



Бруцкая-Стемпковская Е.В.✉, Шепелькевич А.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Первичный гиперпаратиреоз: методология скрининга и тактика клинико-лабораторного исследования пациентов групп риска

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бруцкая-Стемпковская Е.В. – исполнитель исследования, автор рукописи; Шепелькевич А.П. – концепция, редакция рукописи.

Подана: 12.02.2024

Принята: 15.04.2024

Контакты: lenabs@tut.by

Резюме

В последние годы частота встречаемости (ЧВ) первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) во многих странах значительно увеличилась за счет внедрения скрининга гиперкальциемии. В Республике Беларусь ЧВ гиперкальциемии составила 2,6 на 100 человек, что свидетельствует о недостаточной экономической целесообразности внедрения популяционного скрининга гиперкальциемии. По результатам проведенного сплошного исследования кальциемии выявлено достоверное увеличение ЧВ гиперкальциемии в группе женщин в менопаузе в возрасте 51–70 лет (5,3 случая на 100 человек, $p=0,002$) и в группе пациентов с наличием ПГПТ-ассоциированных заболеваний (ЖКБ, МКБ, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, переломы в анамнезе, компоненты синдромов МЭН – 6,5 случая на 100 человек, $p<0,001$). Полученные данные позволили определить группы риска гиперкальциемии и ПГПТ, обосновать необходимость внедрения скрининга в этих группах пациентов. В статье описан обновленный пошаговый алгоритм лабораторной диагностики и дифференциальной диагностики ПГПТ.

Ключевые слова: гиперкальциемия, паратгормон, первичный гиперпаратиреоз, диагностика первичного гиперпаратиреоза, скрининг



Brutskaya-Stempkovskaya E.✉, Shepelkevich A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Primary Hyperparathyroidism: Screening Methodology and Clinical Laboratory Testing Tactics in Risk Group Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Brutskaya-Stempkovskaya E. – study performing, manuscript drafting; Shepelkevich A. – study concept, manuscript editing.

Submitted: 12.02.2024

Accepted: 15.04.2024

Contacts: lenabs@tut.by

Abstract

Recently, the prevalence of hyperparathyroidism (PHPT) in many countries has increased due to hypercalcemia screening. The prevalence of hypercalcemia in Belarus is 2.6% and indicates insufficient economic feasibility of introducing the population hypercalcemia screening. According to our results, the hypercalcemia prevalence is significantly increased in menopausal women aged 51–70 years (5.3%, $p=0.002$) and in patients with PHPT-associated diseases (cholelithiasis, nephrolithiasis, stomach peptic ulcer, duodenal ulcer, fractures history, and MEN syndromes components (6.5%), $p<0.001$). The data obtained allowed to determine the risk groups for hypercalcemia and PHPT and to substantiate the necessity of implementing hypercalcemia screening in these groups of patients. An updated step-by-step algorithm for PHPT laboratory diagnosis and differential diagnosis is presented.

Keywords: hypercalcemia, parathyroid hormone, primary hyperparathyroidism, diagnosis of primary hyperparathyroidism, screening

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными паращитовидными железами (ПЩЖ) и проявляющийся синдромом гиперкальциемии и полиорганными нарушениями различной степени выраженности.

Спорадические формы ПГПТ встречаются в 90% случаев заболевания, обусловлены гиперплазией, аденомой или раком ПЩЖ. До 10% случаев ПГПТ развивается на основе имеющихся генетических мутаций (патология кальций-чувствительного рецептора, синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) первого типа, 2А и 2Б типов). Частота встречаемости (ЧВ) наследственных форм выше у лиц молодого возраста [1–4].

Медицинская и социальная значимость ПГПТ определяется развитием мультисистемных осложнений, которые обуславливают потерю трудоспособности, рост инвалидности и смертности [1, 4–6].

За последние десятилетия научный и практический интерес к проблеме ПГПТ значительно увеличился. Опубликованы результаты работы четырех международных рабочих групп по изучению ПГПТ, в 2018 году стартовала новая программа Европейского общества эндокринологов PARAT, направленная на изучение заболеваний ПЩЖ, в том числе ПГПТ [7–9].

По результатам полученных данных сведения о ЧВ заболевания, его патогенезе, клинических проявлениях и дифференциальной диагностике претерпели изменения, что требует оптимизации подходов к диагностике и лечению [7–9].

В Республике Беларусь в 2018 году был разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм диагностики ПГПТ, основанный на скрининге гиперкальциемии в группах риска [4].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПГПТ

Эпидемиология ПГПТ в разных странах характеризуется значительной вариативностью в зависимости от особенностей национальной стратегии в диагностике ПГПТ и внедрения скрининга гиперкальциемии. За последнее столетие ЧВ ПГПТ в США и странах Западной Европы значительно увеличилась с 0,007% до 0,2–1% в общей популяции, у женщин в менопаузе – до 2% [2, 7, 9]. В Республике Беларусь, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в г. Минске в 2015 году, ЧВ ПГПТ в общей популяции составила 1,2%, у женщин в возрасте 51–70 лет – 3,4% [6, 9–11]. В то же время, по данным официальной статистики, общая зарегистрированная заболеваемость ПГПТ в 2014 году составила 0,00155 на 100 человек [6], что свидетельствует о недостаточном внимании к проблеме ПГПТ и большом количестве невыявленных пациентов.

Структура ПГПТ в последние десятилетия также значительно трансформировалась: от первоначально классического симптомокомплекса паратиреоидной остеодистрофии до преобладания мягких форм заболевания (75–85%) в странах с внедренным скринингом гиперкальциемии [2, 4, 7]. В странах, где отсутствуют национальные программы по скринингу, в том числе в Республике Беларусь, до настоящего времени в общей структуре ПГПТ преобладают манифестные формы [2, 4, 7, 9], сопровождающиеся множественными осложнениями.

■ КЛАССИФИКАЦИЯ ПГПТ

По степени выраженности клинических проявлений выделяют мягкие и манифестные формы ПГПТ (рис. 1).

Наиболее распространенным является гиперкальциемический вариант ПГПТ с тенденцией к росту мягких форм заболевания.

Основной проблемой лечения и наблюдения за пациентами с мягкими формами ПГПТ является отсутствие значимых предикторов прогрессирования заболевания, что требует длительного их мониторингирования для своевременного проведения хирургического лечения.

Причины нормокальциемического ПГПТ:

- 1) дефицит витамина D (содержание витамина D общего в сыворотке крови менее 20 нг/мл (мкг/л)) [9, 12];
- 2) хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ);

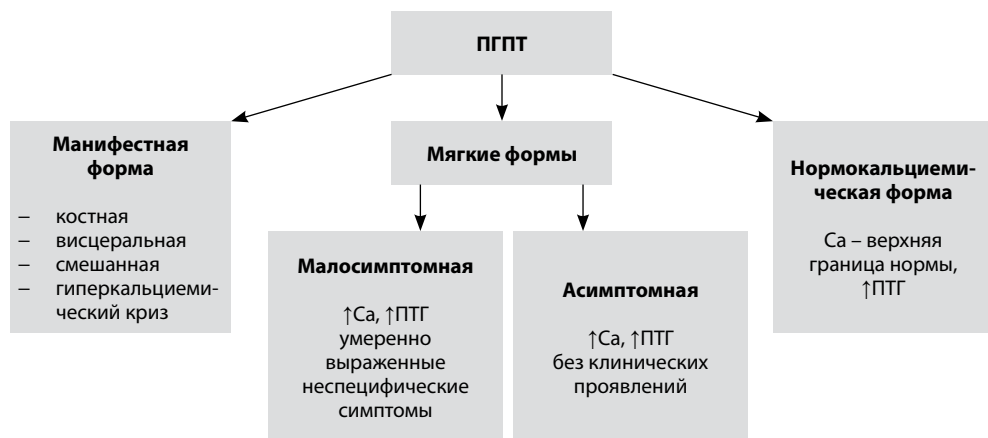


Рис. 1. Клинические формы ПГПТ

Fig. 1. Clinical forms of PTHrP

- 3) нарушение всасывания кальция в кишечнике, синдром мальабсорбции;
- 4) рак ПЩЖ;
- 5) начальная стадия ПГПТ.

В настоящее время наметилась тенденция к гипердиагностике нормокальциемического варианта ПГПТ, что связано с наличием сложностей в понимании и проведении дифференциальной диагностики этой клинической формы заболевания [7, 8].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПГПТ

В основе клинических проявлений заболевания лежат синдромы гиперкальциемии и гипофосфатемии, индуцированные хронически повышенным содержанием ПТГ в крови.

Синдром гиперкальциемии проявляется поражением костной ткани, почек, желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем, снижением массы тела и образованием кальцинатов в тканях и органах [10, 13–15].

Синдром гипофосфатемии характеризуется развитием миопатий, парестезий, судорог, полиурии, гиповолемии, жажды, ускорением разрушения форменных элементов крови [6].

Клинические проявления и осложнения ПГПТ зависят от скорости развития заболевания, возраста пациентов, а также от уровня гиперкальциемии.

Повышенный уровень кальция сыворотки является независимым предиктором, ассоциированным с увеличением смертности в общей популяции [6, 10, 11, 15], в связи с чем в ряде стран исследование кальциемии включено в протокол стандартного биохимического исследования крови.

■ ДИАГНОСТИКА ПГПТ

Диагностика ПГПТ основана на выявлении гиперкальциемии, которая является диагностическим лабораторным маркером заболевания [7, 10], как при наличии

клинических симптомов, так и в случае мягких форм ПГПТ, и сопровождается повышенным или высоконормальным содержанием ПТГ в сыворотке крови.

Раннее выявление гиперкальциемии целесообразно как для ранней диагностики ПГПТ, так и для своевременного выявления злокачественных опухолей и костных метастазов, лейкозов, миеломной болезни, лимфом, лимфогранулематоза, вторичного гиперпаратиреоза, синдромов множественных эндокринных неоплазий, саркоидоза [10, 16].

ЧВ гиперкальциемии в разных популяциях варьирует от 0,17 до 3,9 случая на 100 человек в зависимости от расовых, половых, популяционных особенностей, а также от используемого алгоритма диагностики и внедрения скрининга гиперкальциемии [2, 10, 11, 14, 15]. До 90% всех случаев гиперкальциемии приходится на ПГПТ, обусловленный злокачественными новообразованиями [15].

Для оценки целесообразности внедрения популяционного скрининга гиперкальциемии в Республике Беларусь было проведено сплошное исследование кальциемии у взрослого населения г. Минска с участием 1207 человек в возрасте от 18 до 96 лет (892 женщины и 315 мужчин, средний возраст $53,9 \pm 17,25$ года). Биохимическое исследование сыворотки крови при проведении сплошного исследования кальциемии осуществлялось на базе клиничко-диагностической лаборатории УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» с использованием многоканального биохимического автоматического анализатора AU-400 производства Olympus (Япония, 2008). Исследование содержания общего кальция выполнялось арсенальным методом с применением реагентов производства Beckman-Coulter (США).

По результатам исследования частота встречаемости гиперкальциемии составила 2,6 случая на 100 человек [6, 10, 13], в связи с чем внедрение популяционного скрининга гиперкальциемии у взрослого населения страны признано экономически нецелесообразным.

В то же время было установлено, что ЧВ гиперкальциемии у женщин в менопаузе в возрастной группе 51–70 лет достоверно увеличивается и составляет 5,3 случая на 100 человек ($\chi^2=9,61$; $p=0,002$), частота встречаемости ПГПТ у женщин в возрастной группе 51–70 лет составила $3,4 \pm 0,94$ на 100 человек, что достоверно выше, чем в общей популяции – $1,2 \pm 0,32$ случая на 100 обследованных ($\chi^2=8,05$; $p=0,005$). Внедрение скрининга гиперкальциемии у женщин данной возрастной группы целесообразно для раннего выявления ПГПТ и других ассоциированных заболеваний.

При анализе гиперкальциемии у пациентов с наличием хотя бы одного заболевания, ассоциированного с ПГПТ (ЖКБ, МКБ, язвенная болезнь желудка и (или) 12-перстной кишки, низкотравматические переломы, компоненты синдромов МЭН), ЧВ гиперкальциемии составила 6,5 случая на 100 человек, что достоверно выше, чем в общей популяции ($\chi^2=17,51$; $p<0,001$) [6].

Полученные результаты позволили сформировать группы риска с достоверно повышенной ЧВ гиперкальциемии и ПГПТ ($p<0,001$) по сравнению с аналогичными результатами в общей популяции населения, что оказывается весьма важным для проведения экономически обоснованного скрининга, и разработать алгоритм диагностики ПГПТ, который включает 4 этапа (рис. 2) [4, 5].

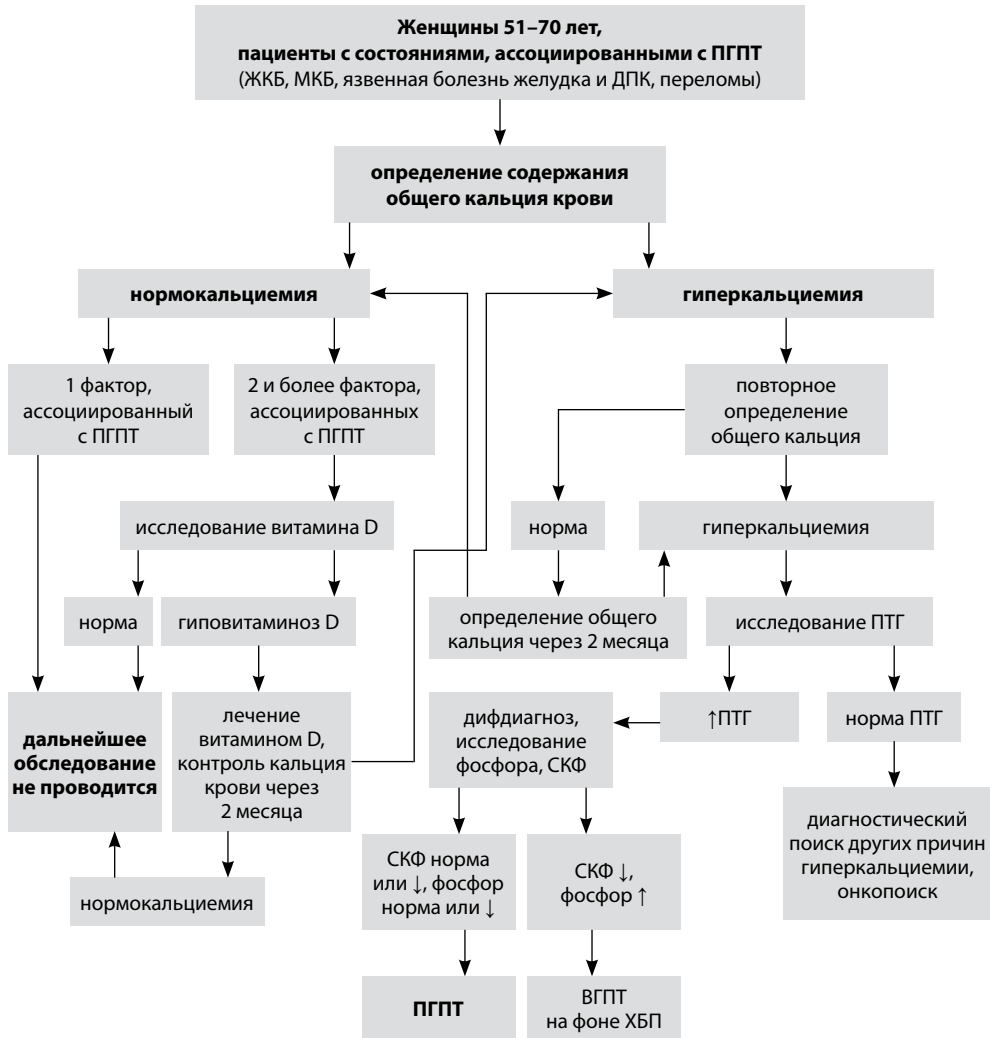


Рис. 2. Алгоритм диагностики ПГПТ
Fig. 2. Algorithm for PHPT diagnostics

I этап – оценка наличия факторов риска ПГПТ

В группу повышенного риска ПГПТ вошли женщины в менопаузе в возрастной группе 51–70 лет, а также пациенты любого пола и возраста, имеющие в анамнезе ПГПТ-ассоциированные состояния:

- ЖКБ;
- МКБ;
- язвенная болезнь желудка и (или) 12-перстной кишки;
- низкотравматические переломы;
- заболевания, являющиеся компонентами синдромов МЭН.

При наличии одного и более из указанных факторов пациент относится к группе риска развития ПГПТ и подлежит обследованию врачами всех специальностей в соответствии с разработанным алгоритмом.

II этап – скрининг кальциемии в группах риска

Всем пациентам группы риска развития ПГПТ проводится исследование кальциемии.

Для осуществления рутинного популяционного скринингового исследования применяется определение общего кальция в сыворотке крови [2, 7, 15, 16] фотометрическим методом. Простота его проведения, невысокая себестоимость и возможность использования при комплексных биохимических исследованиях крови с помощью современной полуавтоматической и полностью автоматизированной аппаратуры послужили обоснованием его выбора для использования в амбулаторных условиях. При этом было учтено, что кальций стабилен в сыворотке крови в течение 24 часов при комнатной температуре (18–25 °C), что снижает требования к транспортировке и техническому оснащению лаборатории [13–17], что облегчает использование в амбулаторной практике.

В то же время следует учитывать, что наибольшей физиологической активностью в сыворотке крови обладает ионизированный кальций. Фракция ионизированного кальция в крови наиболее стабильна, его доля в составе общего кальция может изменяться при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями в содержании белковых фракций или pH крови. Однако такие пациенты, как правило, находятся в тяжелом соматическом состоянии и в амбулаторной практике встречаются редко. В таких особых случаях рекомендуется оценивать ионизированный кальций [10, 14–16].

Ионизированный кальций определяется на основе ионселективных технологий посредством специальных кальциевых электродов [16], что требует отдельного забора крови и наличия специального анализатора. Эта технология исследований обладает относительно высокой стоимостью и используется преимущественно в лабораториях, обеспечивающих деятельность отделений интенсивной терапии и реанимации.

Ионизированный кальций, определенный расчетным методом по уровню альбумина, не всегда соответствует истинному его содержанию в крови и соответствует термину «кальций, скорректированный по альбумину».

Таким образом, в амбулаторных условиях для скрининга гиперкальциемии целесообразно определение общего кальция в сыворотке крови. Для повышения достоверности полученных результатов необходимо соблюдать требования к преаналитическому этапу исследования: отменить по возможности лекарственные средства, влияющие на уровень кальциемии, исключить длительное наложение жгута на область предплечья при взятии крови на исследование, похлопывание по руке с целью улучшения визуализации вен.

При анализе полученных результатов следует исключать транзиторную физиологическую гиперкальциемию у взрослых после приема пищи, физиологическую гиперкальциемию у новорожденных после 4 суток жизни, терапию лекарственными средствами, влияющими на уровень кальциемии.

Важно иметь в виду, что лекарственными средствами, способствующими повышению уровня кальциемии, являются тиазидные диуретики, антациды, андрогены,



соли кальция, витамины D и A, прогестерон, этакриновая кислота, соли лития, теофиллин, а лекарственными средствами, способствующими снижению уровня кальциемии (маскирующими гиперкальциемию), – петлевые диуретики, бисфосфонаты, аминогликозиды, барбитураты, карбамазепин, соли магния, деносумаб, цинакальцет [16].

При отсутствии повышенных и верхненормальных значений содержания кальция в сыворотке крови в ходе проведения первичного исследования пациентов с наличием только одного ПГПТ-ассоциированного фактора или женщин в менопаузе в возрастной группе 51–70 лет без ПГПТ-ассоциированных факторов дальнейшее обследование не проводится.

Повторное определение кальциемии. При впервые выявленной гиперкальциемии и при регистрации верхненормальных значений содержания кальция в сыворотке крови проводится повторное определение общего кальция одновременно с определением альбумина сыворотки крови для расчета содержания кальция, скорректированного по альбумину (для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов), по формуле [4, 6]:

$$\text{Корректированный Ca} = \text{общ Ca (ммоль/л)} + 0,02 (40 - \text{альбумин [г/л]}).$$

При наличии изменений содержания плазменных белков (альбумин крови менее 40 г/л или более 45 г/л) корректировка уровня общего кальция крови по альбумину должна проводиться обязательно. Таким пациентам целесообразно проводить определение ионизированного кальция прямым методом.

При повторном выявлении гиперкальциемии необходимо оценить содержание ПТГ в плазме или сыворотке крови (III этап).

При выявлении гиперкальциемии в ходе первичного исследования и отсутствии в повторном исследовании следует исключить факторы, влияющие на содержание кальция в крови. Контроль кальциемии проводится через 2 месяца.

При наличии 2 и более ПГПТ-ассоциированных факторов в сочетании с нормальным уровнем кальция общего и (или) ионизированного необходимо определить содержание витамина D для исключения нормокальциемической формы ПГПТ на фоне его дефицита [4, 8, 12, 18].

При отсутствии дефицита витамина D (витамин D общий более 20 нг/мл (мкг/л)) у пациента с наличием 2 и более ПГПТ-ассоциированных факторов в сочетании с двукратным нормальным уровнем кальция общего и/или ионизированного кальция дальнейшее исследование не проводится.

При выявлении дефицита витамина D проводится лечение назначением витамина D в дозе 2000 МЕ в сутки с последующей титрацией дозы до достижения содержания витамина D общего в сыворотке крови более 30 нг/мл (мкг/л) с повторным определением кальция общего через 1–2 месяца.

Контроль содержания общего кальция через 1 месяц на фоне лечения лекарственными средствами витамина D необходимо проводить пациентам с изначально тяжелым дефицитом витамина D (менее 10 нг/мл (мкг/л)) с нарушением функции почек и пациентам, получающим сопутствующее лечение тиазидными диуретиками, во избежание развития тяжелой гиперкальциемии.

При изначально тяжелом дефиците витамина D (менее 10 нг/мл (мкг/л)) на фоне снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и отсутствии эффекта при лечении нативными

формами витамина D более двух месяцев для ускорения достижения целевого содержания витамина D может использоваться кальцитриол в дозе 0,25 мкг/сут с контролем кальция общего через 2–4 недели.

При выявлении гиперкальциемии на фоне адекватной терапии препаратами витамина D выполняется исследование ПТГ (III этап).

При выявлении нормокальциемии на фоне ликвидации дефицита витамина D дальнейшее обследование не проводится.

При наличии 2 и более ПГПТ-ассоциированных факторов в сочетании с верхненормальными или сомнительными уровнями общего и (или) ионизированного кальция целесообразно проводить исследование ПТГ (III этап) для исключения нормокальциемического ПГПТ, не связанного с дефицитом витамина D.

Критерии степени тяжести гиперкальциемии, оцениваемые по уровню кальция общего или скорректированного по альбумину:

- легкая – до 3,0 ммоль/л;
- умеренная – 3,0–3,5 ммоль/л;
- тяжелая – более 3,5 ммоль/л.

Критерии степени тяжести гиперкальциемии, оцениваемые по уровню кальция ионизированного:

- легкая – до 2,0 ммоль/л;
- умеренная – 2,0–2,5 ммоль/л;
- тяжелая – более 2,5 ммоль/л.

III этап – определение содержания ПТГ

При подтвержденной гиперкальциемии проводится определение ПТГ в плазме или сыворотке крови.

Особенности преаналитического этапа. Молекула ПТГ является нестойким соединением, при хранении образца при комнатной температуре содержание гормона в исследуемом образце значительно снижается, что является причиной диагностических ошибок, в связи с чем незамороженная сыворотка должна быть доставлена в лабораторию и исследована только в день взятия биологического материала. При отсутствии такой возможности необходимо быстрое замораживание материала при –20 °С для исключения распада ПТГ в пробе.

Транспортировка биологического материала в лабораторию исследования обеспечивается в термоконтейнерах с соблюдением температурных условий хранения: +2 – +8 °С в случае доставки в день получения биоматериала или при –20 °С в случае доставки замороженной сыворотки или плазмы. Нагревание или оттаивание биологического материала не допускается.

Для обеспечения достоверности результатов исследования ПТГ (исключения влияния временного и температурных факторов на результаты исследования) целесообразно проводить взятие крови в медицинском учреждении, осуществляющем исследование ПТГ.

Интерпретация результатов исследования ПТГ. Выявление повышенного уровня ПТГ одновременно с увеличением концентрации общего и/или ионизированного кальция сыворотки является достоверным лабораторным критерием для подтверждения диагноза ПГПТ.



Выявление верхненормального уровня ПТГ (на верхней границе референтного интервала, но не выходящего за его пределы) при наличии гиперкальциемии также может подтверждать наличие ПГПТ.

IV этап – дифференциальная диагностика

Проведение диагностического поиска только на основании данных биохимического и гормонального исследования не позволяет в 100% случаев оценить причину возникновения гиперкальциемии и гиперпаратиреоза.

Проведение паратиреоидэктомии в условиях неполного дифференциально-диагностического поиска приводит к рецидивам патологического процесса, разочарованию пациентов и отказу от дальнейшего обследования и лечения.

Для подтверждения первичного поражения ПЩЖ с целью исключения других нозологических форм, сопровождающихся увеличением ПТГ и гиперкальциемией, проводится определение СКФ, неорганического фосфата крови, витамина D сыворотки крови и оценка экскреции кальция с мочой.

При подозрении на малосимптомный ПГПТ при удовлетворительной функции почек (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) для дифференциальной диагностики рекомендуется оценка экскреции кальция с мочой (определение суточной экскреции кальция с мочой или содержания кальция и креатинина в суточной моче с расчетом соотношения «кальций/креатинин»). Выявление резко сниженной почечной экскреции кальция (суточная экскреция кальция с мочой <5 ммоль/24 ч, <100 мг/24 ч или изменение соотношения «кальций/креатинин» $<0,01$) на фоне гиперкальциемии в сочетании с повышенным или «высоконормальным» уровнем ПТГ является диагностическим критерием семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ).

СГГ – это генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное дефектом кальций-чувствительных рецепторов в ПЩЖ и в почках, которые воспринимают нормальный уровень кальциемии как пониженный. В результате секретируется избыток ПТГ, почки усиленно реабсорбируют кальций, что приводит к выраженному снижению соотношения «кальций/креатинин».

При ПГПТ клиренс кальция по креатинину оказывается обычно выше 0,02, но снижение соотношения «кальций/креатинин» может наблюдаться и при ПГПТ у пациентов, ограничивающих потребление кальция.

При снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² диагностическая ценность определения соотношения клиренс кальция / клиренс креатинина снижается.

При СГГ гиперкальциемия развивается в молодом возрасте, для СГГ не характерны: МКБ, ЖКБ, язва желудка и 12-перстной кишки, остеопороз; типично наличие семейного анамнеза заболевания. В сомнительных случаях рекомендуется генетическое тестирование самой распространенной формы СГГ – мутации гена CASR (встречается у 65% пациентов с СГГ). При этом у 35% пациентов с СГГ не выявляются CASR-мутации.

Во всех сомнительных случаях дифференциальной диагностики СГГ/ПГПТ оптимальной тактикой является динамическое наблюдение с оценкой экскреции кальция с мочой. При выявлении у пациента с подозрением на СГГ эпизодов нормальной экскреции кальция с мочой диагноз СГГ должен быть исключен. Предварительные диагностические сведения можно получить при обследовании родственников

пациента: выявление семейных случаев снижения экскреции кальция с мочой в сочетании с гиперкальциемией свидетельствует в пользу СГГ. Для СГГ характерно доброкачественное течение гиперкальциемии, при необходимости проводится консервативное лечение.

Недостаточное внимание к дифференциальной диагностике ПГПТ/СГГ приводит к ложной диагностике ПГПТ. Ошибочное проведение паратиреоидэктомии пациентам с СГГ ведет к послеоперационному рецидиву гиперкальциемии.

Существенные сложности возникают при диагностике случаев первично-множественного поражения ПЩЖ, которое не имеет специфических клинических и морфологических признаков и является одной из причин рецидива заболевания после паратиреоидэктомии. Первично-множественное поражение ПЩЖ при ПГПТ чаще встречается при гиперплазии ПЩЖ (до 80% случаев), что может являться поводом для увеличения периода наблюдения за пациентами с мягкими формами заболевания перед проведением паратиреоидэктомии.

Во всех случаях выявления ПГПТ у лиц молодого возраста (менее 45 лет) целесообразно исключать наследственные формы заболевания. В рамках наследственных синдромов ПГПТ регистрируется при МЭН-1 (до 90% случаев), МЭН-2а (50%), МЭН-2б (менее 5%) [3, 4].

ПГПТ часто является первым проявлением МЭН-1 и развивается до присоединения других компонентов синдрома, что определяет высокую значимость своевременной диагностики МЭН-1-ассоциированного ПГПТ. Для МЭН-1-ассоциированного ПГПТ характерны:

- более молодой возраст манифестации;
- множественный характер поражения ПЩЖ с возможным метахронным развитием образований;
- мягкое течение ПГПТ (низкие уровни интактного ПТГ и кальция крови);
- гиперплазия ПЩЖ;
- рецидивы ПГПТ после паратиреоидэктомии;
- отягощенный семейный анамнез.

Несмотря на имеющиеся клинические критерии постановки диагноза синдрома МЭН-1, самым надежным вариантом диагностики в настоящее время остается генетическое исследование [3].

Дифференциальная диагностика нормокальциемического ПГПТ проводится с вторичным гиперпаратиреозом, для которого характерны снижение СКФ, увеличение содержания неорганического фосфата крови, дефицит витамина D, признаки нарушения всасывания. Следует помнить, что во всех случаях, кроме начального периода ПГПТ и рака ПЩЖ, нормокальциемический ПГПТ характеризуется наличием клинических симптомов ПГПТ и является диагнозом исключения.

Дифференциальная диагностика ПГПТ, обусловленного раком ПЩЖ, должна проводиться всем пациентам с умеренной и тяжелой гиперкальциемией (кальций общий >3 ммоль/л, кальций ионизированный $>1,6$ ммоль/л), увеличением линейных размеров ПЩЖ >3 см, симптомами объемного образования шеи, а также в случаях нормокальциемического ПГПТ, не имеющего других обоснованных причин [7].

При постановке клинического диагноза учитывают: нозологию, форму с учетом степени выраженности клинических проявлений. При подтверждении диагноза ПГПТ для определения тактики лечения пациент направляется к врачу-эндокринологу [6].



Дополнительные диагностические исследования направлены на выявление осложнений ПГПТ и включают следующие: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, двойная рентгеновская абсорбциометрия дистального отдела предплечья недоминантной руки, поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра; LVA (VFA) – по показаниям, фиброгастродуоденоскопия по показаниям, расчет СКФ, исследование гликемии, липидного статуса, витамина D, состояния сердечно-сосудистой системы, генетические исследования по показаниям, анализ семейного анамнеза [1, 8].

Проведение топической диагностики ПГПТ целесообразно при планировании паратиреоидэктомии. Алгоритм топической диагностики ПГПТ предусматривает в качестве метода первого выбора УЗИ органов шеи. При невозможности верификации патологически измененных ПЩЖ с помощью УЗИ показано применение других методов визуализации: скинтиграфии с ⁹⁹Tc-MIBI, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием, 4D-компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии [1, 8].

Рутинное использование тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии ПЩЖ не включено в алгоритм обследования пациентов с ПГПТ, поскольку не имеет высокой диагностической значимости.

Дифференциальная диагностика гиперкальциемии, не сопровождающейся увеличением ПТГ. При выявлении нормальной или сниженной концентрации ПТГ проводят диагностический поиск по выявлению других причин гиперкальциемии (паранеопластическая гиперкальциемия, миеломная болезнь, гранулематозы, молочно-щелочной синдром, болезнь Педжета, хроническая надпочечниковая недостаточность, метафизарная хондродисплазия Янсена) [4].

При выявлении других причин гиперкальциемии пациент направляется к профильному врачу-специалисту.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективной стратегией предупреждения формирования и прогрессирования осложнений ПГПТ являются его своевременная диагностика и лечение. Основой ранней диагностики ПГПТ является скрининг кальциемии у пациентов из групп риска (наличие одного и более ПГПТ-ассоциированных факторов, женщины в возрасте 51–70 лет). Разработанный пошаговый четырехэтапный алгоритм диагностики ПГПТ включает сбор анамнеза и обследование пациента с целью выявления ПГПТ-ассоциированных состояний и включения его в группу риска, двукратное исследование кальциемии у пациентов из групп риска, исследование ПТГ и дифференциально-диагностический поиск, что позволяет улучшить диагностику заболевания и оптимизировать себестоимость обследования.

Особое значение имеют соблюдение требований к преаналитическому этапу лабораторных исследований и тщательный анализ полученных результатов с учетом анамнестических данных, что позволяет избежать системных диагностических ошибок при оценке содержания кальция и ПТГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with endocrine diseases of the pituitary gland, adrenal glands, gonads (adult population)". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 21.06.2021 № 85. (in Russian)
2. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The J. of Clinical Endocrinology a. Metabolism*. 2013;98(3):1122–1129.
3. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Miliutina A.P., Salimkhanov R.Kh., Aboishava L.A., Bibik E.E., Gorbacheva A.M., Elfimova A.R., Kovaleva E.V., Popov S.V., Melnichenko G.A. Predicting the presence of MEN1 gene mutation based on the clinical phenotype of patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of endocrinology*. 2023;69(5):4–15. (in Russian)
4. Shepelkevich A.P., Mokhort T.V., Belyaev S.A., Karlovich N.V., Brutsкая-Stempkovskaya E.V. Algorithm for diagnosing primary hyperparathyroidism: instructions for use No. 109-10-2018: approved by the Ministry of Health of the Republic Belarus 30.11.2018. Minsk, 2018; 13 p. (in Russian)
5. Tran T. Persistence of excess mortality following individual non-hip fractures: a relative survival analysis. *The J. of Clinical Endocrinology a. Metabolism*. 2018;103(9):3205–3214.
6. Brutsкая-Stempkovskaya E.V. Characteristics of bone manifestations of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women, rationale for early diagnosis of the disease (PhD Thesis). Minsk, BSMU, 2019. (in Russian)
7. Bilezikian J.P. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168–178.
8. Bollerslev J. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders: Consensus Statement from the first European Society of Endocrinology Workshop (PARAT). *European Journal of Endocrinology*. 2019;181:1–19.
9. Press D.M. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232–1238.
10. Brutsкая-Stempkovskaya E.V., Shepelkevich A.P., Kostin G.M., Chertko E.N. Prevalence of hypercalcemia in adult population of Minsk-city. *Lechdelo*. 2017;2:35–40. (in Russian)
11. Shepelkevich A.P., Brutsкая-Stempkovskaya E.V., Kostin G.M., Losik M.V., Chertko E.N. Prevalence of hypercalcemia in adult population of Minsk: clinical outcomes. The results of the continuous study. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. 2018;7(3):321–332. (in Russian)
12. Battista C. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine*. 2017;55(1):266–272.
13. Instruction Calcium Arsenazo Reagent Set. Beckman-Coulter. USA. 2015:1–2.
14. Gastanaga V. Prevalence of hypercalcemia of malignancy in the United States. Projection methods using oncology electronic health records. *Europ. J. of Cancer*. 2013;49:302–303.
15. Minisola S. The diagnosis and management of hypercalcaemia [Electronic resource]. *The BMJ*. 2015;350. Available at: <http://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h2723.full.pdf>. (accessed 23.04.2019).
16. Kamyshnikov V.S. (ed.) *Methods of clinical laboratory research*. 5th ed. M.: MEDpress-inform. 2011; 751 p. (in Russian)
17. On approval of the Instructions on the procedure for organizing the preanalytical stage of laboratory tests [Electronic resource]: order of the Ministry of Health of the Republic. Belarus, 10 Nov. 2015, No. 1123. ConsultantPlus. Belarus. LLC "YurSpectr", National. information center Rep. Belarus. Minsk, 2019. (in Russian)
18. Viccica G. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017;55(1):256–265.