

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 НА ТЕМУ
«Первичный гиперпаратиреоз»

Выполнила: ординатор 2-го года

Воронкевич Мария Эдуардовна

Проверила: к.м.н., доцент
кафедры госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2023г.

Содержание:

1. Введение;
2. Распространения;
3. Этиология, патогенез;
4. Классификация;
5. Клиническая картина;
6. Диагностика;
7. Лечение и профилактика;
8. Список литературы.

Введение.

Гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, в основе которого 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 - состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЩЖ вследствие различных заболеваний или приема некоторых медикаментозных препаратов, приводящих к нарушению фосфорнокальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, гипوماгнемии, дефициту 25(OH)D или нарушению синтеза 1,25(OH)₂D), и в отсутствии адекватного лечения приводящее к их компенсаторной гиперплазии.

Третичный гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЩЖ, несмотря на устранение причин его развития, включая успешную трансплантацию почки.

Гиперкальциемия - повышение содержания общего и/или ионизированного кальция в крови.

Гиперкальциурия – повышение экскреции кальция с мочой.

Гиперкальциемический криз — тяжёлое жизнеугрожающее состояние, остро развивающееся у пациентов на фоне быстрого и резкого повышения уровня кальция в крови (риск гиперкальциемического криза значительно повышается при уровне кальция крови более 3,5 ммоль/л).

Актуальность.

Эпидемиологические исследования, проведённые в странах Западной Европы и Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы

Распространенность.

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.

Этиология, патогенез.

ПГПТ в 85-90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 5-10% случаев – множественными аденомами или гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных

синдромов. Патогенез опухолей ОЩЖ изучен недостаточно, в литературе обсуждается влияние некоторых проонкогенов и генов супрессоров опухолевой активности на развитие образований ОЩЖ. В качестве предположительных механизмов запуска гиперплазии с последующей трансформацией в аденому ОЩЖ рассматриваются хронический дефицит витамина D и усиление его инактивации в печени. Постоянная потребность в гиперсекреции ПТГ, предположительно, порождает конверсию протоонкогенов в онкогены или инактивацию генов-супрессоров пролиферации. Образование опухоли часто представляет собой многоэтапный процесс, во время которого клетки приобретают мутации/делеции в одном или нескольких генах, не исключается участие эпигенетических факторов. Большинство новообразований являются моноклональными, что подразумевает их происхождение из одной аномальной клетки. В ряде случаев спорадических форм ПГПТ могут происходить ключевые соматические онкогенные события - соматические мутации в генах MEN1, CDC73, CASR или ингибиторов циклин-зависимых киназ CDKIs, что приводит к формированию опухолевой ткани. По результатам исследований с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS) было показано, что в основе формирования спорадических аденом ОЩЖ в 35% случаев лежат соматические мутации MEN1, и только в 10% определяются соматические мутации в других генах, например, EZH2, POT1. ПГПТ, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, связан с наследственными синдромами и может быть обусловлен мутациями в различных генах. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) ассоциирован с мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста MEN1; синдром МЭН-2 – с мутациями протоонкогена RET; синдром МЭН-4 развивается вследствие мутации ингибитора циклин-зависимой киназы CDKN1B. Синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НПТ-ЖТ) ассоциирован с мутациями в гене CDC73, кодирующем белок парафибромин. Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHP) - редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием опухолей одной или нескольких ОЩЖ и отсутствием других новообразований эндокринных и неэндокринных органов, иногда может представлять собой неполный вариант других синдромов (МЭН-1, НПТ-ЖТ). FHP может быть ассоциирован с мутациями в генах MEN1, CASR и CDC73. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH) – генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах CASR, GAL1, AP2S1, требует проведения дифференциальной диагностики с ПГПТ. Для карцином ОЩЖ описаны мутации в генах CDC73 (около 50% случаев), мутации PRUNE2 - в 18%.

Классификация.

Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ.	состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЩЖ вследствие различных заболеваний и приема ряда медикаментозных приводящих к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, дефициту 25(OH)D или нарушению синтеза 1,25(OH)2D), и в отсутствии адекватного лечения проявляющееся в их компенсаторной гиперплазии	эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на устранение причин его развития (включая успешную трансплантацию почки), и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЩЖ.

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 сердечнососудистого 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 12 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 отсутствии очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.)

Клиническая картина.

Для любого проявления болезни характерны ранние симптомы: общая мышечная слабость, выраженная слабость мышц рук и ног; быстрая утомляемость, вялость; больным трудно стоять, сидеть, ходить, подниматься по лестнице, они спотыкаются при ходьбе; раскачивающаяся «утиная» походка (больные, как бы переваливаются из стороны в сторону; боли в стопах (возникают в связи развития плоскостопия из-за поражения мышц стопы); выраженная жажда и частое, обильное мочеиспускание (из-за избытка кальция, который блокирует работу гормона, регулирующего мочеиспускание – антидиуретического); расшатывание и выпадение здоровых зубов; значительное похудание (вплоть до истощения). Костная форма характеризуется тремя главными проявлениями – распространенным остеопорозом (истончение, искривление и частичное полное рассасывание костной ткани), образованием кист (полость с жидким содержимым) и патологическими переломами. Для данной формы проявления заболевания характерны: боли в костях, особенно в позвоночнике тянущего, ноющего характера, усиливающиеся при физической нагрузке; спонтанные частые переломы при небольших физических нагрузках, после которых образуются ложные суставы (то есть, которых нет в нормальном человеческом организме). Переломам чаще всего подвергаются кости плеча, голени, ребер, шейки бедра; изменения формы различных отделов скелета из-за неправильного сращения переломов; уменьшение роста за счет остеопороза и перелома позвонков; кости более гибкие, утратившие твердость.

При висцеральной форме наблюдаются следующие симптомы: тошнота, неоднократная рвота, запоры, вздутие живота, отсутствие аппетита, приводящее к сильному похуданию, нередкое образование язвы 12-перстной кишки с сильно выраженными симптомами и не заживающая при длительном лечении, возможно развитие острого воспаления поджелудочной железы. Для больных характерны нарушения психической деятельности: быстрая психическая утомляемость, сонливость, снижение умственных способностей, частые депрессивные состояния, при остром протекании заболевания наблюдаются зрительные, слуховые галлюцинации, полная и частичная утрата произвольных движений.

Диагностика.

Критерии диагностики

1. Жалобы и клинические проявления

Бессимптомная форма ПГПТ:

Неспецифические жалобы (общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и эмоционального фона, склонность к запорам и др.), отсутствие клинических проявлений

Симптомная (манифестная) форма ПГПТ:

Клинические симптомы гиперкальциемии, включая инсипидарный синдром, полиурия/никтурия/ полидипсия, не обусловленные сахарным диабетом (СД) или НД], тошнота, рвота, снижение аппетита, дегидратация

Костная форма:

Остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, деформации костей, снижение роста, переломы, артралгии, нарушения походки

Висцеральная форма:

Поражение почек (нефролитиаз/нефрокальциноз, почечные колики, снижение фильтрационной и концентрационной функций почек). Поражение ЖКТ (рецидивирующие дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, панкреокалькулез). Поражение сердечно-сосудистой системы (АГ, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца).

Смешанная форма:

Сочетание клинических проявлений костной и висцеральных форм

Нормокальциемический вариант ПГПТ:

Характеризуется неизменно верхненормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня иПТГ, при отсутствии очевидных причин ВГПТ (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции и др.) и гиперкальциурии. Может быть самостоятельной нозологией.

Лабораторные различия с гиперкальциемическим ПГПТ: более высокий уровень фосфатемии, уровень иПТГ, как правило, умеренно повышен. Может быть как бессимптомной, так и симптомной формой ПГПТ с высоким процентом осложнений.

2. Лабораторная диагностика

Подтверждение гиперкальциемии:

Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбуминскорректированного кальция более чем в одном измерении.

Ионизированный кальций (Ca^{++}) более чувствительный показатель. Корректность определения Ca^{++} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния рН крови на его концентрацию. Необходимо специальное оборудование - анализатор с использованием ионоселективных электродов

Формулы для расчета альбуминскорректированного кальция (рекомендованы для рутинной практики)

• Общий кальций в плазме (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция в плазме (мг/дл) + $0,8 \times [4 - \text{измеренный уровень альбумина в плазме (г/дл)}]$.

- Общий кальций в плазме (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция в плазме (ммоль/л) + $0,02 \times [40 - \text{измеренный уровень альбумина в плазме (г/л)}]$ (Dickerson R.N., 2004).

- Коэффициент пересчета мг/дл на ммоль/л: [кальций] мг/дл $\times 0,25 \Rightarrow$ [кальций] ммоль/л

ПТГ - уровень иПТГ на верхней границе референсного интервала, но не

выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ.

Креатинин в сыворотке и подсчет СКФ Для оценки функций почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ:

Определение кальция и креатинина в суточной моче с расчетом отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина, при отсутствии хронической почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин) - дифференциальная диагностика ПГПТ и семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии.

Уровень 25 ОН витамина D [25 (ОН)D]: при недостаточности/дефиците 25 (ОН)D рекомендуется восполнение статуса витамина D, по возможности на дооперационном этапе или в раннем послеоперационном периоде.

Фосфор в крови :

- У 1/3 пациентов с нормальными функциями почек выявляется сниженный или низконормальный уровень фосфора в крови за счет фосфатурического действия иПТГ.
- При снижении почечной функции фосфор в пределах нормы или повышен

Критерии постановки диагноза

Гиперкальциемический вариант ПГПТ:

- Гиперкальциемия в сочетании со стойким повышением уровня иПТГ (исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию).

- Уровень иПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ.

Нормокальциемический вариант ПГПТ:

- Постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция при повышенном уровне иПТГ (минимум двукратное определение показателей в интервале 3-6 мес).

- Исключение возможных вторичных причин гиперпаратиреоза (прежде всего, дефицита/недостаточности витамина D [25 (ОН)D не менее 30 нг/мл] и ХБП (СКФ не более 60 мл/мин).

- Отсутствие гиперкальциурии.

Дифференциальная диагностика нормокальциемического ПГПТ и ВГПТ:

- Проводятся функциональные пробы с приемом препаратов витамина D и/или гидрохлортиазида.
- У пациентов с ПГПТ в результате пробы развивается гиперкальциемия при сохранении повышенного уровня иПТГ, а у пациентов с ВГПТ - нормализация уровня иПТГ при сохранении уровня кальция в крови в референсном диапазоне.

3. Инструментальная диагностика

Топическая диагностика образования ОЦЖ.

Диагноз ПГПТ ставится исключительно на основании результатов лабораторного исследования, данные визуализирующих методов исследования не должны рассматриваться в контексте верификации или исключения заболевания.

Методы 1-й линии:

- УЗИ ОЦЖ (первый этап визуализации при ПГПТ).
- Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ, технецием [^{99m}Tc] сеста-миби (МИБИ, МИБИ, Технетрил ^{99m}Tc♣) (информативный метод функционально-топической диагностики образований при ПГПТ).

Методы 2-й линии:

- КТ мягких тканей шеи с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ мягких тканей шеи, позитронная эмиссионная томография всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами.

Для дифференциальной диагностики образований ОЦЖ с другими патологическими образованиями в области шеи ТАБ ОЦЖ.

4. Дополнительные исследования

Состояние костной ткани:

- Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия.
- Рентгенологическое исследование костей.

Спектр и тяжесть поражения почек:

Дополнительно к лабораторным исследованиям (см. выше), проведение УЗИ (КТ) почек.

Оценка состояния верхних отделов ЖКТ:

Эзофагогастродуоденоскопия рекомендуется при наличии соответствующей клинической симптоматики и/или в рамках подготовки к хирургическому лечению.

5. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия:

- Определение кальция и креатинина в суточной моче при отсутствии хронической почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин).

- Расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина, уровень менее 0,01 свидетельствует о высокой вероятности диагноза семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии.

Формула для расчета $CaCl/CrCl = [Ca_u \times Cr_s]/[Cr_u \times Ca_s]$, где $CaCl$ - клиренс кальция; $CrCl$ - клиренс креатинина; Ca_u – концентрация кальция в моче, ммоль/л; Cr_s - концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л; Cr_u - концентрация креатинина в моче, мкмоль/л; Ca_s - концентрация кальция в сыворотке крови, ммоль/л

Третичный гиперпаратиреоз:

- Развивается как исход неэффективного лечения длительно существующего ВГПТ.
- Чаще у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе или после трансплантации почки
- Гиперкальциемия, ассоциированная с приемом препаратов лития. Препараты лития повышают порог чувствительности ОЦЖ к кальцию и, как следствие, могут приводить к повышению уровня кальция и иПТГ в крови

Неоплазии:

Гиперкальциемия - результат усиленной резорбции костей. 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 (ПТГ-подобных пептидов и ряд других)

Избыточное действие витамина D - риск передозировки при уровне 25 (ОН)D более 150 нг/мл

Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) - повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие, развитие гиперкальциемии и супрессия уровня иПТГ

Тиреотоксикоз - прямое действие тиреоидных гормонов на резорбцию костей, развивается мягкая гиперкальциемия (повышение кальция, как правило, не более чем на 0,25 ммоль/л от верхней границы референсного диапазона) и супрессия иПТГ.

Надпочечниковая недостаточность - развитие гиперкальциемии вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина

Имобилизация - резко увеличивается резорбция костной ткани.

Интоксикация витамином А - стимуляция костной резорбции ретиноидами.

Тиазидные диуретики повышают выведение магния, задерживают в организме ионы кальция.

6. Наследственные формы ПГПТ

- Манифестация ПГПТ у пациентов моложе 40 лет.
- Множественное поражение ОЦЖ в любом возрасте.
- Персистенция/рецидив ПГПТ.
- Наличие двух МЭН-ассоциированных образований и более (опухолей ОЦЖ, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, аденомы гипофиза).

- Родственники первой линии родства носителя мутации в гене MEN1 даже в случае отсутствия симптомов.
- Гастронома или нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы в любом возрасте при наличии двух МЭН-ассоциированных опухолей и более, не относящихся к классической триаде МЭН-1.

Диагностический поиск синдрома МЭН 2А типа

- Наличие МРЩЖ в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ.
- Наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ.
- Данные о наличии МРЩЖ, и/или феохромоцитомы, и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

- Наличие родственника первой линии родства с синдромом первичного гиперпаратиреоза с опухолью верхней или нижней челюсти.
- Карцинома ОЩЖ.
- Наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти.
- Наличие поликистоза почек, опухолей почек, опухолей матки.

Лечение и профилактика.

I. Немедикаментозное лечение:

- диетотерапия с умеренным потреблением кальция и увеличением потребления жидкости до 1,5-2,0 л/сут;
- физическая активность непосредственно зависит от течения ПГПТ и наличия осложнений. Для каждого пациента подбирается индивидуально.

II. Хирургическое лечение - единственный радикальный и эффективный метод лечения ПГПТ.

Абсолютные показания к паратиреоидэктомии (ПТЭ):

- всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ;
- пациентам моложе 50 лет;
- пациентам при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики;
- пациентам при наличии остеопороза: низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее - 2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии;
- пациентам при наличии функциональной и/или структурной патологии почек: снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²; суточная экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сут, нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы).

III. Консервативное лечение не является эквивалентом хирургическому лечению. Данная терапия направлена на коррекцию гиперкальциемии и профилактику гиперкальциемических кризов, предупреждение низкотравматичных переломов. Пациентам с бессимптомным течением ПГПТ и отсутствием показаний к хирургическому лечению может быть рекомендован регулярный контроль следующих параметров:

- уровень альбумин-скорректированного кальция в крови - 2-4 раза в год;
- уровень креатинина в крови с расчетом СКФ (CKD-EPI) - 1 раз в 6 мес;
- уровень иПТГ - 1 раз в 6 мес;
- суточная экскреция кальция с мочой - 1 раз в 6 мес;
- УЗИ почек - 1 раз в год (при необходимости - КТ забрюшинного пространства);
- измерение МПК в трех отделах скелета 1 раз в год, боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине);
- эзофагогастродуоденоскопия в случае специфических жалоб.

Консервативное лечение пациентов с симптомным ПГПТ или наличием показаний к ПТЭ рекомендуется в следующих случаях:

- при отказе пациента от хирургического лечения;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания).

При невозможности выполнения хирургического лечения в целях коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или терапия кальцимиметиками.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Препараты выбора	Механизм действия	Особенности применения
Нативная форма витамина D		
Колекальциферол	Повышение всасывания кальция и фосфора в тонкой кишке, повышение реабсорбции кальция в почечных канальцах	• Рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе с целью устранения вторичного повышения иПТГ, улучшения состояния костной ткани, а также профилактики развития тяжелой после операционной гипокальциемии. • Пациентам с ПГПТ и повышением уровня кальция не более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе в режиме ежедневного приема нативного витамина D; профилактические поддерживающие дозы - как для общей популяции.
• Пациентам с ПГПТ с повышением уровня кальция более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, но менее 3 ммоль/л (12 мг/дл) в целях восполнения сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D рекомендуется ежедневный прием нативного витамина D в дозе не более 1000-2000 МЕ/сут. • Пациентам с ПГПТ и повышением уровня кальция более чем на 3 ммоль/л (12 мг/дл) рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина		

Д в раннем послеоперационном периоде. (VVP - B, УДД - 3)		
--	--	--

Антирезорбтивные препараты		
Алендроновая кислота	Бисфосфонат, подавляет остеокластическую костную резорбцию, увеличивает МПК, способствует формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой, снижает уровень кальция	Внутрь натошак по 70 мг 1 раз в нед. Нефротоксичность, противопоказана при СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м ² , снижает уровень кальция, уровень фосфора
Ибандроновая кислота		Внутривенно по 3 мг 1 раз в 3 мес. Нефротоксичность, противопоказана при СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м ² , снижает уровень кальция, уровень фосфора
Золедроновая кислота		60 мг подкожно 1 раз в 6 мес. Возможные побочные эффекты: гипокальциемия, воспаление подкожно жировой клетчатки в месте введения (редко)

Деносумаб	Человеческое моно-клональное АТ (IgG2), обладающее аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В, подавляет резорбцию костной ткани, увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости	
Кальцимитетики		
Цинакальцет	Стимулирует кальциевые рецепторы, повышает чувствительность к кальцию, снижает ПТГ и кальциемию	Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2-4 нед до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата - 90 мг 4 раза в сут, доза титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой. Побочные эффекты: часто нарушения со стороны ЖКТ, в том числе тошнота и рвота

Гиперкальциемический криз

Гиперкальциемический криз развивается при повышении уровня общего кальция в сыворотке крови $> 3,6$ ммоль/л (> 14 мг%)

Причины гиперкальциемического криза

- Значительное увеличение секреции ПТГ
- Злокачественные опухоли
- Интоксикация витамином Д

Патогенез гиперкальциемического криза

- Увеличение секреции ПТГ или ПТГ связанного протеина
- Резкое увеличение резорбции и мобилизации из неё кальция
- Увеличение реабсорбции кальция в почке

Клиника гиперкальциемического криза

• **Неврологическая симптоматика** вялость сонливость прострация сопор кома мышечная слабость

• **Нарушения со стороны ЖКТ** анорексия тошнота рвота дегидратация

Сердечно-сосудистая система брадикардия асистолия укорочение интервала PQ

• **Нарушения со стороны почек** полиурия, полидипсия снижение клубочковой фильтрации

• **Лабораторная диагностика гиперкальциемического криза** уровень общего кальция в сыворотке крови $> 3,0$ (> 14 мг%) при наличии гиперальбуминурии общий кальций увеличивают на 0,8 мг% на 1 г/дл дефицита альбумина. Нормальный уровень альбумина 4 г/дл.

Лечение гиперкальциемического криза

• **Регидратация (0,9% раствор NaCl)** Физиологический раствор, в/в капельно 4-6 л (в течение первого часа от 500 до 1000 мл, а затем по 200-300 мл/ч

Петлевые диуретики — фуросемид или этакриновая кислота. Тормозят реабсорбцию кальция в почках и увеличивают его экскрецию с мочой.

• **Кальцитонин** - Блокирует резорбцию кости и уменьшает поступление кальция в кровь. 2-4 ЕД/кг веса тела под кожу или в/в через каждые 6 ч в течение 2 сут.

• **Терапия калием**, так как у больных с гиперкальциемией увеличивается потеря калия с мочой, усиливающаяся при приеме диуретиков. 1-2 г KCl в 10% или 15% растворе вводится в/в капельно в 200-300 мл физиологического раствора

• **Пликамицин**. Противоопухолевый антибиотик, водится в/в капельно 15-25 мкг/кг в течение 4-24 ч. Вводится только один раз, так как очень токсичен для костного мозга.

• **Нейтральный фосфат-«буфер»**. Снижает активность остеокластов и уровень кальция в крови. Назначается на следующий день после введения пликамицина по 15 мг в/в ежедневно до снижения уровня кальция в крови $< 12-13$ мг/дл.

• **Фосфат**. Действует так же, как нейтральный фосфат-«буфер», но более мягко.

Список литературы

- 1) Клинические рекомендации - Первичный гиперпаратиреоз 2020г.
raeorg.ru/system/files/documents/pdf/pervichnyy_giperparatireoz.pdf
- 2) Дедов, И. И. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021
- 3) Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия

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 КМН, Доцента кафедры Госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО
Осетровой Натальи Борисовны

(ФНО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности Эндокринология

Воронкевич Марии Эдуардовны

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)	3,75

Дата: «18» мая 2023 года

Подпись рецензента

(подпись)

(ФНО рецензента)

Подпись ординатора

(подпись)

(ФНО ординатора)