

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2018 г.

Регистрационный № 109-1018



**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ
ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГУ «Национальная антидопинговая лаборатория», УЗ «31-я городская поликлиника» г. Минска

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А.П. Шепелькевич, д-р мед. наук, проф. Т.В. Мохорт, С.А. Беляев, канд. мед. наук Н.В. Карлович, Е.В. Бруцкая-Стемпковская

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

30.11.2018

Регистрационный № 109-1018

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГУ «Национальная антидопинговая лаборатория», УЗ «31-я городская поликлиника»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич, д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт, С. А. Беляев, канд. мед. наук Н. В. Карлович, Е. В. Бруцкая-Стемпковская

Минск 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз
- ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз
- ЖКБ — желчекаменная болезнь
- ЛС — лекарственные средства
- МЭН — множественные эндокринные неоплазии
- МКБ — мочекаменная болезнь
- МПК — минеральная плотность кости
- ПТГ — паратиреоидный гормон
- ПЩЖ — паращитовидные железы
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ЩФ — щелочная фосфатаза

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложены этапы диагностики ПГПТ у взрослого населения. Инструкция предназначена для врачей-терапевтов (врачей общей практики), врачей-эндокринологов, врачей-урологов, врачей-нефрологов, врачей лабораторной диагностики организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных и (или) стационарных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Медицинские изделия и реактивы для определения содержания общего кальция, фосфора, креатинина, ПТГ и витамина Д в сыворотке крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ПГПТ у взрослого населения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1. Сбор анамнеза

При первичном обращении пациента проводится сбор анамнеза на наличие состояний, ассоциированных с ПГПТ:

- желчекаменная болезнь;
- мочекаменная болезнь;
- язвенная болезнь желудка и (или) 12-перстной кишки;
- низкотравматические переломы;
- заболевания, являющиеся компонентами синдромов МЭН.

Таблица 1. — Характеристика синдромов МЭН 1, МЭН 2А и МЭН 2Б

Критерии	МЭН 1 (синдром Вермера)	МЭН 2А (синдром Сиппла)	МЭН 2Б
Частота ПГПТ	90 %	50 %	Менее 5 %
Основные компоненты синдрома	опухоли аденогипофиза, островковых клеток поджелудочной железы; гиперплазия/аденома надпочечников	медуллярный рак щитовидной железы; феохромоцитома	медуллярный рак щитовидной железы; феохромоцитома; множественные невромы; стигмы дизэмбриогенеза
Редкие компоненты синдрома	рак легких; липомы; шванномы; полипоз желудка; опухоли яичек	опухоли островковых клеток поджелудочной железы; первичный амилоидоз кожи; болезнь Гиршпрунга; утолщение нервов роговицы	нарушения функции желудочно-кишечного тракта

При наличии одного и более факторов пациент относится к группе риска развития ПГПТ.

Этап 2. Определение содержания кальция сыворотки крови

Содержание общего кальция сыворотки крови определяется однократно у всех пациентов с наличием одного и более факторов, ассоциированных с ПГПТ, и у женщин в возрастной группе 51–70 лет, независимо от выявления вышеперечисленных факторов.

Преаналитический этап. С целью исключения ложноположительных результатов целесообразно избегать длительного наложения жгута на конечность при взятии крови на исследование кальциемии.

Лабораторный этап. Для определения общего кальция применяются лабораторные методы, официально зарегистрированные в Республике Беларусь.

Постаналитический этап. Интерпретация полученных результатов проводится с учетом анамнестических, клинических и лабораторных данных. При оценке результатов лабораторного исследования кальциемии целесообразно учитывать следующие факторы:

диспротеинемия;

изменение рН крови;

прием ЛС, способствующих повышению уровня кальциемии (тиазидные диуретики, антациды, андрогены, соли кальция, витамины Д и А, прогестерон, этакриновая кислота, соли лития, теофиллин);

прием ЛС, способствующих снижению уровня кальциемии (петлевые диуретики, бисфосфонаты, аминогликозиды, барбитураты, карбамазепин, соли магния, деносумаб, цинакальцет).

Повторное определение кальциемии. Если гиперкальциемия при первичном исследовании у пациента с наличием одного фактора, ассоциированного с ПГПТ, не выявляется, то дальнейшее обследование не проводится.

При впервые выявленной гиперкальциемии назначается повторное определение общего кальция и (или) ионизированного кальция.

При выявлении гиперкальциемии у пациента с факторами, ассоциированными с ПГПТ, при первичном обследовании и отсутствии гиперкальциемии при повторном исследовании, контроль кальциемии проводится через 2 мес.

При повторном выявлении гиперкальциемии у пациента с наличием факторов, ассоциированных с ПГПТ, и у женщин в возрастной группе 51–70 лет, независимо от наличия вышеперечисленных факторов, определяется содержание ПТГ (этап 3).

При наличии 2-х и более факторов, ассоциированных с ПГПТ, в сочетании с нормальным уровнем общего и (или) ионизированного кальция, определяется содержание витамина Д для исключения нормокальциемической формы ПГПТ на фоне дефицита витамина Д.

При отсутствии дефицита витамина Д дальнейшее обследование не проводится.

При выявлении дефицита витамина Д назначаются лекарственные средства витамина Д в суточной дозе 2 000 МЕ/сут с повторным определением общего кальция через 2 мес.

При выявлении нормокальциемии дальнейшее обследование не проводится.

При выявлении гиперкальциемии на фоне адекватной терапии лекарственными средствами витамина Д исследуется содержание ПТГ (этап 3).

Этап 3. Определение содержания паратиреоидного гормон

При подтвержденной гиперкальциемии определяется ПТГ в сыворотке или плазме крови.

Особенности преаналитического этапа. Молекула ПТГ является нестойким соединением, в связи, с чем незамороженная сыворотка может быть доставлена в лабораторию только в день взятия биоматериала. При отсутствии такой возможности необходимо быстрое замораживание материала при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ для исключения распада ПТГ в пробе.

Транспортировка биоматериала в лабораторию для исследования обеспечивается в термоконтейнерах с соблюдением температурных условий хранения от 2 до $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ в случае доставки в день получения биоматериала или при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в случае доставки замороженной сыворотки или плазмы. Нагревание или оттаивание биоматериала не допускается.

Для обеспечения достоверности результатов исследования ПТГ (исключение влияния временного и температурных факторов) целесообразно брать кровь в медицинском учреждении, осуществляющем исследование ПТГ.

Интерпретация результатов исследования ПТГ

Выявление повышенного уровня ПТГ₁₋₈₄ одновременно с увеличением концентрации общего и (или) ионизированного кальция сыворотки является достоверным лабораторным критерием для подтверждения диагноза ПГПТ.

Выявление верхненормального уровня ПТГ (на верхней границе референтного интервала ($15\text{--}65$ пг/мл), но не выходящего за его пределы) при наличии гиперкальциемии также может подтверждать ПГПТ.

Дифференциальная диагностика

Для подтверждения первичного поражения ПЩЖ с целью исключения других нозологических форм, сопровождающихся увеличением уровня ПТГ и гиперкальциемией, определяется СКФ, содержание неорганического фосфата крови, витамина Д сыворотки крови, активности ЩФ и суточной экскреции кальция с мочой (таблица 2). ПГПТ чаще встречается у женщин в постменопаузальном периоде, наследственный анамнез отягощен у 10 % пациентов.

Таблица 2. — Дифференциальная диагностика ПГПТ и состояний, сопровождающихся увеличением ПТГ и гиперкальциемией

Нозология	Основные диагностические признаки заболевания
Мягкая форма ПГПТ	Неспецифические симптомы, нет остеопороза, переломов, МКБ и нефрокальциноза. Кальций ↑ (менее +0,25 ммоль/л верхней границы референсного интервала); Фосфор – N, ↓; ЩФ – N, ↑; Витамин Д – N, ↓; ПТГ — верхняя граница N или ↑; Экскреция кальция с мочой менее 400 мг/сут.
Манифестный ПГПТ	Кальций ↑; Фосфор – N, ↓; ПТГ ↑; ЩФ – N, ↑; Витамин Д – N, ↓; Экскреция кальция с мочой – N, ↑. Клинические признаки ПГПТ: МКБ, ЖКБ, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, остеопороз, переломы. Сцинтиграфия: аденома/гиперплазия ПЩЖ.
Нормокальциемический ПГПТ	Кальций – N; Фосфор – N, ↓; ПТГ ↑; ЩФ – N, ↑ Витамин Д – N, ↓; на фоне пробного лечения препаратами витамина Д — увеличение концентрации общего/ионизированного кальция. В анамнезе: нарушение функции почек, всасывания кальция в кишечнике, синдром мальабсорбции, дефицит витамина Д.
ВГПТ на фоне дефицита витамина Д	Кальций ↓, N, ↑. Фосфор – N. ПТГ ↑. Витамин Д ↓; на фоне пробного лечения препаратами витамина Д — нормализация концентрации общего/ионизированного кальция и ПТГ. Пробное лечение препаратами витамина Д проводить пациентам с уровнем общего кальция ≤2,8 ммоль/л.
ВГПТ на фоне ХБП	Кальций ↓, N, ↑. Фосфор ↑. ПТГ – N, ↑. СКФ — менее 60 мл/мин и верифицированный диагноз патологии почек, заместительная почечная терапия.
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	Развивается в раннем возрасте, наследственный анамнез отягощен (аутосомно-доминантное заболевание). Кальций ↑. Фосфор – N, ↓. ПТГ – N, ↑. Экскреция кальция с мочой ↓ (≤1 %) (при СКФ >60 мл/мин). Не характерны: МКБ, ЖКБ, язва желудка и 12-перстной кишки, снижение МПК.
Длительная иммобилизация	В период или сразу после длительной иммобилизации по причине переломов, возникших из-за тяжелой травмы. Чаще встречается в молодом возрасте. Кальций ↑, ПТГ ↑, Экскреция кальция с мочой ↑.

Продолжение таблицы 2

Передозировка витамина Д	Анамнез применения больших доз витамина Д. Клиника: отложение кальция в виде пятен под ногтями, белые отложения по краям губ. Кальций ↑. Фосфор – N, ↑. ПТГ ↑. Витамин Д – ↑. Экскреция кальция с мочой ↑.
--------------------------	---

При выявлении нормальной или сниженной концентрации ПТГ проводят диагностический поиск по выявлению других причин гиперкальциемии (таблица 3).

Таблица 3. — Дифференциальная диагностика гиперкальциемии, не сопровождающейся увеличением ПТГ

Нозология	Основные диагностические признаки заболевания
Паранеопластическая гиперкальциемия	Анамнез, первичная опухоль, СОЭ ↑, кальций ↑; фосфор – N, ↑; ПТГ ↓, N. Проба с ингибиторами синтеза простагландинов: ацетилсалициловая кислота (2–4 г/сут) или индометацин (75–150 мг/сут) в течение 7 дней. Нормализация содержания кальция общего в сыворотке крови после приема препаратов подтверждает гиперкальциемию вследствие метастазирования злокачественной опухоли в кости.
Миеломная болезнь	Клиника (боли в костях, рентгенодиагностика). СОЭ ↑, кальций ↑; фосфор – N, ↑; ПТГ ↓, гиперглобулинемия, Витамин Д – N, ↓; Белок Бенс-Джонса в моче.
Гранулематозы	Клиника туберкулеза, саркоидоза, рентгенодиагностика, туберкулиновые пробы. Фосфор – N, ПТГ ↓, СОЭ ↑, лимфоцитоз. Проба с глюкокортикоидами: в течение 7–10 сут 1 раз/сут гидрокортизон внутривенно в дозе 150 мг или 40–60 мг преднизолона внутрь. При саркоидозе уровень кальция в сыворотке снижается, при ПГПТ — нет.
Гипертиреоз	Клиника гипертиреоза (сердцебиение, тремор рук, зоб, экзофтальм), Т ₄ св ↑, ТТГ ↓, ПТГ ↓, витамин Д ↓. При достижении эутиреоза уровень кальция нормализуется без дополнительного лечения.
Молочно-щелочной синдром (синдром Бернетта)	Анамнез (прием больших доз препаратов кальция и адсорбируемых щелочей, чаще у пациентов с язвенным анамнезом). Характеризуется триадой симптомов: метаболический алкалоз, почечная недостаточность, гиперкальциемия. Кальций – N, ↑, ПТГ – N ↑.
Болезнь Педжета	Клиническая картина (увеличение, удлинение, искривление пораженных костей, сколиоз, увеличение объема черепа). Чаще у пациентов с длительной иммобилизацией. Кальций – ↓, N, ↑; фосфор – N, ↑; ПТГ – N, ЩФ ↑.

Продолжение таблицы 3

Хроническая надпочечниковая недостаточность	Клиническая картина (гиперпигментация кожи и слизистых оболочек, витилиго, ↓ массы тела, гипогликемические приступы, артериальная гипотензия), кортизол плазмы ↓, экскреция свободного кортизола с мочой ↓, Na^+ ↓, K^+ ↑, ПТГ ↓.
Метафизарная хондродисплазия Янсена	Карликовость. ПЩЖ не изменены. Кальций ↑, Фосфор ↓, ПТГ N, ↓.

При подтверждении диагноза ПГПТ для определения тактики лечения пациент направляется к врачу-эндокринологу.