

ОГЛАВЛЕНИЕ

■ Предисловие	4
■ Сокращения	6
1. Болезни гипофиза (нейроэндокринология)	8
2. Щитовидная железа	12
3. Болезни паращитовидных желез	62
4. Сахарный диабет	69
5. Ожирение	106
6. Болезни надпочечников	115
7. Остеопороз	126
8. Болезни репродуктивной системы	135
9. Болезни эндокринной системы и беременность	138
10. Ошибки в назначении и интерпретации результатов гормональных анализов	148
11. Болезни эндокринной системы у детей	160

2. Щитовидная железа

СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Диагностика

Диагностика тиреотоксикоза только на основании сниженного уровня ТТГ

Обнаружение низкого уровня ТТГ само по себе не может быть основанием для установления диагноза тиреотоксикоза и тем более для назначения тиреостатиков. При выявлении пониженного уровня ТТГ врач должен назначить дообследование — определение свободных фракций T_4 и T_3 . После этого становится ясным, имеем ли мы дело с явным тиреотоксикозом (в т. ч. с T_3 -тиреотоксикозом) либо с субклиническим тиреотоксикозом (сниженный ТТГ при нормальных значениях свободного T_4 , свободного T_3). Если при обнаружении явного тиреотоксикоза следующий шаг — поиск его причины, то субклинический тиреотоксикоз не всегда требует от врача активных действий (подробнее см. разд. «Лечение»).

Кроме того, у больных в тяжелом состоянии (например, острый период инфаркта миокарда, нервная анорексия), которым по каким-то причинам проводится исключение тиреотоксикоза, низкий уровень ТТГ нередко связан с так называемым синдромом эутиреоидной патологии (см. далее). При определении уровней свободного T_4 и T_3 у таких пациентов они оказываются нормальными или низкими.

Низкий уровень ТТГ может быть отражением транзиторного, проходящего деструктивного тиреотоксикоза, лабораторным артефактом из-за нарушения преаналитического этапа (прием витаминов, содержащих биотин — вещество, добавляемое в настоящее время в тест-системы для усиления связывания антитела с антигеном).

Крайне редки генетически детерминированные варианты ТТГ, дающие стойко сниженные цифры этого вещества в некоторых тест-системах.

Отсутствие должного подтверждения диагноза диффузного токсического зоба у больных без эндокринной офтальмопатии (назначение тиреостатических препаратов по факту выявления сниженного ТТГ)

Широко распространенная ошибка — установление диагноза диффузного токсического зоба (ДТЗ или болезнь Грейвса) всем больным с тиреотоксикозом без узловых образований в железе, при этом термины «тиреотоксикоз» и «ДТЗ» рассматриваются как синонимы. Несмотря на то что ДТЗ — действительно наиболее частая причина тиреотоксикоза, в отсутствие эндокринной офтальмопатии (ЭОП, которая позволяет установить диагноз ДТЗ без дополнительных обследований) необходимо исключать и другие его причины. В первую очередь речь идет о деструктивном тиреотоксикозе, имеющем транзиторный характер и не требующем назначения тиреостатиков. Очень часто такая ситуация возникает в первые 6 мес. после родов, когда тиреотоксическую фазу послеродового тиреоидита ошибочно принимают за манифестацию ДТЗ.

Напомним, что алгоритм обследования пациента с тиреотоксикозом подразумевает проведение дифференциального диагноза у пациента без ЭОП с использованием сцинтиграфии и/или определения уровня антител (АТ) к рецептору ТТГ (рТТГ) [Кроненберг Г.М. и др., 2010]. Незнание этого алгоритма или его невыполнение приводят к необоснованному назначению тиреостатиков при деструктивном тиреотоксикозе. Исключения составляют случаи клинически и лабораторно выраженного тиреотоксикоза, длящегося более трех месяцев либо рецидивирующего после отмены тиреостатиков. Такое течение характерно для ДТЗ.

Отдельно хотелось бы отметить ошибки в диагностике и лечении тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита. Это циклическое нарушение функции щитовидной железы, возникающее обычно в первые 2–6 мес. после родов или прерывания беременности примерно у 5% всех женщин, которое очень часто принимают за манифестацию болезни Грейвса, что приводит к необоснованному назначению тиреостатиков. Часто женщинам еще и запрещают грудное вскармливание. Напомним, что большинство случаев мягкого тиреотоксикоза в течение первых 6 мес. после родов или иного окончания беременности у женщин без признаков эндокринной офтальмопатии вызвано деструкцией тиреоцитов в результате послеродового тиреоидита. Для дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса используют либо наблюдение в динамике (при послеродовом тиреоидите через 4–8 нед. наступает фаза гипотиреоза или нормализация функции щитовидной железы), либо определение уровня АТ к рТТГ (повышены в большинстве случаев болезни Грейвса и отрицательны в большинстве случаев послеродового тиреоидита) [Alexander E.K., Pearce E.N. et al., 2017].

Отсутствие дифференциального диагноза при йод-индуцированных и цитокин-индуцированных тиреоидитах

При выявлении тиреотоксикоза важен сбор анамнеза о сопутствующих заболеваниях и получаемой терапии. Растет число больных, получающих антиаритмическую терапию амиодароном или лечение цитокинами (в первую очередь это терапия интерферонами при тяжелых аутоиммунных заболеваниях — например, при рассеянном склерозе; кроме того, интерфероны все еще используются для противовирусной терапии гепатита С), а также число процедур с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ (компьютерная томография с контрастированием, ангиография, эндоваскулярные вмешательства). У всех этих пациентов повышен риск нарушения функции щитовидной железы, в т. ч. развития тиреотоксикоза, однако такой тиреотоксикоз может быть как деструктивным, так и аутоиммунным. Поскольку тактика при этих состояниях принципиально различна, для дифференциальной диагностики следует использовать скintiграфию щитовидной железы, а при невозможности ее выполнения — определение уровня АТ к рТТГ. Особенно важно помнить о дифференциальном диагнозе между двумя типами амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (а также о том, что встречаются смешанные варианты).

Определение уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при тиреотоксикозе и ошибочное установление диагноза аутоиммунного тиреоидита при их повышении

Показания для определения уровня АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) довольно узки. Определять их у пациента с тиреотоксикозом нецелесообразно, поскольку результат не представляет никакого клинического значения. Повышение уровня АТ к ТПО не есть специфический признак аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Уровень АТ к ТПО и ТГ может быть высоким при любом аутоиммунном поражении железы (болезнь Грейвса, послеродовой/«молчаливый» тиреоидит, подострый тиреоидит, АИТ). Ошибочный диагноз АИТ при болезни Грейвса приводит к неадекватному лечению последней (короткие курсы тиреостатиков, выжидательная тактика, отказ от радикального лечения).

Поздняя диагностика/отсутствие диагноза у пожилых пациентов (тиреотоксикоз под маской нарушений ритма, ишемическая болезнь сердца)

Как известно, клиника тиреотоксикоза у пожилых пациентов не столь яркая и часто ограничивается кардиальными проявлениями, немотивированным похудением и изменениями настроения. Поскольку в пожилом возрасте сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца, когнитивные нарушения и изменения массы тела встречаются довольно часто по другим причинам,

диагноз тиреотоксикоза может запаздывать на годы. Особенно важно не забывать об исключении тиреотоксикоза у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Наиболее частой причиной синдрома тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста в регионах с дефицитом йода служит функциональная автономия щитовидной железы при многоузловом зобе [Фадеев В.В., 2007]. С другой стороны, при оценке функции щитовидной железы у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями следует помнить о том, что низкий уровень ТТГ при нормальном (чаще низконормальном) уровне свободного T_4 может объясняться синдромом эутиреоидной патологии, а не субклиническим тиреотоксикозом.

Отсутствие активного выявления дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих амиодарон

Амиодарон — антиаритмик, который содержит фармакологические дозы йода (до 37% массы препарата) и способен ингибировать превращение T_4 в T_3 . Примерно у 15–20% всех пациентов, получающих амиодарон, развиваются преходящие или стойкие нарушения функции щитовидной железы. Препарат назначается больным с сердечно-сосудистой патологией, зачастую по жизненным показаниям, и недиагностированный гипотиреоз, и в особенности тиреотоксикоз, могут существенно ухудшать прогноз у этих пациентов. Важно помнить, что нарушения функции щитовидной железы могут возникнуть в течение нескольких месяцев после окончания приема препарата (описаны случаи развития амиодарон-ассоциированного тиреотоксикоза через 1,5–2 года после отмены амиодарона). К сожалению, иногда врачи забывают о необходимости контроля уровня ТТГ у таких пациентов.

Незнание нормативов ТТГ у беременных женщин, гипердиагностика диффузного токсического зоба в I триместре беременности

Скрининг на выявление гипотиреоза у беременных получает распространение в нашей стране. К сожалению, зачастую определение ТТГ и свободного T_4 проводится слишком поздно (во II и даже в III триместрах), когда коррекция гипотиреоза уже не так важна, как на ранних сроках беременности. При своевременном определении ТТГ и свободного T_4 (при сроке беременности 8–12 нед.) важно правильно интерпретировать полученные результаты, поскольку довольно часто у здоровых беременных ТТГ оказывается ниже референсных пределов для небеременных, а свободный T_4 может немного превышать эти пределы [Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И., 2003]. Напомним, что условной нижней границей референсных значений для беременных в первом триместре считается цифра 0,1 мМЕ/л. Тем не менее примерно у 5% всех беременных в сроке 7–11 нед. уровень ТТГ будет ниже 0,1 мМЕ/л, а иногда даже неопределяемым. Большинство этих случаев относится к физиологическому состоянию, гипертиреозу беременных, и не требует никакого лечения. Незнание этих особенностей

приводит к гипердиагностике ДТЗ у беременных, ошибочному назначению тиреостатиков и даже к рекомендациям о прерывании беременности.

Лечение

Назначение тиреостатиков при деструктивном тиреотоксикозе

Обычно эта ошибка обусловлена неверной диагностикой, когда всем больным с синдромом тиреотоксикоза устанавливают диагноз ДТЗ. Однако существует ошибочная практика назначения небольших доз тиреостатиков и при деструктивном тиреотоксикозе. Напомним, что при деструкции тиреоцитов тиреотоксикоз никогда не бывает длительным, разрешается самостоятельно и не требует назначения тиреостатиков, поскольку гиперфункцией тиреоцитов не сопровождается и серьезных рисков для пациента не представляет. Максимум, что может потребоваться в тиреотоксической фазе различных тиреоидитов, — назначение β -блокаторов на короткий срок для облегчения симптомов (сердцебиение, тремор); при подостром тиреоидите используют нестероидные противовоспалительные средства или глюкокортикоиды, при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2-го типа показаны глюкокортикоиды (отличить последний вариант от амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го типа помогает скинтиграфия щитовидной железы). Назначение тиреостатической терапии в тиреотоксической фазе послеродового тиреоидита не показано даже в случаях значительного повышения уровней свТ₄ и/или свТ₃.

Назначение тиреостатиков при однократном выявлении сниженного уровня ТТГ

Низкий ТТГ при нормальном уровне периферических тиреоидных гормонов может встречаться при субклиническом тиреотоксикозе (дебют ДТЗ, деструктивные тиреоидиты, субкомпенсированная функциональная автономия), а также при синдроме эутиреоидной патологии у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и острыми состояниями [Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю. и др. РАЭ, 2014]. Выявление сниженного ТТГ предполагает определение свободных Т₄ и Т₃, при их нормальном уровне чаще всего требуется повторное определение функции щитовидной железы через 2–6 мес. У женщин репродуктивного возраста не стоит забывать о возможной беременности, о которой женщина может еще не знать (физиологическое снижение уровня ТТГ на ранних сроках). Если субклинический тиреотоксикоз сохраняется на протяжении 3–6 мес., то рекомендуется поиск его причины, прежде всего субклинической стадии ДТЗ и субкомпенсированной функциональной автономии одного или нескольких узловых образований щитовидной железы. С этой целью назначают

сцинтиграфию щитовидной железы; иногда — определение уровня АТ к рТТГ. Увеличивается число исследований, демонстрирующих потенциальную опасность длительного субклинического тиреотоксикоза — прежде всего, повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, аритмий сердца, а также рисков остеопороза, когнитивных расстройств и нарушений настроения, особенно у пациентов старших возрастных групп. Назначение тиреостатиков настоятельно рекомендовано у пациентов со стойко сниженным уровнем ТТГ (менее 0,1 мМЕ/л) при следующих условиях: возраст старше 65 лет, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз, клинически выраженные симптомы тиреотоксикоза. Лечение также должно рассматриваться при стойком снижении ТТГ менее 0,1 мМЕ/л и у пациентов моложе 65 лет [АТА, 2016]. При стойком снижении ТТГ ниже референсных значений лаборатории, но более 0,1 мМЕ/л поиск причины и лечение должны рассматриваться у пациентов старше 65 лет, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом. У пациентов моложе 65 лет, не имеющих этих факторов риска, при значении ТТГ 0,1 и более мМЕ/л субклинический тиреотоксикоз требует только наблюдения; поиск его причин необязателен. Оценка функции щитовидной железы у тяжелобольных пациентов должна проводиться по строгим показаниям, по возможности определение ТТГ рекомендуется отложить до выздоровления или компенсации основного заболевания; при интерпретации результатов у таких больных всегда следует помнить о возможности синдрома зутиреоидной патологии.

Упорное назначение консервативной терапии при рецидивирующем иммуногенном тиреотоксикозе

Рецидив ДТЗ служит показанием к радикальному лечению [Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., и др. РАЭ, 2014; АТА, 2016].

Прерывистое назначение тиреостатиков в течение многих лет, а затем их отмена «до следующего рецидива», довольно часто встречаются в нашей стране и рано или поздно приводят к висцеральным осложнениям тиреотоксикоза и инвалидизации пациента.

Неинформирование пациентов с болезнью Грейвса о возможности проведения терапии радиоактивным йодом, дезинформирование о ее рисках

Зарубежные клинические рекомендации по диагностике и лечению БГ предусматривают радиоiod-терапию (РИТ) в качестве метода выбора при впервые выявленном заболевании. К сожалению, РИТ остается труднодоступным методом лечения в нашей стране. Специализированных центров мало, стоимость лечения высока. Большинство пациентов с ДТЗ даже не получают информации о существовании такой возможности. Однако многие пациенты,

будучи адекватно информированными, предпочитают РИТ хирургическому лечению.

Нередки случаи, когда пациент сам находит информацию об этом методе терапии, однако лечащий врач дезинформирует его о рисках лечения, говоря о том, что РИТ противопоказана в молодом возрасте, при большом размере железы, а иногда и вовсе пугая пациента «развитием онкопатологии».

В настоящее время абсолютным противопоказанием к лечению тиреотоксикоза методом РИТ считается беременность и кормление грудью (оговоримся, что планирование беременности допускается через 6–12 мес. после проведения РИТ). Согласно современным рекомендациям, не менее чем за 48 ч до терапии радиоактивным йодом все женщины репродуктивного возраста должны пройти тест на беременность. Ограничений по возрасту у взрослых пациентов нет, у детей с ДТЗ также возможно назначение радиойодтерапии с целью достижения гипотиреоза [ATA, 2016]. Узловой коллоидный зоб, диагноз которого подтвержден цитологически, также не служит противопоказанием к РИТ [Кроненберг Г.М. и др., 2010; ATA, 2016].

Назначение длительной тиреостатической терапии при многоузловом токсическом зобе и тиреотоксической аденоме

Поскольку возможно сосуществование ДТЗ и коллоидных узлов, то при обнаружении тиреотоксикоза у лиц с узловыми образованиями в щитовидной железе и отсутствием явных признаков ЗОП диагноз должен быть подтвержден скинтиграфией железы. Многоузловой токсический зоб и тиреотоксическая аденома требуют радикального лечения (метод выбора — РИТ, возможно хирургическое лечение). Выбор пожизненной консервативной терапии может быть оправдан только у лиц старческого возраста, имеющих высокие анестезиологические риски, при отказе или невозможности проведения РИТ.

Назначение консервативной терапии диффузного токсического зоба при явных предикторах ее неэффективности

Известны три метода лечения болезни Грейвса: консервативная терапия, хирургическое лечение и РИТ. Выбор конкретного метода зависит от клинической ситуации, планов и предпочтений пациента. В России и, в меньшей степени, в европейских странах традиционно терапией первой линии считается консервативное лечение. Однако при наличии предикторов неэффективности такой терапии эта тактика ошибочна и наносит вред пациенту.

Целесообразно рассматривать радикальное лечение как метод выбора в следующих случаях:

- объем железа более 30–40 мл;
- планирование беременности в ближайшем будущем;
- тяжелый тиреотоксикоз с высоким уровнем АТ к рТТГ;
- непереносимость тиреостатиков (в первую очередь аллергические реакции, агранулоцитоз, лекарственный гепатит);
- повышенный уровень АТ к рТТГ после 6 мес. консервативной терапии;
- отсутствие нормализации уровня ТТГ спустя 6 мес. лечения либо рецидивы тиреотоксикоза на фоне консервативной терапии.

Кроме того, при разъяснении низкой эффективности консервативного лечения (при изначально благоприятных клинических условиях эффективность его не превышает 30–40 %), необходимости в течение года принимать препараты и каждый месяц контролировать гормональные показатели некоторые пациенты сразу выбирают радикальную терапию.

Отсутствие адекватного контроля эффективности лечения

Зачастую эндокринологи назначают тиреостатики «по схеме» (т. е. в течение первого месяца — стартовая доза тиреостатика, затем — постепенное снижение и иногда добавление тироксина). Доза тиреостатика должна оперативно корректироваться в зависимости от уровня свободного T_4 ; первый контроль свободного T_4 назначается через 3–4 нед. после начала приема стартовой дозы. Дозу тиреостатика снижают до поддерживающей после достижения нормального уровня свободного T_4 . Затем контроль свободного T_4 проводится 1 раз в 4–6 нед. при использовании схемы «блокируй» и 1 раз в 2–3 мес. при схеме «блокируй и замещай» в адекватных дозах. Контроль уровня ТТГ в большинстве случаев нецелесообразен чаще чем 1 раз в 3 мес. [Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., и др. РАЭ, 2014]. Эксперты считают, что контроль уровня АТ к рецептору ТТГ также может быть полезен для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Рекомендуется определять уровень АТ к рТТГ через 6 мес. после начала лечения, а также перед предполагаемой отменой тиреостатика, спустя 12–18 мес. после начала лечения [АТА, 2016].

Отсутствие осторожности в отношении возможного агранулоцитоза и лекарственного гепатита при назначении тиреостатиков

В нашей стране обычной практикой при назначении тиреостатиков является более или менее регулярный контроль общего анализа крови, гораздо реже контролируется уровень трансаминаз. Однако наиболее серьезные побочные эффекты метимазола и пропилтиоурацила могут развиваться в любой момент, вне зависимости от продолжительности терапии, и требуют немедленной отмены тиреостатика, а иногда и срочного медицинского вмешательства. Поэтому при назначении тиреостатической терапии пациента всегда следует предупреждать о том, что при развитии подозрительных симптомов (зудящая

3. Болезни паращитовидных желез

Общая проблема диагностики гипо- и гиперфункции паращитовидных (оклощитовидных) желез заключается в точности лабораторного определения кальция и паратгормона (ПТГ, паратиреоидный гормон). Оба этих показателя очень чувствительны к соблюдению требований по забору и транспортировке крови. Следует помнить, что при определении уровня общего кальция крови для исключения ложноположительных или ложноотрицательных результатов нужно проводить расчетную коррекцию показателя с учетом уровня альбумина сыворотки. Эти вопросы обсуждаются в гл. 10.

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Поздняя диагностика

Если развитие гипопаратиреоза ожидаемо (например, при операциях на щитовидной или паращитовидных железах), для скрининга этого состояния достаточно определения уровня кальция и/или паратгормона. При идиопатическом гипопаратиреозе (аутоиммунном и др.), поражении паращитовидных желез при гемохроматозе, болезни Вильсона, метастазах опухолей, воздействии лекарственных средств развитие заболевания часто остается незамеченным. Учитывая неспецифичность клинических проявлений гипопаратиреоза, в первую очередь следует отметить важность исключения гипокальциемии у больных с судорожным синдромом. При сниженном (или низконормальном) уровне кальция необходимо определение уровня ПТГ.

«Нормальный уровень кальция исключает гипопаратиреоз»

При гипопаратиреозе уровень кальция и ПТГ может находиться и в пределах нормы (но при этом оба могут быть низконормальными). В связи с этим при по-

определении на данное заболевание необходимо определить уровень как кальция, Ca^{2+} и использовать номограмму, приведенную на рис. 3.1.

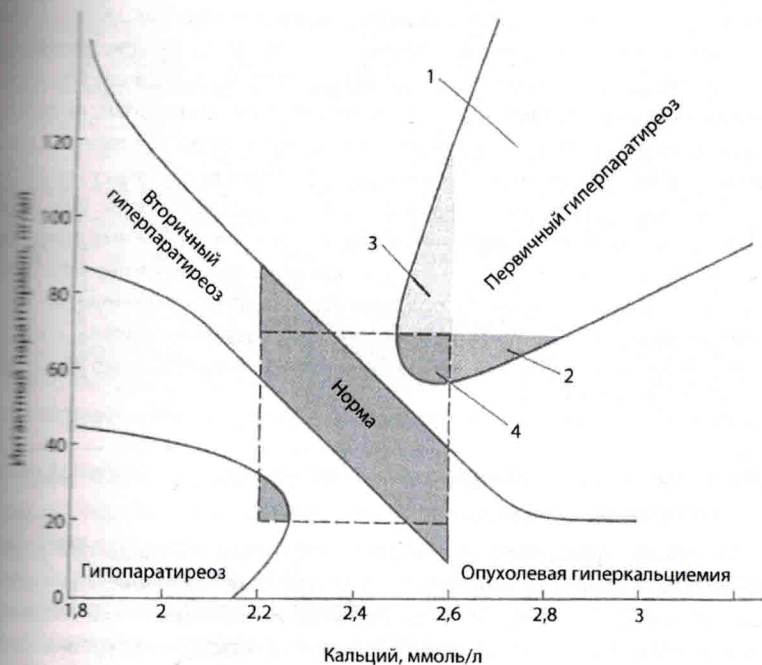


Рис. 3.1. Соотношение уровня кальция и интактного паратгормона при различных заболеваниях (по Ehlenz K., 1995)

Невыявленный гипопаратиреоз, сопутствующий хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома

Аутоиммунное поражение надпочечников может сочетаться с аналогичным поражением других эндокринных органов, в частности паращитовидных желез (при аутоиммунном полигландулярном синдроме). При этом хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) в определенной степени маскирует проявления гипопаратиреоза. В этой ситуации заместительная терапия глюкокортикоидами может усугублять гипопаратиреоз и провоцировать гипокальциемический криз [Потемкин В.В., Старостина Е.Г., 2008] (см. также гл. 6). В связи с этим необходим контроль уровня кальция у больных с надпочечниковой недостаточностью.

Изолированное назначение препаратов кальция при лечении гипопаратиреоза

Принципы лечения любой формы гипопаратиреоза одинаковы: лечение состоит в назначении диеты, богатой солями кальция, с ограниченным содержанием фосфорсодержащих продуктов, а также в применении препаратов кальция и активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) в сочетании с профилактическими дозами колекальциферола. При недоступности активных метаболитов витамина D могут быть назначены высокие дозы колекальциферола. Изолированное назначение солей кальция, нередко встречающееся в клинической практике, при лечении гипопаратиреоза малоэффективно. При стойкой гиперкальциурии возможно назначение небольших доз тиазидных диуретиков. В тяжелых случаях, когда на фоне приема высоких доз активных метаболитов витамина D и кальция не удается поддерживать нормокальциемию, возможно назначение терипаратида, однако стоимость такого лечения высока, а вопросы безопасности при долгосрочном применении изучены недостаточно [Bollerslev J., Rejnmark L. et al., 2015].

Недостаточная осведомленность о гипокальциемии как возможной причине генерализованных судорог

К сожалению, приходится сталкиваться с ситуациями, когда при развитии судорожных припадков, бронхоспазма, типичных жалоб у пациентов после тиреоидэктомии (т.е. в том случае, когда развитие транзиторного или постоянного гипопаратиреоза вполне ожидаемо), врачи вместо определения уровня кальция направляют больных на сложные исследования (ЭЭГ, МРТ головного мозга), советуют обратиться к эпилептологу. Во время приступа судорог не все пациенты получают необходимое лечение (введение препаратов кальция внутривенно) даже при известном диагнозе гипопаратиреоза, потому что врачи предполагают другую причину судорог и не осведомлены о клинических проявлениях гипопаратиреоза.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Поздняя диагностика

В первую очередь речь идет о первичном гиперпаратиреозе (ГПТ; опухоль или гиперплазия паращитовидных желез), развитие которого сложно предсказать. Вторичный (а при длительном существовании вторичного ГПТ — третичный²) ГПТ развивается в ответ на снижение уровня кальция и витамина D при длительно существующих заболеваниях почек, ЖКТ и др. Вторичный ГПТ мож

² Развитие аденомы паращитовидной железы с автономной продукцией ПТГ при длительно существующем вторичном ГПТ.

но предотвратить, поэтому важно проводить его раннее выявление (тест 1-го уровня — содержание ионизированного кальция в сыворотке) при указанных заболеваниях.

Первичный ГПТ — не редкая патология (паратирома — 3-я по частоте эндокринная опухоль); число новых случаев составляет около 25 на 100 000 населения в год. При этом, несмотря на современное развитие медицины, время от появления первых симптомов до постановки диагноза составляет сегодня в среднем 10 лет — столько же, как и при описании этого заболевания Олбрайтом в начале XX в. [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000]. Распространенность невыявленных случаев этого заболевания в амбулаторной практике достигает 1 на 500 пациентов [Потемкин В.В., Старостина Е.Г., 2008].

Хотя результаты определения уровня кальция сыворотки могут значительно искажаться под влиянием факторов, действующих на стадии забора крови и ее транспортировки (см. гл. 10), а однократное отклонение уровня кальция от нормы может быть результатом этих искажений, **повторное обнаружение у пациента гиперкальциемии требует проведения обследования для исключения ГПТ.**

Помимо костных проявлений (остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, педикеллярная перестройка костной ткани с разрастанием надкостницы) заболевание имеет много «масок»: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, запор, панкреатит, мочекаменная болезнь (характерны рентгенопозитивные камни) и нефрокальциноз (обызвествление почечной паренхимы), полиоргия, полидипсия, обезвоживание, кожный зуд, азотемия, необъяснимая боль в костях, мышечная слабость, артериальная гипертензия. При нарастании уровня кальция (общий кальций обычно более 3 ммоль/л) развивается гиперпаратиреоидный криз — угрожающее жизни состояние, летальность при котором без лечения достигает 100 %.

Отсутствие скрининга вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Подавляющее большинство пациентов с вторичным ГПТ составляют больные терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), в т. ч. и на додиализной стадии. В этой группе пациентов целесообразно проводить мониторинг уровня кальция, фосфатов и паратгормона. Профилактическое назначение препаратов витамина D, а также своевременный диагноз вторичного ГПТ и правильно организованное лечение этого осложнения позволяют улучшить качество жизни больных и предотвратить переломы костей.

«Нормальный уровень кальция исключает гиперпаратиреоз»

При ГПТ уровень кальция и ПТГ может находиться и в пределах нормы (но при этом оба могут быть высоконормальными). Поэтому при клинических симптомах,

причиной которых может быть ГПТ (например, нефролитиаз, рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки), необходимо определить уровень как кальция, так и ПТГ и использовать номограмму, приведенную на рис. 3.1. Кроме того, существует нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза, который устанавливается при стойко повышенном уровне паратгормона в сочетании со стойко нормальным уровнем кальция (необходимо исключить дефицит витамина D, почечную недостаточность, прием некоторых препаратов, алиментарный дефицит кальция и магния, а также синдром мальабсорбции) [РАЭ, 2016].

Игнорирование опухолевых причин гиперкальциемии

На онкологические заболевания приходится до 90 % всех гиперкальциемических кризов [Savage M., 2004]. Опухоли приводят к повышению уровня кальция в крови за счет нескольких механизмов: 1) выделение различных цитокинов, 2) метастатическое разрушение кости и 3) продукция ПТГ или ПТГ-подобного белка. В первых двух случаях повышение уровня кальция сопровождается нормальным или сниженным уровнем ПТГ. В третьем случае уровень ПТГ повышен (ПТГ-подобный белок способен перекрестно реагировать с ПТГ в лабораторных тестах), но признаков аденомы/карциномы или гиперплазии паращитовидных желез нет («эктопированный» ГПТ, или псевдоГПТ).

Таким образом, при гиперкальциемии и отсутствии лабораторных данных за первичный ГПТ требуется онкологический поиск. У любого пациента с гиперкальциемией необходимо тщательное физикальное исследование, нацеленное на возможные признаки онкологических заболеваний.

Недостаточное лабораторное исследование при гиперкальциемии

Помимо уровня кальция и ПТГ, для диагностики причин гиперкальциемии имеют значение уровень фосфора сыворотки (нормальный/сниженный при первичном ГПТ и опухолевой гиперкальциемии, высокий при тиреотоксикозе и гипервитаминозе D), экскреция кальция и фосфора с мочой (оба повышены при первичном ГПТ), уровень хлоридов сыворотки (при первичном ГПТ обычно более 102 экв/л, соотношение хлорид/фосфат при этом более 32).

Назначение препаратов кальция для профилактики и лечения остеопороза при неизвестном уровне кальция

Профилактика остеопороза проводится широко, но уровень кальция определяют при этом не всегда. При достаточно высокой частоте недиагностированного первичного ГПТ (1 случай на 500 пациентов в общей медицинской практике) и других форм бессимптомной гиперкальциемии, риск гиперкальциемического криза (с возможным летальным исходом) нельзя назвать незначимым. Способностью повышать уровень кальция обладают также тиазидные диуретики, поэтому необходим контроль этого показателя при их длительном приеме.

Отказ от коррекции дефицита витамина D

Для большинства пациентов с первичным ГПТ характерны низкие уровни витамина D в сыворотке. Ранее считалось, что назначение таким пациентам препаратов витамина D противопоказано, так как может привести к еще большему повышению уровня кальция. В течение последних лет международные и российские рекомендации изменились, так как были получены данные о том, что выраженный дефицит витамина D повышает риск костных осложнений первичного ГПТ и ассоциируется с большим размером аденом паращитовидных желез. Всем пациентам с первичным ГПТ показано определение уровня 25(OH) витамина D, и при цифрах менее 20 нг/л (50 нмоль/л) требуется коррекция гиповитаминоза [РАЗ, 2016].

«Маски» гиперпаратиреоидного криза

Ввиду неспецифичности клинических проявлений (постепенное нарастание утомляемости, мышечной слабости, боль в костях и суставах, жажда и полиурия, в дальнейшем — олиго- и анурия с развитием азотемии, дегидратация, заторможенность и угнетение сознания, тошнота, рвота, боль в животе и пояснице, запор, головная боль, кожный зуд) и относительной редкости заболевания пациентов часто госпитализируют с другим диагнозом. «Масками» гиперпаратиреоидного криза могут быть острая хирургическая патология органов брюшной полости (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит), почечная колика, миастенический криз, отек легких, синдром дегидратации, острая почечная недостаточность. В связи с этим во всех случаях выраженной дегидратации неясной этиологии, острой почечной недостаточности и комы неясного генеза показано определение уровня кальция сыворотки [Потемкин В.В., Старостина Е.Г., 2008].

Недостаточные диагностические мероприятия при гиперкальциемическом кризе до начала лечения

Гиперкальциемический криз требует экстренного лечения для нормализации уровня кальция, но дальнейший прогноз и выбор методов лечения зависят от того, связан ли он с гиперпродукцией ПТГ. Хотя определение уровня ПТГ требует времени, важно провести забор крови для определения уровня ПТГ до начала лечения криза, т.к. проводимое лечение оказывает значительное влияние на уровень гормона.

Лечение гиперкальциемического криза: назначение петлевых диуретиков одновременно с регидратацией

Первым лечебным мероприятием при этом состоянии должна быть регидратация (кроме пациентов с ХПН, у которых методом выбора служит экстренный гемодиализ) [Потемкин В.В., Старостина Е.Г., 2008].

Фуросемид и другие петлевые диуретики — второй компонент лечения, но применяются не сразу, чтобы не усугубить дегидратацию, которая служит одним из проявлений гиперкальциемического криза. Тиазидные диуретики противопоказаны (повышают уровень кальция!).

Другие обязательные составляющие лечения — препараты, усиливающие захват кальция костной тканью (бисфосфонаты и, возможно, кальцитонин).

ЛИТЕРАТУРА

- Bollerslev J., Rejnmark L. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. 2015.*
- Savage M., Mah P., Weelman A., Newell-Price J. Endocrine emergencies. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 506–515.*
- Российская Ассоциация Эндокринологов Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2016
- Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Неотложная эндокринология: Руководство для врачей. М. 2008.*
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебная литература для студентов медицинских вузов. М., 2000.*