



# Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза

Д. м. н. М.Б. АНЦИФЕРОВ, к. м. н. Н.В. МАРКИНА,  
Н.Е. ШЕБАШЕВА, к. м. н. Л.П. ПАШИНЦЕВА

*В статье подробно изложены алгоритмы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), описаны консервативные методы лечения манифестного ПГПТ.*

## Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание околощитовидных желез, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием синдрома гиперкальциемии.

В последнее время частота выявления ПГПТ возросла в связи с улучшением диагностики этого заболевания и большей информированностью врачей различных специальностей, сталкивающихся с костными и висцеральными осложнениями ПГПТ. Наиболее часто ПГПТ диагностируется у женщин в возрасте старше 55 лет. Мужчины в значительно меньшей степени подвержены этому заболеванию. По данным Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы, среди 156 пациентов, у которых впервые был выявлен ПГПТ, – 154 женщины и 2 мужчин.

Примерно в 80–85% случаев развитие гиперпаратиреоза обусловлено аденомой одной из четырех околощитовидных желез (ОЩЖ), в 10–15% случаев причиной ПГПТ

является гиперплазия одной или нескольких ОЩЖ или множественные аденомы [1].

В 20% случаев отмечается эктопическое расположение аденомы ОЩЖ с локализацией в переднем средостении, перикарде, в позапищеводном пространстве.

Карцинома ОЩЖ выявляется в 3% случаев, рецидивирует в 20% случаев и, как правило, характеризуется более выраженной гиперкальциемией и более высоким уровнем ПТГ по сравнению с аденомой ОЩЖ. Объем образования при аденокарциноме, как правило, превышает 10 мл.

Необходимо учитывать, что гиперпаратиреоз, обусловленный аденомой или гиперплазией ОЩЖ, может быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН): МЭН 1 (синдром Вермера) и МЭН 2А (синдром Сипла). При синдроме МЭН 1 ПГПТ сочетается с множественными образованиями других эндокринных желез: в 70% случаев с опухолями передней доли гипофиза (преимущественно пролактиномы), в 40% – с объемными образованиями под-

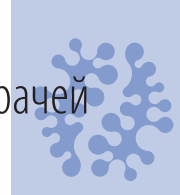
желудочной железы (инсулинома, гастринома) [2]. В 90% случаев ПГПТ является первым проявлением МЭН-синдрома, который длительное время протекает бессимптомно. В связи с этим необходимо тщательное обследование пациентов с гиперпаратиреозом для исключения МЭН-синдрома или выявления всех возможных его проявлений.

Синдром МЭН 2А – редкое заболевание, передающееся аутосомно-доминантным путем и характеризующееся гиперплазией ОЩЖ, развитием медулярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы.

## Патогенез клинических проявлений гиперпаратиреоза

Основными органами-мишенями, которые поражаются при ПГПТ, являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), костно-мышечная, мочевыделительная и сердечно-сосудистая системы.

Поражение костно-мышечного аппарата является результатом как прямого, так и опосредованного действия избытка ПТГ на костную ткань. Прямое действие на костную ткань связано с непосредственным участием ПТГ в процессах дифференцировки и пролиферации остеокластов. Под действием высвобождаемых остеокластами лизосомных ферментов



и водородных ионов происходят растворение и деградация костного матрикса. Усиленная резорбция костной ткани преобладает над процессами ее формирования и приводит к развитию остеопороза [3]. Опосредованное действие ПТГ на костную ткань связано с его влиянием на почечные канальцы. ПТГ уменьшает реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах, что приводит к фосфатурии, снижению уровня фосфата в плазме крови и мобилизации кальция из костей [4]. Как правило, больные предъявляют жалобы на мышечную слабость, боли в костях, частые переломы, уменьшение роста за время заболевания. Выраженность остеопоротических изменений в костях позвоночника варьирует от незначительной деформации вплоть до компрессионных переломов. Наибольшие изменения обнаруживаются в костях, имеющих кортикальное строение (дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости). Гиперпаратиреоидные остеодистрофии, образующиеся в результате усиленной резорбции как предшествующих, так и новообразованных костных структур, являются причиной низкотравматичных переломов [5].

Основной причиной развития висцеральных нарушений на фоне ПГПТ является гиперкальциемия. У 50% больных с ПГПТ наблюдаются заболевания ЖКТ с развитием пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано с увеличением секреции гастрина и соляной кислоты в условиях гиперкальциемии. Течение язвенной болезни у пациентов с ПГПТ сопровождается тошнотой, рвотой, анорексией, болью в эпигастральной области [6].

Пациенты с ПГПТ часто подвержены депрессивным состояниям. При уровне кальция в крови выше 3,0 ммоль/л возникает чувство недомогания и сонливости, при уровне кальция более 3,5 ммоль/л возможно развитие психоза [7].

ПГПТ сопровождается нарушением функции почек и проявляется инсипидарным синдромом. Повы-

шенная экскреция кальция с мочой приводит к снижению чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону, что проявляется в снижении почечной реабсорбции воды и концентрационной способности почек. Рецидивирующая мочекаменная болезнь (МКБ) встречается более чем у 60% пациентов с ПГПТ. Длительно протекающая гиперкальциемия приводит к развитию нефрокальциноза и как следствие – к снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5].

При легком течении ПГПТ у пациентов выявляют структурные изменения коронарных сосудов при отсутствии симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. При более тяжелом течении ПГПТ поражение сердечно-сосудистой системы сопровождается кальцификацией коронарных артерий и клапанов сердца, гипертонией, гипертрофией левого желудочка. Артериальная гипертония выявляется при ПГПТ в 15–50% случаев. Наряду с гиперкальциемией в механизме развития артериальной гипертонии участвуют повышение содержания внутриклеточного кальция, увеличение активности ренина плазмы, гипомагнемия, а также снижение скорости клубочковой фильтрации с развитием ХПН [8, 9].

### Диагностика и лечение различных форм ПГПТ

Лабораторная диагностика ПГПТ основывается на неоднократном определении повышенного уровня ПТГ в плазме крови и гиперкальциемии. У пациентов с ПГПТ наблюдается также снижение уровня неорганического фосфора в крови, повышение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой [10].

Топическую диагностику локализации аденомы околощитовидной железы проводят с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Информативность этого метода исследования может достигать 95%, но при массе железы менее 0,5 г она снижается до 30%. УЗИ ОЩЖ малоинформативно и при атипичной

Манифестная форма ПГПТ сопровождается высоким уровнем кальция в крови. В связи с этим пациентам по жизненным показаниям назначается препарат из группы кальцимитетиков – цинакалцета гидрохлорид (Мимпара).

локализации аденомы (медиастинальная область, позадипищеводное пространство).

Для более детальной топической диагностики аденомы проводится скинтиграфия ОЩЖ с использованием Технетрила 99mTc. По данным ряда авторов, чувствительность метода при аденоме ОЩЖ достигает 100%, а при гиперплазии ОЩЖ – 75%. В случае если при проведении скинтиграфии аденома ОЩЖ не визуализируется или результаты УЗИ расходятся с данными скинтиграфии, проводится мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов средостения и шеи. При отрицательных результатах МСКТ пациентам с высоким уровнем кальция и ПТГ при наличии костных и висцеральных осложнений проводится оперативное вмешательство с ревизией всех зон возможного расположения ОЩЖ и интраоперационным определением уровня ПТГ для подтверждения радикальности удаления аденомы ОЩЖ [6].

Для выявления костных осложнений ПГПТ используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия дистального отдела лучевой кости, поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей. Необходимость включения в исследование дистального отдела лучевой кости обусловлена значительным снижением минеральной плотности костной ткани в этой области при ПГПТ. При тяжелом манифестном течении ПГПТ рентгенологическое исследование позволяет выявить тяжелые костные нарушения: кистозно-фиброзную остеодистрофию, суб-

- Костная форма
- Костно-висцеральная
- Висцеральная

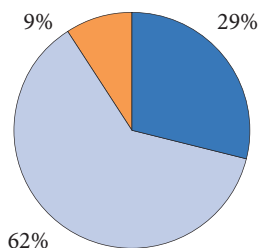


Рис. 1. Распределение форм манифестного первичного гиперпаратиреоза

- Средний уровень общего кальция в крови
- Средний уровень ионизированного кальция в крови

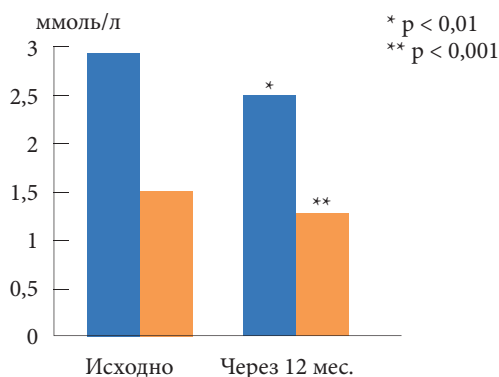


Рис. 2. Динамика снижения среднего уровня общего и ионизированного кальция на фоне терапии цинакалцетом

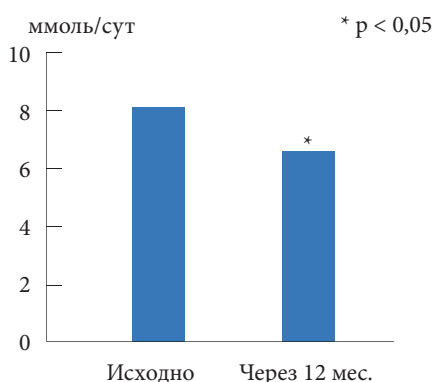


Рис. 3. Динамика снижения уровня кальция в суточной моче на фоне терапии цинакалцетом

периостальную резорбцию костной ткани.

Для выявления висцеральных осложнений ПГПТ проводят эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), УЗИ почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывается по формуле Кокрофта – Голта. Диагноз ПГПТ ставится по результатам проведенного обследования

с обязательным указанием формы заболевания: асимптомная, мягкая или манифестная.

Мягкая форма ПГПТ диагностируется в следующих случаях:

- уровень кальция в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы не более чем на 0,25 ммоль/л;
- отсутствуют висцеральные проявления ПГПТ;
- по результатам денситометрии минеральная плотность кости (МПК) по Т-критерию снижена не более чем на 2,5 стандартных отклонения (SD);
- в анамнезе отсутствуют указания на низкотравматичные переломы [10].

Лечение пациентов с мягкой, мало-симптомной формой ПГПТ с остеопенией без переломов в анамнезе, как правило, консервативное. Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800 мг в сутки и увеличением потребления жидкости [11]. Для лечения костных осложнений ПГПТ назначают препараты из группы бисфосфонатов. Препараты на основе алендроновой кислоты принимаются 1 раз в неделю в дозе 70 мг. Препараты на основе ибандроновой кислоты назначают в дозе 150 мг 1 раз в месяц либо 1 раз в 3 месяца в виде инъекций 3 мг. Препараты на основе золедроновой кислоты принимаются в дозе 5 мг в/в капельно 1 раз в 12 месяцев. Динамическое наблюдение проводится с интервалом в 6 месяцев и включает контроль ПТГ, общего и ионизированного кальция, креатинина, суточной экскреции кальция с мочой. Каждые 12 месяцев проводят УЗИ ОЩЖ, почек, денситометрию [12–14].

При прогрессировании мочекаменной болезни (МКБ), развитии остеопороза и возникновении низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано оперативное лечение [10].

Манифестная форма ПГПТ может быть диагностирована в следующих случаях:

- уровень общего кальция в крови повышен более чем на 0,25 ммоль/л от верхней границы нормы;
- имеются костные, висцеральные или костно-висцеральные осложнения ПГПТ (остеопороз, МКБ, нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки).

При выявлении манифестной формы ПГПТ рекомендовано оперативное лечение. Объем операции: удаление паратиромы или гиперплазированных околощитовидных желез, при выявлении карциномы ОЩЖ – паратиреоидэктомия.

Послеоперационным осложнением ПГПТ является стойкая или транзиторная гипокальциемия. В связи с этим пациенты длительное время нуждаются в приеме активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция. В послеоперационном периоде средняя доза альфакальцидола может составлять 1,75 мкг/сут, средняя доза кальция – до 2000 мг/сут. При стойкой нормокальциемии дозы препаратов постепенно снижают до поддерживающих – 1,0–1,5 мкг активных метаболитов витамина D и 1000 мг кальция в сутки [6]. Хирургическое лечение и прием в послеоперационном периоде активных метаболитов витамина D и препаратов Ca приводит к достоверному снижению показателей костного метаболизма и повышению МПК в течение 12 месяцев.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению: это тяжелые сопутствующие заболевания, рецидивирующее течение гиперпаратиреоза.

Манифестная форма ПГПТ сопровождается высоким уровнем кальция в крови. В связи с этим пациентам по жизненным показаниям назначается препарат из группы кальцимиметиков – цинакалцета гидрохлорид (Мимпара) [15, 16].

Действие препарата основано на повышении чувствительности кальций-чувствительных рецепторов, расположенных в клетках паращитовидной железы.

# Мимпара® – оцените отличия в терапии



реклама

## Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.<sup>1</sup>

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.<sup>2,3</sup>
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.<sup>4-6</sup>
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.<sup>6</sup>

**Литература:** 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Mimpara® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

**AMGEN®** 000 "Амджен"  
123317, Москва, Пресненская наб., 10,  
тел.: +7 (495) 641 18 68, факс: +7 (495) 641 18 72

**Мимпара®**  
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

RUS-MP-AMG-008-2010



Таблица 1. Показатели минеральной плотности кости (МПК), маркеров костной резорбции и костеобразования у пациентов с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза до и после лечения (цинакалцет + бисфосфонаты)

Показатели МПК и маркеров костного метаболизма	До лечения	На фоне лечения
Средний показатель МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1–L4)	-2,5 SD	-2,04 SD
Средний показатель МПК по Т-критерию в проксимальном отделе левой бедренной кости	-2,03 SD	-1,76 SD
Средний уровень МПК по Т-критерию в дистальном отделе лучевой кости	-4,9 SD	-4,7 SD
С-телопептид молекулы коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps, норма 0,104–1,008 нг/мл)	0,95 нг/мл	0,90 нг/мл
Остеокальцин (норма 15,0–46,0 нг/мл)	66,2 нг/мл	46,8 нг/мл

товидных желез, к внеклеточному кальцию, что приводит к уменьшению выработки ПТГ. Снижение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. Начальная доза препарата составляет 30 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы каждые 2–4 недели до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата – 90 мг 4 раза в сутки. Препарат принимается перорально, с приемом пищи или сразу после. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, ПТГ, креатинина, экскреции кальция и фосфора с мочой [17, 18].

Пациентам с манифестной формой ПГПТ, имеющим тяжелые костные осложнения, для предотвращения дальнейшей потери костной массы и снижения риска переломов назначается антирезорбтивная терапия препаратами из группы бисфосфонатов (БФ). Бисфосфонаты представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов. Фосфатные группы бисфосфонатов имеют две основные функции: связь с клеточным минералом и клеточно-опосредованную антирезорбтивную активность [19]. Основная клетка-мишень для бисфосфонатов – остеокласт. При попадании в остеокласт путем эндоцитоза БФ воздействуют на мевалонатный путь – блокируют фермент фарнезилпирофосфатсинтазу, что приводит к торможению модификации сигнальных белков, необходимых для нормальной функции остео-

класта, и снижению его резорбтивной активности [20, 21].

В Эндокринологическом диспансере Департамента здравоохранения г. Москвы с 2010 г. под наблюдением находятся 38 пациентов (37 женщин, 1 мужчина) с диагнозом «первичный гиперпаратиреоз, манифестная форма». Средний возраст пациентов – 70 лет. У 24 пациентов по результатам скинтиграфии были выявлены аденомы левой и правой околощитовидных желез, у 2 пациентов аденомы располагались за грудиной, у 3 – эктопированы в средостение. ПГПТ с неуточненной локализацией аденомы ОЩЖ был диагностирован у 4 пациентов. У 3 пациентов были рецидивирующие аденомы с предшествующими операциями в анамнезе, у 2 пациентов – аденокарциномы ОЩЖ (рис. 1).

Среди висцеральных осложнений ПГПТ в 78% случаев определялась мочекаменная болезнь. В 39% случаев жалобы больных были связаны с болями в позвоночнике, в 38% – с мышечной слабостью, в 21% – с болями в суставах.

По результатам проведенной денситометрии у 78% пациентов был диагностирован остеопороз. Среди них у 34% пациентов – остеопороз тяжелого течения, с множественными переломами в анамнезе. Пациенты этой группы имели противопоказания к оперативному вмешательству.

С учетом гиперкальциемии и высокого уровня ПТГ всем 38 пациентам был назначен цинакалцет (Мимпара) в дозе 30–90 мг в сутки

в зависимости от уровня кальция в крови.

На фоне лечения уже через месяц отмечалось снижение среднего уровня общего кальция в крови с 2,91 до 2,68 ммоль/л ( $p < 0,079$ ), через 12 месяцев лечения – 2,53 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (норма 2,2–2,75 ммоль/л). Отмечалось также уменьшение среднего уровня ионизированного кальция с 1,5 до 1,27 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 3 месяца. Через 12 месяцев лечения средний уровень ионизированного кальция составил 1,3 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (норма 0,98–1,30 ммоль/л). Результаты лечения представлены на рисунке 2. Лечение цинакалцетом позволило не только снизить уровень кальция в крови в течение первого месяца лечения, но и, что наиболее важно, поддерживать нормальный уровень кальция в крови в течение всего периода наблюдения.

Средний уровень ПТГ исходно составлял 20,48 пмоль/л, через 12 месяцев лечения – 19,15 пмоль/л ( $p = 0,7$ ). Динамика уровня кальция в суточной моче представлена на рисунке 3.

Поскольку у подавляющего большинства больных с манифестной формой ПГПТ был выявлен остеопороз, 20 пациентам дополнительно была назначена антирезорбтивная терапия препаратом из группы бисфосфонатов (алендроновая кислота 70 мг в неделю; ибандроновая кислота 150 мг в месяц или 3 мг в/в 1 раз в 3 месяца; золедроновая кислота 5 мг 1 раз в 12 месяцев). Через 12 месяцев лечения отмечалась положительная динамика показателей минеральной плотности кости. Наибольшая активность этих процессов наблюдалась в трабекулярных костях. За весь период лечения не было отмечено новых переломов (табл. 1).

Таким образом, цинакалцет (Мимпара) является препаратом выбора в терапии пациентов с ПГПТ, имеющих противопоказания к оперативному лечению. Включение в терапию бисфосфонатов позволяет улучшить качество костной ткани и снизить риск возникновения новых переломов. ☺