

Первичный гиперпаратиреоз



- **Гиперпаратиреоз** - эндокринное заболевание, в основе которой лежит избыточная продукция паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ).
- **Первичный гиперпаратиреоз** - эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ.
- **Вторичный гиперпаратиреоз** - увеличение функциональной активности и размеров ОЩЖ при длительно сниженном уровне кальция (гипокальциемия) и повышенном уровне фосфора (гиперфосфатемия) в крови.
- **Третичный гиперпаратиреоз** - развитие аденомы ОЩЖ и увеличение выработки ПТГ в условиях длительного существования вторичного гиперпаратиреоза.

Страны Западной Европы и Северной Америки

- Распространенность в популяции 1% (третье место среди эндокринных заболеваний)
- Заболевание может развиваться в любом возрасте (но чаще старше 55 лет (2%))
- Соотношение мужчин и женщин - 1:3
- Ежегодная заболеваемость - 0,4 – 18,8 случаев на 10000 чел.
(в зависимости от качества диспансерного обслуживания)
- тенденция в Европе, США: увеличение доли мягких форм

Российская Федерация

- Распространенность в Москве - 0,003% (по базе данных ФГБУ по МЭНЦ МЗ РФ)
- Заболеваемость 6,8 человек на 1 млн. чел (что не соответствует частоте гиперкальциемии - более 3% обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения)
- В России манифестные: мягкие = 2:1 (пилотный проект ЭНЦ)

Этиология и патогенез первичного гиперпаратиреоза

- Солитарная аденома околощитовидной железы - 80-85% случаев
- Гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ - 10-15 %
- Рак ОЩЖ- 1-5%



- 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы

Паратиреоидный гормон (ПТГ)

1909 г. - впервые показано, что введение солей кальция предотвращает тетанию, развивающуюся после паратиреоидэктомии (McCallum и Voegtlin)

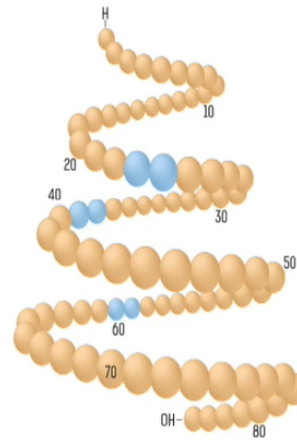
1960-е – выделение стабильной очищенной фракции ПТГ (Aurbach)

1970-е – определение точной аминокислотной последовательности (Nial)

ПТГ:

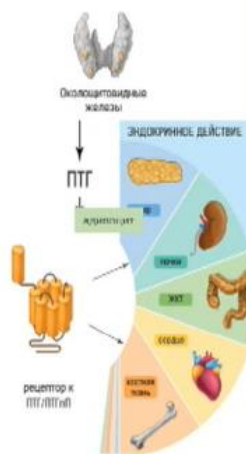
- полипептид из **84** аминокислотных остатков
- 1-34 аминокислоты=(N)-концевая часть белка - биологическая активность

Urena P, et al. Endocrinology. 1993;133:617-623



Схематичное изображение структуры ПТГ

Основные эффекты ПТГ



Urena P, et al. Endocrinology. 1993;133:617-623

Костная ткань:

- Остеобласты и остеоциты имеют рецепторы к ПТГ;
- ПТГ оказывает анаболическое, так и катаболическое действие на костную ткань.

Почки:

- увеличивает реабсорбцию Ca^{++} в дистальных канальцах;
- увеличивает экскрецию фосфора;
- увеличивает активность 1α -гидроксилазы.

Сердечно-сосудистая система:

- связь между ПТГ и РААС - патогенез поражения сердечно-сосудистой системы (?)

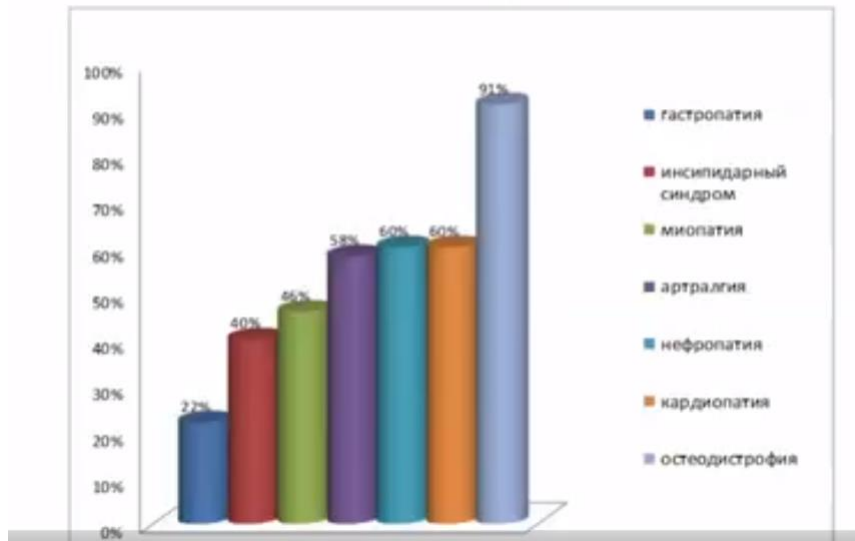
Углеводный и жировой обмен:

- увеличение секреции ПТГ способствует увеличению внутриклет. кальция в адипоцитах;
- возможно влияние ПТГ на процесс дифференцировки адипоцитов, а также на увеличение массы тела.

Клиническая картина "stones," "bones," "abdominal moans," and "psychic groans"



Клинические проявления



Данные ЭНЦ

Диагностика первичного ГПТ

↑Са ДВАЖДЫ!

+

↑ (или высококонормальный)
ПТГ!



Экскреция кальция и креатинина в суточной моче

$$\text{CaCl/CrCl} = [\text{CaU} \times \text{CrS}] / [\text{CrU} \times \text{CaS}]$$

$$\text{CaCl/CrCl} > 0,01$$

Rosa Vargas-Poussou, Lamisse Mansour-Hendili. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 5, 1 May 2016, Pages 2185–2195

Лабораторное определение Са

- Референсные значения: 2,15-2,55 ммоль/л
- Коэффициент перерасчета: мг/дл x 0,25 = ммоль/л

Расчет скорректированного кальция по альбумину:

- **Если альбумин < 40 г/л**

Скорр.общий Са (ммоль/л) = измеренный общ.Са + 0,02 x (40- альбумин (г/л))

- **Если альбумин > 45 г/л**

Скорр.общий Са (ммоль/л) = измеренный общ.Са - 0,02 x (альбумин (г/л) – 45)

Ион.кальций – должен определяться прямым методом- ионселективные электроды с коррекцией на рН крови

Лабораторная диагностика:

- альбумин, креатинин, оценка СКФ, 25 (ОН) D3
- фосфор, хлориды сыворотки (соотношение хлор:фосфор)
- щелочная фосфатаза, остеокальцин, кальцитонин

Инструментальные методы диагностики:

- Ре графия
фиброзно-кистозная остеодистрофия, субпериостальная резорбция, наличие/отсутствие переломов
- Денситометрия
поясничный отдел, проксимальный отдел бедренной кости, дистальная треть лучевой кости
- УЗИ /КТ почек
- ЭГДС

Инструментальные методы топической диагностики:

- **УЗИ паращитовидных желез**
специалист экспертного класса, чувствительность 36-90%, специфичность до 99%
- **Сцинтиграфия с ^{99m}Tc , технетрил**
чувствительность 90%, снижается при множественном поражении, гиперплазии ОЦЖ
- **Сцинтиграфия с ОФЭКТ** – сцинтиграфия совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией
чувствительность до 86,8%
- **МСКТ с контрастированием органов шеи и средостения**
в спорных случаях, при подозрении на множественные, эктопированные ОЦЖ
чувствительность 34-87%
- **МРТ** (редко, чувствительность 50-70%)
- **ПЭТ с фтордезоксиглюкозой** (персистенция, рецидив)

Первичный гиперпаратиреоз

Нормокальциемический гиперпаратиреоз

- Са ион, Са общ с поправкой на альбумин - норма
- Повышение уровня ПТГ

Мягкая форма

- Умеренное повышение Са крови и ПТГ
- Неспецифические жалобы
- Остеопения, переломов нет

Манифестная форма

- **Костная**
(остеопороз, остеодистрофия, переломы)
- **Висцеральная**
(с поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы)
- **Смешанная**

Клиническая картина

Степень	Общий кальций, ммоль/л
легкая	до 3,0
умеренная	3,0-3,5
тяжелая	>3,5

- Легкая гиперкальциемия- бессимптомная/ общая слабость
- Умеренная гиперкальциемия- при быстром прогрессировании: полиурия, полидипсия, дегидратация, тошнота
- Тяжелая гиперкальциемия- тяжелое обезвоживание, ОПН, кома, нарушение ритма сердца

Гиперкальциемия

в 90% случаев причина – первичный гиперпаратиреоз или злокач.образования

Гиперкальциемия

- Паратгормон-зависимая
- Паратгормон- независимая

Дифференциальная диагностика ГПТ

Гиперпаратиреоз	ПТГ	Кальций	Фосфор	ЩФ, Остеокальцин, β -cross laps
Первичный	+/N	+/N	-	+
Вторичный	++	-/N	+/N/-	+
Третичный	+++	+	+/N	+++

Паратгормон- Независимая гиперкальциемия

- Паранеопластическая гиперкальциемия
- Эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, ХНН)
- Витамин Д-ассоциированная гиперкальциемия
- Иммобилизация
- Лекарственные препараты
- Другие причины

Паранеопластическая гиперкальциемия

20-30% онкологических заболеваний

рак легких, м.ж., предстательной железы, множественная миелома

- 80% обусловлено гиперсекрецией ПТГпП
- 20% обусловлено костными метастазами (остеолитическая)
- Секреция активного витамина Д (лимфома)
- Эктопическая продукция ПТГ (очень редко)

Лечение первичного гиперпаратиреоза

Абсолютные показания к хирургическому лечению ПГПТ*

1. Концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышает норму, установленную в данной лаборатории
2. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
3. Суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки
4. Висцеральные проявления ПГПТ
5. Снижение МПК
(бедро, поясничный отдел позвоночника, дистальный отдел лучевой кости) - Т-критерий < -2,5 SD
6. Низкотравматичные переломы в анамнезе и/или Re выявленные переломы тел позвонков
7. Возраст менее 50 лет

* *Международная рабочая группа по первичному гиперпаратиреозу*

Рак околощитовидной железы

Отличительные признаки:

- Повышение ПТГ более чем в 3 раза
- Тяжелая гиперкальциемия (общий кальций более 3,0 ммоль/л)
- Пальпируемое образование -размер образования более 3 см

Клиническая картина: тяжелое манифестное течение - 80-90%

Избегать ТАБ ОЩЖ !!! – низкая информативность в дифференциальной диагностике аденома/рак, высокий риск распространения опухолевого процесса

Лечение: удаление «единым блоком» (удаление прилежащей доли ЩЖ, перешейка, клетчатки и л/у на стороне поражения, любой спаянной мышцы)

Обязательно интраоперационное определение ПТГ!

Хирургическое лечение

1. Методики хирургического вмешательства
-двусторонняя/односторонняя ревизия шеи
-минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия
1. Объем вмешательства: зависит от количества пораженных ОЩЖ, наличия генетического синдрома
2. Оценка радикальности: снижение ПТГ в 2 раза (50%) от исходного через 10-15 мин после удаления образования
3. Послеоперационный период: мониторинг и коррекция гипокальциемии
4. Результаты успешной паратиреоидэктомии: повышение МПК, снижение риск переломов; уменьшение висцеральных проявлений

Консервативное лечение мягких форм ПГПТ

1. Умеренная физическая активность, избегать длительной иммобилизации (для уменьшения костной резорбции).
2. Увеличение приема жидкости (не менее 1,5-2 л/сутки)
3. Умеренное суточное употребление кальция (до 1000 мг/сутки), и <800 мг/сутки при высоком уровне 25(OH)D3 в сыворотке
4. Умеренное употребление вит Д (600-800 МЕ).
5. Исключить лекарственные препараты, способствующие гиперкальциемии (тиазидные диуретики, лития карбонат).
6. Прием препаратов, снижающих скорость резорбции костной ткани (бисфосфонаты, деносумаб).
7. Кальцимитетики (цинакальцет)

Консервативная терапия при манифестных формах ПГПТ: показания

- Отказ пациента от операции
- Противопоказания к операции и/или наркозу
- Отсутствие визуализации ОЦЖ и отказ пациента от поисковой операции
- Рецидив или нерадикально проведенная операция

Консервативная терапия при манифестных формах ПГПТ: лечение

- То же, что и мягких формах
- При тяжелых костных поражениях для снижения потери костной массы и гиперкальциемии – антирезорбтивная терапия и/или кальцимитетики
- Оценка эффективности терапии:
 - Уровень кальция менее 2,8 ммоль/л
 - Стабилизация МПК
 - Отсутствие новых низкотравматических переломов

«Группы риска»

- Хронические боли в костях конечностей, усиливающиеся при надавливании
- Патологические переломы (особенное ребер, костей таза, нижних конечностей)
- Деформация скелета
- Признаки гиперпаратиреодной остеодистрофии
- Снижение МПК до уровня остеопороза
- Кальцинаты мягких тканей
- Мышечная слабость, проксимальная миопатия
- Нефролитиаз, нефрокальциноз рецидивирующий
- Инсипидарный синдром
- Рецидивирующая язвенная болезнь желудка/12 пк.
- Оценка уровня кальция крови
- Подтверждение гиперкальциемии не менее 2-х раз

*Оценка уровня кальция крови скорректированного на альбумин
Подтверждение гиперкальциемии не менее 2-х раз!*



Бублик Евгения Викторовна evb@mail.ru 8-926-160-43-24