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, в отсутствие очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.)

Клинические проявления

У большинства пациентов ПГПТ протекает бессимптомно и диагноз устанавливается при обследовании по поводу гиперкальциемии.

1. Почечные симптомы включают полиурию, полидипсию, нефролитиаз (25%), часто осложняющийся пиелонефритом; редко – нефрокальциноз с развитием почечной недостаточности.
2. Желудочно-кишечная симптоматика: анорексия, тошнота, обстипация, метеоризм, похудение. В 10% случаев развиваются язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в 10% - панкреатит, реже панкреакалькулез. В 2 раза чаще, чем в популяции, встречается желчнокаменная болезнь.
3. Сердечно-сосудистая симптоматика: артериальная гипертензия и ее осложнения.
4. Костные изменения: остеопороз, хондрокальциноз; при тяжелом ПГП: субпериостальная резорбция, акроостеолит конечных фаланг кистей и стоп, деформация скелета, патологические переломы костей, кисты, гигантоклеточные опухоли и эпюлиды (кистозные образования).
5. Центральная нервная система: депрессия, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, кожный зуд.
6. Гиперкальциемический криз – весьма редкое тяжелое осложнение ПГП. Характерны сонливость, ступор, кома, психоз, вслед за нарастающей анорексией, рвотой, болью в эпигастрии; быстро развивается резкая слабость, обезвоживание, анурия, коматозное состояние; тяжелое осложнение – миопатия с вовлечением проксимальных отделов туловища, межреберных мышц и диафрагмы; типична лихорадка до 38 - 39°C. Криз развивается при уровне кальция в плазме более 4 ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, тиазидными диуретиками, препаратами кальция и витамина D.

Диагностика

Анамнез:

Необходимо уточнить наличие частых, неадекватных нагрузке и плохо консолидирующихся переломов, рецидивирующей мочекаменной болезни, рецидивирующих нарушений ЖКТ, депрессивных состояний, полиурии, полидипсии.

Физикальное обследование:

Отмечают мышечную слабость, формирование утиной походки. Следует обратить внимание на деформации скелета, костные разрастания в области костей лицевого черепа, крупных суставов, трубчатых костей. При тяжелом повреждении почек и развитии ХПН отмечают вялость, бледность (с серым оттенком) кожных покровов.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (могут быть признаки воспаления при присоединении инфекции мочеполового тракта на фоне мочекаменной болезни)
 - Общий анализ мочи
 - Биохимический анализ крови: исследование содержания общего и/или ионизированного (более информативно) кальция (повышение выше физиологических значений), фосфора (гипофосфатемия $<0,7$ ммоль/л), ЩФ (повышение активности в 1,5–5 раз вследствие активности костного ремоделирования), креатинина, мочевины, мочевой кислоты
 - Исследование содержания ионизированного кальция менее подвергнуто возрастным и половым влияниям, менее зависимо от содержания альбумина в сыворотке крови
 - Исследование содержания кальция и фосфора в моче - в большинстве случаев гипер-, нормокальциурия (>10 ммоль/сут, или 250 мг/сут у женщин и 300 мг/сут у мужчин), гипер-фосфатурия, повышение экскреции цАМФ с мочой. Обычно это сопровождается выявлением оксалатных камней
 - Исследование маркеров костного ремоделирования в крови - содержание остеокальцина и С-термального гомопептида коллагена I типа (СТх) в сыворотке крови (повышение в 1,5–20 раз).
 - Исследование маркеров костного ремоделирования в моче - экскреция оксипролина (повышенная)
 - При признаках инсипидарного синдрома (полиурии, полидипсии, гипоизостенурии) - определение диуреза, исследование мочи по Зимницкому.
- Инструментальные исследования:

- Рентгенологическое исследование различных костей - признаки субпериостальной резорбции (особенно характерны для фаланг пальцев кисти) и акроостеолитиз концевых фаланг, описываемый как «обсосанные пальцы»
- В костях таза, проксимальных отделах различных трубчатых, пяточных костей в тяжелых случаях при длительно существующем гиперпаратиреозе выявляют очаги просветления - кисты (при слиянии - рисунок крупнопузырчатой мыльной пены), деструкцию головки бедренной кости. Отличительная особенность костных поражений при гиперпаратиреозе - выраженные различия в поражении кортикальной и губчатой костной ткани. Выявляют признаки диффузной остеопении и истончение кортикального слоя с расширением костномозгового канала в результате повышения эндостальной резорбции.
- Остеоденситометрия. Необходима денситометрия дистального отдела лучевой кости, так как эта область подвергается патологическому действию ПТГ в первую очередь.
- УЗИ околощитовидных желез информативно в 50–99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера железы.
- УЗИ почек
- Эзофагогастродуоденоскопия - обязательное исследование даже при отсутствии явных клинических проявлений.
- КТ органов шеи с контрастированием - информативность метода высока, но влечет большую радиационную нагрузку, требуется введение контраста. При подозрении на атипичное расположение паратиромы (чаще загрудинное) целесообразна мультиспиральная КТ органов шеи и средостения.
- МРТ околощитовидных желез высокоинформативна, но возникают затруднения при интратиреоидном расположении парааденом, имеет высокую стоимость и длительность исследования.

- Сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином или технетрилом (MIBI) характеризуется наименьшей лучевой нагрузкой и большей чувствительностью.
- Пункционная биопсия выявленного образования под контролем УЗИ.
- Инвазивные методы диагностики образований околощитовидных желез (используют при трудностях топической диагностики, отсутствии визуализации околощитовидных желез в местах типичного расположения) - селективная ангиография, флебография, лимфография, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением концентрации ПТГ.
- Интраоперационные методы - введение красителей, определение плотности удаленной ткани (в случае неудачной ревизии или при рецидиве).

Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Целью дифференциальной диагностики ПГПТ с другими состояниями, сопровождаемыми повышением уровня кальция, является определение причины гиперкальциемии, что позволило бы назначить соответствующее лечение, направленное на ликвидацию первичного заболевания. У некоторых больных угрозой для жизни представляет само повышение сывороточной концентрации кальция, которое требует немедленной коррекции. В этой ситуации необходимо как можно раньше определить причину, лежащую в основе гиперкальциемии, а также начать соответствующее лечение. Первым шагом в дифференциальной диагностике является сбор полного и детального анамнеза, во время которого обращают особое внимание на известные симптомы, связанные с гиперкальциемией. Анамнез должен включать в себя детальную информацию о лекарственной терапии, назначенной врачом или осуществляемой самим обследуемым, а также особенности питания, включая потребление витаминов с пищевыми продуктами или пищевыми добавками. Наиболее частой причиной развития гиперкальциемии является ПГПТ, обуславливающий более 80% случаев повышения уровня кальция крови. Среди госпитализированных пациентов в числе причин гиперкальциемии на

первое место выходят злокачественные новообразования легких и почек, гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы) и составляют 50-60%. Реже повышение уровня кальция отмечается при раке толстого кишечника и предстательной железы. Описаны эктопические новообразования, продуцирующие ПТГ вне ткани ОЦЖ, чаще при раке молочной железы. Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 20%, а с гиперкальциурией – примерно в 40% случаев. Гиперкальциемия может также развиваться вследствие химиотерапии по поводу онкологических заболеваний (20-30%), приводящей к повышению костной резорбции (выраженность эффекта дозозависима). Основные причины гиперкальциемии представлены в табл. 1.

Табл.№1 Заболевания, ассоциированные с развитием гиперкальциемии

I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия	
Заболевание	Комментарии
ПТГТ	Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхненормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЦЖ.
Третичный гиперпаратиреоз	Эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на устранения причин его развития включая успешную трансплантацию почки, и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей

	гиперфункции одной или нескольких ОЦЖ
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH)	Заболевание характеризуется инактивирующими мутациями CaSR в почках и ОЦЖ. Характерно Наличие гиперкальциемии у родственников, особенно у детей, отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкальциемии (анорексии, миопатии, полиурии). В случае FHH в отличие от ПГПТ отмечается гипокальциурия как в суточной, так и в утренней порции мочи, нормальный уровень ПТГ отмечается у 85% пациентов. Пациенты с FHH рассматриваются как лица с наследственным доброкачественным заболеванием, не нуждающиеся в проведении паратиреоидэктомии.
Гиперкальциемия, ассоциированная с приемом препаратов лития	Препараты лития повышают порог чувствительности ОЦЖ к кальцию и как следствие могут приводить к повышению уровня кальция и iПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
Паранеопластическая гиперкальциемия	При онкологических заболеваниях повышение концентрации кальция крови в подавляющем большинстве

случаев связано с разрушением костной ткани. Остеолиз может быть следствием метастатического разрушения кости, стимуляцией остеокластов в зоне костных метастазов опухоли, синтезом и секрецией опухолевыми клетками (некостной локализации) гуморальных факторов, стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Как правило, отмечается сочетание этих патогенетических механизмов. К основным гуморальным факторам, стимулирующим пролиферацию и активность остеокластов, относятся лиганд активатора рецептора ядерного γ фактора- каппа В (RANKL), фактор некроза опухоли- α , фактор некроза опухоли- β , интерлейкины 1β , 6 , металлопротеиназы 1, 2 и 9- го типов, лимфотоксин, ПТГ-подобные пептиды. Паранеопластическая гиперкальциемия сопровождается естественной супрессией уровня ПТГ в крови. Исключение составляет редкая эктопическая секреция ПТГ нейроэндокринными опухолями

Избыточное действие витамина D • Передозировка препаратами витамина D • Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.)	Риск передозировки при уровне 25(OH)D более 100 нг/мл Назначение альфакальцидола**или кальцитриола **в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов. Гиперкальциемия, обусловленная экзогенным приемом лекарственных средств, сопровождаются естественной супрессией уровня ПТГ в крови. Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, и как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ
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, иПТГ и гиперкальциурия).
Надпочечниковая недостаточность	Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Характерны низконормальные уровни иПТГ и кальцитриола.

Почечная недостаточность • Острая почечная недостаточность • Хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью	В полиурическую фазу нарушаются процессы ионной реабсорбции. При хронической почечной недостаточности развивается 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 ИПТГ, «ленивой» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка лекарственными препаратами), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значимо чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом.
Иммобилизация	Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии.
Прием лекарственных препаратов	

• Интоксикация витамином А	Возможный механизм - стимуляция костной резорбции ретиноидами.
• Молочно-щелочной синдром (синдром Барнетта)	В настоящее время встречается редко, характерная триада – гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная недостаточность – при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с регуляторами водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.
• Тиазиды	Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция
• Теофиллин	Препарат снижает поступление ионов кальция через каналы клеточных мембран. Механизм развития гиперкальциемии вероятно связан с бета-адренергической регуляцией.
Гипофосфатазия	Редкое наследственное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы, кодируемой геном ALPL. Гиперкальциемия является причиной плохой прибавки в массе тела, рвоты, склонности к запорам, жажды, полиурии, раннего

		закрытия большого родничка и швов черепа, что приводит к краниостенозу, повышению внутричерепного давления. Гиперкальциурия способствует развитию нефрокальциноза. Летальность при данной форме составляет до 50% к первому году жизни
Метафизарная Янсена	хондродисплазия	Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень иПТГ подавлен.
Врожденная лактазы	недостаточность	Гиперкальциемия обусловлена увеличением всасывания кальция в подвздошной кишке в присутствии негидролизованной лактозы, что приводит к кальцинозу мозгового вещества почек у новорожденных. Гиперкальциемия быстро купируется после введения безлактозной диеты, но нефрокальциноз может сохраниться.

Лечение

Цели:

- Нормализация или снижение содержания кальция и ПТГ в крови.

- Ликвидация и/или предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений гиперпаратиреоза.

Показания к госпитализации:

Необходимость оперативного лечения или компенсации выраженной гиперкальциемии у неоперабельных пациентов.

Медикаментозное лечение:

При мягкой или бессимптомной форме гиперпаратиреоза у пациентов старшего возраста часто применяют консервативную тактику ведения. Пациент находится под наблюдением врача в течение 12–24 мес, результаты ежегодного обследования об активности процесса и необходимости лечения. Бессимптомный первичный гиперпаратиреоз при небольшом размере образования околощитовидной железы требует динамического наблюдения без дополнительных средств лечения.

Медикаментозное лечение назначают:

- при легких костных нарушениях и незначительной гипер- либо нормокальциемии;
- отсутствии ремиссии гиперпаратиреоза после оперативного лечения;
- манифестном гиперпаратиреозе, но при противопоказаниях к оперативному лечению или отказе пациента.

Основная группа препаратов для консервативного лечения гиперпаратиреоза

- бисфосфонаты. Они не снижают концентрацию ПТГ, но предотвращают развитие новых переломов и снижают содержание кальция в крови.

Применяют:

- пролонгированные препараты внутрь: алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз в неделю, ибандроновую кислоту 150 мг 1 раз в месяц;
- препарат для внутривенного введения: памидроновую кислоту однократно внутривенно капельно в дозе 15–90 мг, инфузия 4–6 ч 1 раз в 4–6 нед 2–5 лет.

Кальцитонин - непосредственный антагонист ПТГ, и его применение в ряде случаев позволяет снизить концентрацию кальция в крови до физиологических величин и предотвратить дальнейшее повышение

концентрации ПТГ. Кальцитонин назначают по 200 МЕ в нос ежедневно или в дозе 100 МЕ внутримышечно через день.

При легком течении гиперпаратиреоза у женщин постменопаузального возраста достаточным остеопротективным эффектом может обладать эстроген-гестагенная ЗГТ.

В последнее время появился новый класс препаратов — кальцимитетики (цинакальцет - от 30 до 50 мг/сут), которые существенно подавляют уровень ПТГ у пациентов с первичным и вторичным гиперпаратиреозом за счет увеличения чувствительности кальцийчувствительных рецепторов на клетках околощитовидных желез и приводят к нормализации уровня кальция в крови.

В настоящее время препарат проходит процедуру регистрации в России.

Медикаментозную терапию в случае рака околощитовидных желез проводят при невозможности оперативного лечения, она заключается в организации форсированного диуреза с введением кальцимитетиков и бисфосфонатов для внутривенного введения (памидроновой, золедроновой кислот). Химиотерапия дакарбазином, циклофосфамидом иногда позволяет снижать содержание кальция в крови на 3–13 мес.

Хирургическое лечение:

Паратиреоидэктомия показана при первичном гиперпаратиреозе, который проявляется клинически и при котором с помощью инструментальных методов исследования выявляют признаки поражения органов-мишеней. Существуют хирургическая и нехирургическая паратиреоидэктомия. Нехирургическая заключается в чрескожном введении этанола или кальцитриола под контролем УЗИ. Как первичный вариант хирургического лечения склеротерапия признана малоэффективной, однако при тяжелой сопутствующей патологии (при невозможности хирургического вмешательства) и рецидивирующем гиперпаратиреозе, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений, склерозирующие процедуры можно рассматривать как альтернативу хирургическому вмешательству.

Абсолютные показания к оперативному лечению - наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков (Мировой консенсус, 2002).

- Возраст менее 50 лет.
- Невозможность длительного наблюдения под контролем врача.
- Превышение содержания общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) относительно верхней границы нормы.
- Экскреция кальция с мочой за сутки более 400 мг при обычном рационе.
- Снижение уровня креатинина более чем на 30%.
- Осложнения первичного гиперпаратиреоза, такие как нефрокальциноз, остеопороз не более 2,5 SD по Т-критерию в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной либо лучевой кости или тяжелые психоневрологические нарушения.
- Рак околощитовидных желез.

Послеоперационное ведение пациентов требует в случае развития гипокальциемии восполнения недостатка кальция за счет введения его препаратов и препаратов витамина D и его активных метаболитов: кальций — 1,5–3,0 г, дигидротахистерол — 5–20 капель 2–3 раза в день, альфакальцидол — 1–3 мкг/сут.

При выраженной гипокальциемии: кальция глюконат — 80 мл на 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно ежедневно. Целесообразен контроль содержания кальция в крови первую неделю после операции ежедневно.

Дальнейшее ведение

Пациентам с легким течением заболевания на фоне приема бисфосфонатов показаны определение содержания кальция в крови 1 раз в 3 мес, ПТГ — 1 раз в 6 мес и остеоденситометрия 1 раз в 12 мес.

После оперативного лечения (выписки из стационара) показаны контроль содержания кальция в крови в течение первого месяца 1 раз в неделю, затем в течение полугода 1 раз в месяц, затем в течение полугода 1 раз в 2 мес; контроль содержания креатинина, фосфора, ЩФ в крови в течение первых 3

мес 1 раз в месяц, затем в течение года 1 раз в 3 мес; определение концентрации ПТГ 1 раз в 6 мес, остеоденситометрия, УЗИ околощитовидных желез и почек — 1 раз в 6–12 мес. Динамическое наблюдение пациентов с манифестным гипер-паратиреозом на фоне медикаментозного лечения предполагает контроль содержания кальция, креатинина, фосфора, ЩФ в крови 1 раз в 3–6 мес, ПТГ — 1 раз в 6 мес, остеоденситометрию (лучевой кости, бедра, позвонков), УЗИ околощитовидных желез и почек — 1 раз в 12 мес.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 432с: ил.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2021. – 1112 с.
3. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу. 2020 г.– URL: <https://www.endocrincentr.ru>

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии ПО,
Осетровой Натальи Борисовны
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности «Эндокринология»
Гаманюк Полины Александровны
(ФИО ординатора)

Тема реферата: «Первичный гиперпаратиреоз»

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5

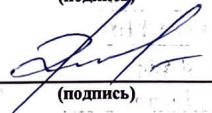
Дата: «23» январь 2023 год

Подпись рецензента


(подпись)

Осетрова Наталья Борисовна
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Гаманюк Полина Александровна
(ФИО ординатора)