

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

А.В. Древаль

# ОСТЕОПОРОЗ, ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Остеопороз: эпидемиология, диагностика,  
лечение и связь с другими заболеваниями

Гиперпаратиреоз и другие метаболические  
болезни костей

Дефицит витамина D: механизм развития,  
клиническая картина и способы устранения



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2023

## Краткое содержание

<b>I. Остеопороз</b> . . . . .	11
1. Определение и эпидемиология . . . . .	15
2. Основы патофизиологии кости . . . . .	18
3. Костная денситометрия и другие технические средства диагностики остеопороза . . . . .	27
4. Клиническая классификация остеопороза и его диагностика . . . . .	31
5. Факторы риска переломов и средства их профилактики . . . . .	47
6. Фармакологические препараты в лечении остеопороза . . . . .	58
7. Наблюдение за больными остеопорозом . . . . .	71
8. Остеопороз в менопаузе . . . . .	79
9. Остеопороз у мужчин . . . . .	86
10. Остеопороз, индуцированный глюкокортикоидами . . . . .	92
11. Остеопороз у больных сахарным диабетом . . . . .	96
<b>II. Гиперпаратиреоз и некоторые другие метаболические болезни костей</b> . . . . .	99
12. Биосинтез, секреция и действие паратгормона . . . . .	101
13. Гиперпаратиреоз . . . . .	106
14. Основные патологические состояния, сопутствующие нарушению секреции и действия паратгормона . . . . .	117
15. Болезни, проявляющиеся гиперпаратиреозом . . . . .	127
<b>III. Дефицит витамина D</b> . . . . .	139
16. Ключевые механизмы развития дефицита витамина D и его определение . . . . .	141
17. Клинические проявления гиповитаминоза D . . . . .	147
18. Устранение дефицита витамина D . . . . .	149

## Полное содержание

Предисловие . . . . .	8
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	10
<b>I. ОСТЕОПОРОЗ . . . . .</b>	<b>11</b>
Введение . . . . .	13
<b>1. Определение и эпидемиология . . . . .</b>	<b>15</b>
1.1. Определение . . . . .	15
1.2. Распространённость остеопороза в России . . . . .	16
<b>2. Основы патофизиологии кости . . . . .</b>	<b>18</b>
2.1. Функции скелета . . . . .	18
2.2. Типы костной ткани . . . . .	18
2.3. Минеральный состав кости и костный матрикс . . . . .	19
2.4. Костные клетки . . . . .	19
2.4.1. Остеокласты . . . . .	19
2.4.2. Остеобласты . . . . .	22
2.4.3. Остеоциты . . . . .	23
2.5. Ремоделирование кости . . . . .	24
2.6. Пик костной массы . . . . .	25
2.7. Потеря костной ткани . . . . .	26
<b>3. Костная денситометрия и другие технические средства     диагностики остеопороза . . . . .</b>	<b>27</b>
3.1. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия . . . . .	27
3.2. Обычное рентгенологическое исследование . . . . .	28
3.3. Количественное ультразвуковое исследование . . . . .	29
3.4. Количественная компьютерная томография . . . . .	29
3.5. Магнитно-резонансная томография . . . . .	30
<b>4. Клиническая классификация остеопороза и его диагностика . . . . .</b>	<b>31</b>
4.1. Клиническая классификация остеопороза . . . . .	31
4.2. Диагностика остеопороза . . . . .	34
4.2.1. Установление диагноза «остеопороз» . . . . .	34
4.2.2. Оценка тяжести остеопороза и риска переломов (программа FRAX) . . . . .	36
4.2.3. Лабораторная диагностика . . . . .	42
4.2.4. Наблюдение за больными остеопорозом . . . . .	45
<b>5. Факторы риска переломов и средства их профилактики . . . . .</b>	<b>47</b>
5.1. Факторы, снижающие прочность костей . . . . .	49
5.1.1. Минеральная плотность костной ткани . . . . .	49
5.1.2. Метаболизм костной ткани . . . . .	49
5.1.3. Немодифицируемые факторы риска . . . . .	49
5.1.4. Модифицируемые факторы риска . . . . .	52
<b>6. Фармакологические препараты в лечении остеопороза . . . . .</b>	<b>58</b>
6.1. Бисфосфонаты . . . . .	59
6.1.1. Алендроновая кислота (Алендронат*) . . . . .	60
6.1.2. Ризедроновая кислота . . . . .	60
6.1.3. Ибандроновая кислота . . . . .	61
6.1.4. Золедроновая кислота . . . . .	61
6.1.5. Бисфосфонаты в клинической практике . . . . .	61
6.2. Паратгормон (терипаратид) в лечении остеопороза . . . . .	63
6.2.1. Фармакология . . . . .	64
6.2.2. Доза и показания . . . . .	65
6.2.3. Клиническая практика . . . . .	65

6.3. Деносумаб	66
6.3.1. Фармакология	66
6.3.2. Дозы и показания	67
6.3.3. Побочные эффекты	68
6.4. Менопаузальная гормональная терапия и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	68
6.4.1. Эстрогены	68
6.4.2. Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен	69
6.5. Новые разрабатываемые препараты для лечения остеопороза	69
6.5.1. Ингибиторы катепсина К	69
6.5.2. Ингибиторы склеростина	70
<b>7. Наблюдение за больными остеопорозом</b>	<b>71</b>
7.1. Маркёры костного метаболизма	71
7.2. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	72
7.2.1. Изменение минеральной плотности костной ткани и риск перелома	72
7.3. Индивидуальная программа наблюдения за больным, получающим антиостеопоротические препараты	73
7.3.1. Первый визит: мотивация и обучение	73
7.3.2. Начальные наблюдательные визиты	74
7.3.3. Последующие наблюдательные визиты	75
7.4. «Лечебные каникулы» у больных, получающих бисфосфонаты	78
<b>8. Остеопороз в менопаузе</b>	<b>79</b>
8.1. Причины низкой минеральной плотности костной ткани в менопаузе	79
8.1.1. Болезни и препараты, вызывающие потерю костной ткани	79
8.1.2. Факторы, связанные с менструальным циклом	80
8.1.3. Факторы, связанные со стилем жизни	80
8.1.4. Женская атлетическая триада	80
8.2. Диагностика остеопороза у женщин в менопаузе	82
8.3. Лечение	83
8.3.1. Общий подход	83
8.3.2. Идиопатический остеопороз	84
8.3.3. Глюкокортикоидный остеопороз	84
8.3.4. Вторичный остеопороз	84
8.3.5. Выбор лечения	85
8.3.6. Наблюдение	85
<b>9. Остеопороз у мужчин</b>	<b>86</b>
9.1. Эпидемиология и последствия переломов у мужчин	86
9.1.1. Распространённость	86
9.1.2. Смертность	86
9.1.3. Заболеваемость	86
9.2. Патогенез низкотравматических переломов у мужчин	87
9.3. Диагностика остеопороза у мужчин	88
9.4. Лечение остеопороза у мужчин	88
9.4.1. Бисфосфонаты	88
9.4.2. Терипаратид	90
9.4.3. Деносумаб	90
9.4.4. Тестостерон	91
<b>10. Остеопороз, индуцированный глюкокортикоидами</b>	<b>92</b>
10.1. Влияние глюкокортикоидов на костную массу и переломы	92

10.2. Механизм действия глюкокортикоидов на кость . . . . .	92
10.3. Оценка риска переломов у больных, получающих глюкокортикоиды . . . . .	93
10.4. Лечение остеопороза, индуцированного глюкокортикоидами . . . . .	94
<b>11. Остеопороз у больных сахарным диабетом . . . . .</b>	<b>96</b>
<b>II. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ КОСТЕЙ . . . . .</b>	<b>99</b>
<b>12. Биосинтез, секреция и действие паратгормона . . . . .</b>	<b>101</b>
12.1. Регуляция кальциево-фосфорного обмена . . . . .	101
12.1.1. Паратгормон . . . . .	101
12.1.2. Витамин D . . . . .	102
12.1.3. Ростовый фактор-23 фибробластов . . . . .	103
12.1.4. Кальций-чувствительный рецептор . . . . .	103
12.1.5. Кальцитонин, ПТГ-подобные пептиды и другие гормоны, регулирующие кальциевый обмен . . . . .	104
12.1.6. Интеграция кальциевого и фосфорного гомеостаза . . . . .	104
<b>13. Гиперпаратиреоз . . . . .</b>	<b>106</b>
13.1. Причины . . . . .	106
13.2. Симптомы . . . . .	108
13.3. Биохимия крови и мочи . . . . .	109
13.4. Инструментальное обследование . . . . .	111
13.5. Гормональное обследование и диагностические признаки . . . . .	112
13.6. Патогенез симптомов и признаков . . . . .	113
13.7. Сопутствующие состояния, болезни и осложнения . . . . .	114
13.8. Лечение . . . . .	116
<b>14. Основные патологические состояния, сопутствующие нарушению секреции и действия паратгормона . . . . .</b>	<b>117</b>
14.1. Гиперкальциемия . . . . .	117
14.1.1. Этиология . . . . .	117
14.1.2. Симптомы . . . . .	118
14.1.3. Диагностика . . . . .	118
14.1.4. Обследование . . . . .	119
14.1.5. Лечение . . . . .	120
14.2. Гипокальциемия . . . . .	120
14.2.1. Этиология . . . . .	120
14.2.2. Клиническая картина . . . . .	122
14.2.3. Лечение . . . . .	123
14.3. Дефицит витамина D . . . . .	123
14.4. Гипомагниемия . . . . .	123
14.5. Гипофосфатемия . . . . .	125
14.5.1. Этиология . . . . .	125
14.5.2. Лечение . . . . .	125
14.6. Остеомаляция . . . . .	126
<b>15. Болезни, проявляющиеся гиперпаратиреозом . . . . .</b>	<b>127</b>
15.1. Первичный гиперпаратиреоз . . . . .	128
15.1.1. Определение . . . . .	128
15.1.2. Эпидемиология . . . . .	128
15.1.3. Этиология . . . . .	128
15.1.4. Патофизиология . . . . .	128
15.1.5. Клинические проявления . . . . .	129

15.1.6. Диагностика . . . . .	129
15.1.7. Лечение . . . . .	131
15.2. Вторичный гиперпаратиреоз . . . . .	134
15.2.1. Определение . . . . .	134
15.2.2. Этиология и распространённость . . . . .	135
15.2.3. Патофизиология и клиническая картина . . . . .	135
15.2.4. Лабораторное и инструментальное обследование . . . . .	135
15.2.5. Лечение . . . . .	135
15.2.6. Прогноз . . . . .	136
15.3. Третичный гиперпаратиреоз . . . . .	136
15.3.1. Определение . . . . .	136
15.3.2. Этиология . . . . .	137
15.3.3. Патофизиология . . . . .	137
15.3.4. Клинические проявления . . . . .	137
15.3.5. Лечение . . . . .	137
15.4. Сопровождающиеся гиперпаратиреозом редкие заболевания . . . . .	137
15.4.1. Семейная доброкачественная (гипокальциурическая) гиперкальциемия . . . . .	137
15.4.2. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях . . . . .	138
15.4.3. Кальцифилаксия . . . . .	138
<b>III. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D . . . . .</b>	<b>139</b>
<b>16. Ключевые механизмы развития дефицита витамина D и его определение . . . . .</b>	<b>141</b>
16.1. Этиология и патогенез дефицита . . . . .	141
16.2. Кальций и витамин D . . . . .	142
16.2.1. Роль витамина D в гомеостазе кальция . . . . .	142
16.2.2. Суточная потребность в кальции . . . . .	143
16.3. Витамин D . . . . .	143
16.3.1. Витамин D в организме . . . . .	143
16.3.2. Исследование витамина D . . . . .	144
16.3.3. Дефицит витамина D — определение . . . . .	144
<b>17. Клинические проявления гиповитаминоза D . . . . .</b>	<b>147</b>
17.1. Гиповитаминоз D и риск переломов . . . . .	148
17.2. Диагностика гиповитаминоза D . . . . .	148
<b>18. Устранение дефицита витамина D . . . . .</b>	<b>149</b>
18.1. Дозы . . . . .	149
18.2. Особые ситуации . . . . .	151
18.2.1. Беременность . . . . .	151
18.2.2. Хроническая болезнь почек . . . . .	151
18.2.3. Сочетание с гиперпаратиреозом . . . . .	152
18.3. Мониторинг . . . . .	152
18.3.1. Побочные эффекты . . . . .	153
18.3.2. Метаболиты витамина D . . . . .	153
18.3.3. Воздействие средневолнового ультрафиолетового облучения . . . . .	154
18.3.4. Кальций . . . . .	154
Заключение . . . . .	155
Рекомендуемая литература . . . . .	157

## 15. БОЛЕЗНИ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕСЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Классификация болезней, сопровождаемых гиперпаратиреозом, представлена в табл. 15.1.

**Таблица 15.1.** Болезни, проявляющиеся гиперпаратиреозом

### **I. Гиперсекреция ПТГ**

- Первичный гиперпаратиреоз:
  - аденома паращитовидной железы;
  - карцинома паращитовидной железы (если секретирует ПТГ);
  - гиперплазия паращитовидных желёз (в рамках синдрома МЭН).
- Вторичный гиперпаратиреоз на фоне:
  - ХПН;
  - синдрома мальабсорбции;
  - дефицита витамина D.
- Третичный гиперпаратиреоз как исход длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза.
- Врождённый гиперпаратиреоз.

### **II. Гиперчувствительность к ПТГ**

- Аутосомно-доминантная гиперкальциурическая гипокальциемия.

### **III. Резистентность к ПТГ**

- Псевдогипопаратиреоз.
- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.

### **IV. Нефункционалирующая паратиреоидная карцинома**

В норме снижение уровня кальция в крови стимулирует секрецию ПТГ, и если она наблюдается постоянно (например, в случае дефицита витамина D), тогда это состояние называют «вторичный гиперпаратиреоз» и оно отражает сохранённый механизм регуляции секреции ПТГ. В случае автономного синтеза ПТГ, вызванного опухолью паращитовидных желёз (85% случаев), это патологическое состояние называют «первичный гиперпаратиреоз». Вместе с тем наблюдают и автономно функционирующие первично возникшие гиперплазированные паращитовидные железы (15%), обычно на фоне МЭН, и тогда это тоже *первичный гиперпаратиреоз*, так как не выявляется какой-

либо патологический процесс, который мог привести к развитию автономно функционирующих гиперплазированных паращитовидных желёз. С другой стороны, длительная гипокальциемия, как правило, на фоне ХПН, дефицита витамина D или синдрома мальабсорбции, может привести к развитию автономной секреции ПТГ, и в этом случае, когда первичная причина очевидна, диагностируют *третичный гиперпаратиреоз* (подразумевают, что он возник на фоне вторичного гиперпаратиреоза).

С учётом сказанного диагностика болезней, сопровождаемых гиперпаратиреозом, начинается с верификации синдрома гиперпаратиреоза (см. выше), лишь после этого устанавливают его причину — первичный, вторичный или третичный. На последнем этапе выявляют локализацию патологически изменённых (-ой) аденом (-ы).

## 15.1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

### 15.1.1. Определение

*Первичный гиперпаратиреоз* — первично возникшая [на фоне опухоли (85%) или гиперплазии (15%) паращитовидных желёз] нерегулируемая секреция ПТГ, которая приводит к нарушению гомеостаза кальция.

### 15.1.2. Эпидемиология

Частота составляет около 20 случаев на 100 тыс. населения в год, и она в последние годы растёт в связи с улучшением диагностики гиперпаратиреоза. Наибольшую частоту регистрируют в возрасте 50–55 лет, у женщин выявляют в 3 раза чаще, чем у мужчин. Соотношение мужчин и женщин в возрастной группе старше 60 лет составляет 1:3. По распространённости первичный гиперпаратиреоз занимает 3-е место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы.

### 15.1.3. Этиология

15 Примерно в 85% случаев первичный гиперпаратиреоз вызывает единичная аденома паращитовидной железы, и только у 14% больных он возникает при множественных аденомах паращитовидных желёз или множественной их гиперплазии, в 1% случаев — при раке паращитовидной железы. Описаны семейные формы как часть проявлений синдрома МЭН 1-го или 2-го типа и семейный изолированный гиперпаратиреоз. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия и неонатальный тяжёлый гиперпаратиреоз также относят к этой категории.

### 15.1.4. Патофизиология

В случае первичного гиперпаратиреоза, вызванного аденомой, нормально функционирующая отрицательная обратная связь

между уровнем кальция в крови и секрецией ПТГ нарушена. Совсем другой механизм развития первичного гиперпаратиреоза при гиперплазии паращитовидных желёз: повышение числа ПТГ-продуцирующих клеток ведёт к нерегулируемой секреции ПТГ.

Хроническая гиперсекреция ПТГ приводит к изменениям, описанным выше (см. главу 13 «Гиперпаратиреоз»). При далеко зашедшей стадии гиперпаратиреоза, которая чаще всего развивается при первичном гиперпаратиреозе, выявляют следующие изменения со стороны костей.

- Субпериостальная резорбция дистальных фаланг.
- Сужение дистального отдела ключиц.
- На рентгенограмме черепа очаги резорбции (описываются как «соль и перец»).
- Бурые опухоли длинных костей.
- Постоянно повышенная экскреция кальция с мочой может сопровождаться образованием камней в почках.

Другие симптомы гиперпаратиреоза связаны с гиперкальциемией и неспецифичны для этого заболевания:

- мышечная слабость;
- быстрая утомляемость;
- тошнота и рвота;
- нейропсихические нарушения в виде депрессии, нарушения сознания;
- повышенная желудочная секреция, способная приводить к язвенной болезни;
- панкреатит (редко);
- в тяжёлых случаях — кома и смерть.

### 15.1.5. Клинические проявления

Клинические проявления гиперпаратиреоза подробно описаны в главе 13 «Гиперпаратиреоз».

С момента внедрения в широкую клиническую практику в 1970-е годы исследования содержания кальция в крови выраженные клинические проявления первичного гиперпаратиреоза стали отмечать редко, так как заболевание диагностируют на стадии раннего биохимического признака — гиперкальциемии. Фактически в большинстве случаев это субклинический (бессимптомный) первичный гиперпаратиреоз.

### 15.1.6. Диагностика

Диагностика разбивается на этапы.

- Верификация синдрома гиперпаратиреоза, которая описана в главе 13 «Гиперпаратиреоз».
- Верификация первичного гиперпаратиреоза.
- Локализация поражённой железы (жёлёз).

Случаи, когда возникают одновременно как гиперкальциемия, так и гиперсекреция ПТГ, встречаются очень редко.

В частности, при семейной доброкачественной (гипокальциурической) гиперкальциемии, при гиперкальциемии, индуцированной препаратами лития, и третичном гиперпаратиреозе. У относительно небольшого процента больных гиперпаратиреозом (10–15%) уровень ПТГ находится на верхней границе нормы, но при этом содержание кальция в крови неадекватно высокое. У части больных уровень сывороточного кальция нормальный на фоне повышенного содержания ПТГ (так называемый нормокальциемический гиперпаратиреоз). Причиной нормокальциемического варианта может быть ранняя стадия развития первичного гиперпаратиреоза или состояния, вызывающие вторичный гиперпаратиреоз:

- низкое потребление кальция;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- дефицит витамина D;
- почечная недостаточность;
- гиперкальциемия почечного происхождения.

Вторичный или третичный гиперпаратиреоз диагностируют исходя из клинического контекста. Гиперкальциемия, вызванная раком, обычно сочетается с низким уровнем ПТГ, хотя при этом может быть повышен уровень ПТГ-подобных пептидов.

При подозрении на гиперпаратиреоз у больных обязательно исследуют в сыворотке крови уровень общего или ионизированного кальция. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном исследовании, прежде чем больному будет назначено углублённое обследование. Завышенный уровень общего кальция может вызывать гемоконцентрация, например, при гиперальбуминемии (содержание ионизированного кальция при этом нормальное). У многих больных гиперкальциемии диагностируют поздно, на фоне выраженной клинической картины гиперпаратиреоза с тяжёлыми осложнениями, так как определение содержания кальция не входит в рутинное обследование больного.

Повышенный уровень интактного ПТГ в крови (вторая генерация тест-наборов для исследования ПТГ) в сочетании с увеличенным содержанием сывороточного кальция — диагностический признак первичного гиперпаратиреоза. Исследование суточной экскреции кальция с мочой необходимо для исключения семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

При лабораторном исследовании можно обнаружить незначительный гиперхлоремический ацидоз, гипофосфатемия и повышенную экскрецию кальция с мочой — от незначительной до умеренной.

При сохранённой функции почек уровень 25(OH)D выше 50 нмоль/л достаточен для подавления секреции ПТГ и предотвращения вторичного гиперпаратиреоза.

Рентгенологическое исследование используют для установления локализации поражённых паращитовидных желёз. Иногда его применяют в тех случаях, когда недостаточно данных для диагностики первичного гиперпаратиреоза. Поскольку во время операции рекомендуют исследовать все паращитовидные железы и удалять те, которые выглядят патологическими, большинство хирургов полагают, что рентгенологическое исследование паращитовидных желёз проводить нет смысла, когда больному по клиническим данным показано оперативное лечение. Вместе с тем если после хирургического лечения признаки гиперпаратиреоза не исчезают или возникает рецидив, рентгенологическое исследование весьма оправдано.

УЗИ области шеи безопасно и широко используется для локализации патологических паращитовидных желёз. Однако точность этого исследования зависит от опыта специалиста и полученные результаты очень вариабельны. В сопоставлении с рентгенологическим исследованием точность УЗИ достигает 75–80%. Для выявления атипично расположенных аденом УЗИ используют также интраоперационно.

Радиоизотопное сканирование проводят с радиометкой «сестамиби». Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби обычно используют для исследования сердца, и оказалось, что этот радионуклид накапливается в паращитовидных аденомах.

Чувствительность сканирования составляет 60–90%. Недостаток этого метода проявляется при диагностике множественных аденом — его чувствительность при этом снижается на 50%. В комбинации с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией этот метод очень эффективно позволяет локализовать паращитовидные аденомы, особенно при эктопическом их расположении или после неэффективного оперативного лечения.

Компьютерную и магнитно-резонансную томографию используют для локализации патологических паращитовидных желёз, особенно при их эктопическом расположении, например в средостении.

Ангиография и исследование содержания ПТГ в яремных венах позволяют латерализовать патологические аденомы, но эту технику используют лишь в отдельных исследовательских клинических центрах и у специально отобранных больных.

## 15.1.7. Лечение

### *Показания к хирургическому лечению*

В настоящее время общепризнано, что во всех случаях *симптоматического гиперпаратиреоза* или же очевидного поражения органов-мишеней лечением выбора служит паратиреоид-эктомия, в частности, операция показана в следующих случаях:

- несомненные симптомы гиперкальциемии; вместе с тем если у больного наблюдаются только неспецифические симптомы гиперкальциемии (боли в животе, повышенная утомляемость или умеренно выраженные когнитивные нарушения), то эффективность хирургического лечения оказывается не всегда очевидной;
- нарушение функции почек;
- камни в почках (симптоматические или радиографические);
- паратиреоидное поражение костей, особенно фиброзно-кистозный остеит;
- панкреатит.

В случае *бессимптомного гиперпаратиреоза* показания к операции, выработанные хирургами Великобритании и США, следующие:

- уровень сывороточного кальция  $< 3,0$  ммоль/л;
- экскреция кальция с мочой  $10$  ммоль/сут (необязательное показание в США);
- клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин (необязательное показание в Великобритании);
- МПК (Т-счёт)  $< -2,5$  (в США ещё и малотравматичный перелом в анамнезе);
- возраст  $< 50$  лет.

Оперативное удаление паращитовидных желёз должен осуществлять только опытный хирург (не менее 20 операций на паращитовидных железах в год). В случае гиперплазии удаляют не все железы, а если все, то рекомендована имплантация удалённой железы в легкодоступном для возможного последующего удаления месте.

### *Послеоперационные осложнения и исходы*

- Парез голосовых связок вследствие повреждения возвратного нерва.
- Гипокальциемия.
  - По тяжести:
    - ✧ транзиторная, вследствие подавления секреции ПТГ нормальными железами из-за гиперсекреции ПТГ опухолью паращитовидной железы;
    - ✧ умеренная и более или менее постоянная, требующая лечения пероральными препаратами, содержащими кальций и метаболиты витамина D;
    - ✧ тяжёлая.
  - По этиологии:
    - ✧ вследствие истощения запасов кальция в костях («голодная кость»);
    - ✧ в случае предшествующей болезни костей, сопровождаемой нарушением запасов кальция.

- Лечение:
  - ✧ назначают после операции кальцитриол 1 мкг/сут (иногда нужна большая доза) совместно с пероральным препаратом кальция 3 раза в день; такое лечение назначают на несколько недель;
  - ✧ назначают до операции препаратов витамина D снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии, но рекомендуют мониторировать уровень кальция до операции;
  - ✧ при острой тяжёлой гипокальциемии внутривенно вводят препараты кальция для стабилизации нарушенного кальциевого обмена;
  - ✧ менее чем в 5% случаев уровень кальция не нормализуется, что требует решения вопроса о дополнительном обследовании больного и повторного хирургического лечения.
- В случае верифицированной гиперплазии паращитовидных желёз (в том числе и при синдроме МЭН) у больных нужно регулярно исследовать уровень кальция в крови для своевременной диагностики рецидива гиперпаратиреоза.
- Если после операции развился устойчивый гипопаратиреоз, больному назначают постоянное лечение препаратами кальция в комбинации с витамином D. Такое лечение часто сопровождается гиперкальциемией, что повышает риск развития мочекаменной болезни. Для уменьшения гиперкальциемии целевое значение сывороточного кальция должно быть на нижней границе нормы.

### *Консервативная тактика ведения больного без оперативного вмешательства*

Такая тактика рекомендована в случае умеренных проявлений гиперпаратиреоза без поражения органов-мишеней. У большинства таких больных заболевание не прогрессирует многие годы, но за ними необходимо регулярное наблюдение. В случае прогрессирования болезни показано хирургическое лечение.

### *Медикаментозное лечение*

Медикаментозное лечение проводят только в тех случаях, когда хирургическое лечение по той или иной причине невозможно.

- Менопаузальная гормональная терапия
  - Сохраняет костную массу.
  - Следует учитывать долгосрочный риск развития рака молочных желёз, венозного тромбоза, болезней сердца или инсульта.
- Бисфосфонаты
  - Сохраняют костную массу.

- Вызывают клинически незначимое действие на уровень кальция в крови и моче.
- Агонисты кальций-чувствительного рецептора
  - Цинакалцет (Мимпара<sup>®</sup>) — назначают по 30 мг 2 раза в день.
    - ✧ Снижает концентрацию кальция в крови, но не в моче.
    - ✧ Повышает чувствительность кальций-чувствительных рецепторов, что приводит к снижению секреции ПТГ.
    - ✧ Препарат лицензирован также для лечения:
      - первичного гиперпаратиреоза у больных, у которых хирургическое вмешательство противопоказано или клинически нецелесообразно, либо в тех случаях, когда по результатам обследования источник гиперпродукции ПТГ установить невозможно;
      - тяжёлого вторичного гиперпаратиреоза у больных, находящихся на диализе;
      - паратиреоидной карциномы.

*Наблюдение за больными гиперпаратиреозом, хирургическое лечение которым не проводят*

Консенсус британских и американских специалистов представлен в табл. 15.2.

**Таблица 15.2.** Регулярность обследования больного при гиперпаратиреозе, когда операцию не проводят

Показатель	Британия	США
Сывороточный кальций	6 мес	12 мес
Креатинин сыворотки крови	6 мес	12 мес
Артериальное давление	6 мес	Нет рекомендации
ПТГ	6 мес	Нет рекомендации
Кальций в моче	12 мес	Не показано
Креатинин в моче	12 мес	Не показано
МПК	24–36 мес	12–24 мес
Рентгенологическое исследование или УЗИ органов брюшной полости	36 мес	Не показано

## 15.2. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

### 15.2.1. Определение

*Вторичный гиперпаратиреоз* — гиперпродукция ПТГ вследствие хронической патологической стимуляции его секреции.

### 15.2.2. Этиология и распространённость

Основная причина — гипокальциемия на фоне ХПН или дефицита витамина D (последний часто своевременно не диагностируют).

При ХПН гиперсекреция ПТГ связана с гипокальциемией, гипофосфатемией и нарушением образования 1,25-дигидроксивитамина D в поражённых почках. Гиперфосфатемия — особенно важный фактор, так как она непосредственно стимулирует синтез ПТГ, гиперплазию паращитовидных желёз и опосредованно вызывает вторичный гиперпаратиреоз, снижая уровень кальция в крови.

### 15.2.3. Патопфизиология и клиническая картина

Изменения со стороны органов и систем на фоне гиперпаратиреоза описаны в главе 13 «Гиперпаратиреоз».

### 15.2.4. Лабораторное и инструментальное обследование

- При вторичном гиперпаратиреозе обычно уровень кальция в сыворотке крови находится на нижней границе нормы, а уровень ПТГ повышен.
- Уровень фосфата в крови при ХПН повышен, а при дефиците витамина D — снижен.
- Большинство экспертов признано, что диагностически значимый для гиповитаминоза D порог — 20 нг/мл (50 нмоль/л) 25-гидроксивитамина D. Содержание 25-гидроксивитамина D в пределах 21–29 нг/мл указывает на относительную недостаточность витамина D, а более 30 нг/мл — исключает гиповитаминоз D.
- Рентгенологическое исследование направлено на выявление костной патологии, особенно в болезненных участках.
- Исследование, направленное на выявление патологически изменённых паращитовидных желёз, не проводят в случае вторичного гиперпаратиреоза.

### 15.2.5. Лечение

В отличие от первичного гиперпаратиреоза, при вторичном медикаментозное лечение является ведущим.

- Дефицит витамина D корректируют назначением капсул с витамином D<sub>2</sub> (50 тыс. МЕ 1 раз в неделю) в течение 8 нед, и курс повторяют, если гиповитаминоз не устраняется. Возможны и другие схемы лечения (см. раздел 18).
- В случае ХПН рекомендуют поддерживать уровень ПТГ в пределах, обеспечивающих нормальный костный метаболизм и минимизирующих кальцификацию мягких тканей.
  - В диете содержание фосфатов ограничивают, если уровень ПТГ остаётся повышенным, несмотря на достаточное содержание 25-гидроксивитамина D (>30 нг/мл).

- Назначают сорбенты фосфата, если гиперфосфатемия сохраняется, несмотря на диетические ограничения. Обычно это вещества на кальциевой основе (кальция карбонат или кальция ацетат<sup>49</sup>) и не содержащие сорбенты кальция, такие как севеламер или лантана карбонат.
- Потребление кальция в диете должно быть ограничено до 2 г/сут.
- Можно использовать витамин D и его аналоги, включая кальцитриол или его аналоги.
- Кальциймиметики (цинакалцет) значительно улучшают биохимические показатели. Вместе с тем в большом рандомизированном клиническом исследовании EVOLVE было показано, что назначение цинакалцета существенно повышает риск развития гипокальциемии и, несмотря на эффективное снижение гиперсекреции ПТГ, смертность у больных с конечной стадией почечной недостаточности повышалась, а также не улучшались показатели сердечно-сосудистой смертности.

Хирургическое лечение назначают больным, у которых, несмотря на эффективный медикаментозный контроль биохимических показателей (уровень кальция и ПТГ), прогрессируют осложнения гиперпаратиреоза — как костные, так и с локализацией в других тканях. Также хирургическое лечение показано при резистентности к медикаментозной терапии. Рекомендуют удалять все парашитовидные железы, в противном случае высока вероятность рецидива. В ряде случаев для обеспечения заместительного лечения рекомендуют имплантировать удалённую парашитовидную железу (аутотрансплантация) в доступное для хирургического удаления место (обычно в специально сформированный карман в мышцах предплечья).

### 15.2.6. Прогноз

Медикаментозное лечение вторичного гиперпаратиреоза эффективно у большинства больных. После операции на парашитовидных железах у 10% возникает рецидив вследствие гиперсекреции ПТГ неудалёнными железами или гиперплазии аутотрансплантата. Иногда после операции развивается хронический гипопаратиреоз, и если удалённые железы сохраняются в криокамере, то их подсаживают. В противном случае назначают постоянно препараты кальция и витамина D.

## 15.3. ТРЕТИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

### 15.3.1. Определение

*Третичный гиперпаратиреоз* — избыточная нерегулируемая секреция ПТГ, возникшая вследствие длительно некомпенси-

рованного вторичного гиперпаратиреоза и вызывающая гиперкальциемию.

### 15.3.2. Этиология

Болезнь характеризуется автономной гиперсекрецией ПТГ, которая сопровождается гиперкальциемией. Этиология неизвестна, но предполагают, что заболевание обусловлено моноклональной экспансией паратиреоидных клеток (образование узла внутри гиперплазированной железы). При этом может повыситься пороговое значение для кальций-чувствительного механизма регуляции, что и приводит к постоянной гиперкальциемии. У большинства больных патологический процесс захватывает все железы.

### 15.3.3. Патофизиология

Чаще всего третичный гиперпаратиреоз возникает у больных после трансплантации почек, когда, несмотря на нормализацию функции почек, гиперсекреция ПТГ сохраняется, и при этом уровень кальция в плазме крови в пределах референсных значений или даже повышен. Иногда при этом наблюдают резистентность к лечению кальциймиметиком, и этот тип третичного гиперпаратиреоза особенно опасен, так как уровень фосфатов часто повышен. Сочетание увеличенного уровня кальция и фосфатов может привести к развитию генерализованного кальциноза тканей.

### 15.3.4. Клинические проявления

Клиническая картина сводится к проявлениям синдрома гиперпаратиреоза (см. главу 13 «Гиперпаратиреоз»).

### 15.3.5. Лечение

Лечение не отличается от предлагаемого при первичном гиперпаратиреозе (см. выше).

## 15.4. СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 15.4.1. Семейная доброкачественная (гипокальциурическая) гиперкальциемия

Обусловлена генетически детерминированным нарушением функционирования кальций-чувствительного рецептора. Характерны гиперкальциемия, гипофосфатемия и гипермагниемия. Уровень ПТГ умеренно повышен или находится в пределах референсных значений. Дифференцируют от первичного гиперпаратиреоза по уровню суточной экскреции кальция с мочой, которая снижена. Удаление паращитовидных желёз не показано, так как течение болезни бессимптомное.

### **15.4.2. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях**

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях обычно вызвана синтезом опухолью пептидов, обладающих биологической активностью ПТГ. Описаны лишь единичные случаи секреции истинного ПТГ злокачественной опухолью. По аналогии с синдромом Кушинга гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях можно определить как эктопическую продукцию ПТГ. Секретируемые опухолью пептиды являются фактически естественными биологическими аналогами ПТГ, поэтому при обычных методах исследования уровень ПТГ оказывается или нормальным, или слегка повышенным. Вместе с тем именно они вызывают гиперкальциемии при опухолях. Реже гиперкальциемия связана с локальным остеоллизом, иногда с гиперпродукцией 1,25-дигидроксивитамина D. Этот тип патологии обычно выявляют среди госпитализированных больных и в большинстве случаев легко дифференцируют от первичного гиперпаратиреоза ввиду выраженной клинической картины злокачественного новообразования.

### **15.4.3. Кальцифилаксия**

Кальцифилаксия известна также под названием «уремический гангренозный синдром». Очень редкое патологическое состояние, которое выявляют у больных ХПН и вторичным или третичным гиперпаратиреозом. Оно характеризуется ишемическим некрозом кожи вследствие отложения кристаллов фосфата кальция и последующего воспаления в сосудах мелкого и среднего калибра. Точный механизм развития неизвестен, так как уровни кальция и фосфатов в крови чаще всего находятся в пределах референсных значений. Заболевание обычно имеет фатальный исход. Во многих случаях стабилизирует течение болезни тотальная паратиреоидэктомия.