

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз

Расширенный реферат статьи Diaz-Soto G., Julian M.T., Puig-Domingo M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention // Hormones (Athens), 2012, 11 (4): 390–6.

Подготовлен Ю.П. Сыч

Введение

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (НКГПТ) — новое понятие, которое, возможно, является «легкой формой» классического первичного гиперпаратиреоза. В качестве отдельной нозологической единицы он был выделен совсем недавно, в 2008 г. [2]. Его истинная распространенность, естественное развитие и клиническая значимость до конца неизвестны. Лишь в нескольких проспективных исследованиях была предпринята попытка описать естественное течение этого состояния [3]. Даже недавний консенсус по НКГПТ не дает конкретных рекомендаций по наблюдению за пациентами или их лечению. В этом обзоре обобщены современные данные о НКГПТ.

Определение и биохимические проявления

НКГПТ определяется как устойчивое сочетание нормальных сывороточных концентраций кальция и повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). Термин НКГПТ был впервые предложен в 1960-х гг. Виллсом (Wills) [4] применительно к группе пациентов с разными проявлениями первичного гиперпаратиреоза (ГПТ) с нормальным уровнем кальция. Какие-либо другие термины, например «субклинический» или «легкий первичный гиперпаратиреоз», для описания этого состояния не применялись. Согласно определению, непременным условием диагноза НКГПТ является нормальный уровень как общего, так и ионизированного кальция. Поэтому исследования, в которых не определялся уровень ионизированного кальция, не могут быть использованы для изучения НКГПТ [5].

При таких жестких условиях постановки диагноза прежде всего необходимо исключить причины вторичного гиперпаратиреоза, в частности такое распространенное состояние, как дефицит витамина D [6]. Дефицит витамина D является очень важным фактором. Во-первых, в большинстве случаев неизвестно, исключался ли он при определении референсного интервала для конкретного метода определения ПТГ. Референсные интервалы ПТГ очень чувствительны к содержанию 25-ОН-витамина D [9]. Так, после исключения лиц с низким содержанием 25-ОН-витамина D верхняя граница референсного интервала ПТГ для тестов второго поколения снижается с 65 до 46 нг/л, т. е. на 29 %. То же происходит с референсным интервалом при определении «общего ПТГ», его верхняя граница снижается с 44 до 34 нг/л (на 27 %). Аналогичная ситуация наблюдается и с тестами третьего поколения. Во-вторых, точное определение уровней витамина D тоже часто невозможно из-за отсутствия стандартных методик. Принятие международного консенсуса по референсным значениям 25-ОН-витамина D позволит повысить точность и надежность контрольных интервалов для ПТГ, исключив из анализа лиц с дефицитом витамина D.

При НКГПТ существует обратная взаимосвязь между уровнями 25-ОН-витамина D и ПТГ. При сниженном содержании 25-ОН-витамина D (20–30 нг/мл) усиливается синтез и секреция ПТГ, которые нормализуются после восполнения дефицита витамина D. Однако дефицит витамина D может маскировать классический гиперкальциемический гиперпаратиреоз, и гиперкальциемия развивается после восстановления нормальных уровней

витамина D. Помимо дефицита витамина D, следует исключить и другие причины вторичного повышения ПТГ, такие как потери кальция с мочой и сниженный клиренс креатинина [7].

Эпидемиология

Данные по эпидемиологии НКГПТ практически отсутствуют. В шведском исследовании с участием более 5000 женщин в постменопаузе в возрасте от 55 до 75 лет повышенный ПТГ при нормальном содержании кальция в сыворотке (< 9,9 мг/дл) был обнаружен у 16 % [10]. Из этой группы не были исключены женщины с дефицитом витамина D, и, таким образом, не выявлены случаи истинного НКГПТ. Но даже такая распространенность повышенного ПТГ кажется поразительно высокой.

Клинические проявления

Обычно НКГПТ выявляется при обследовании пациентов с низкой минеральной плотностью костей после тщательного исключения вторичного гиперпаратиреоза. Также это состояние диагностируется среди пациентов со спонтанными переломами, нефролитиазом, гиперкальциемией или при случайном обнаружении увеличенных паращитовидных желез в ходе ультразвукового исследования шеи [3, 11]. Неизвестно, оказывает ли хронически повышенный уровень ПТГ при НКГПТ такое же неблагоприятное влияние, как и классический первичный гиперпаратиреоз. Немногочисленные наблюдательные исследования не дают однозначного представления о естественном течении и клиническом значении НКГПТ [1, 12, 13] (см. таблицу). При этом в ряде исследований нет жесткого исключения вторичного гиперпаратиреоза [10–14]. Силверберг и Биле-

Таблица. Клинические проявления и развитие во времени нормокальциемического гиперпаратиреоза

Автор	Год	Количество пациентов	Медиана наблюдения (годы)	Определение 25-ОН-вит. D	Исходные характеристики пациентов	Прогрессирование болезни
Silverberg [1]	2003	22	1	Да	10 (45,5 %) — остеопороз, 1 (4,5 %) — переломы, 3 (14 %) — камни почек	3 (14 %) — развитие гиперкальциемии. Другие проявления не оценивались
Tordjam [12]	2004	32	4	Да	12 (46 %) — остеопороз поясничного отдела позвоночника и 9 (36 %) — бедра, 3 (9 %) — нефролитиаз	12 — хирургическое лечение. У 20 без хирургического лечения не развилась гиперкальциемия/гиперкальциурия. Другие проявления не оценивались
Lowe [13]	2007	37	3	Да	27 (73 %) — низкая МПК, 21 (57 %) — остеопороз, 4 (11 %) — переломы, 5 (14 %) — нефролитиаз	7 (19 %) — развитие гиперкальциемии, 1 (3 %) — камни почек, 1 (3 %) — перелом, 2 (5 %) — выраженная гиперкальциурия, 4 (11 %) — остеопороз, 6 (16 %) — снижение МПК на 10 % и более

зиян (Silverberg & Bilezikian) показали, что болезнь может прогрессировать с развитием всех характерных признаков первичного гиперпаратиреоза (потеря костной плотности, переломы и камнеобразование в почках, гиперкальциемия) [1, 13]. В большом обсервационном исследовании со средней продолжительностью наблюдения 3 года (от 1 до 8 лет) среди 37 пациентов с НКГПТ у 57 % уже при начальном обследовании был выявлен остеопороз, у 14 % — нефролитиаз и у 11 % — спонтанные переломы. У 40 % первичный гиперпаратиреоз прогрессировал за время наблюдения с развитием нефролитиаза, выраженной гиперкальциурии или потерей массы кортикальной костной ткани, вплоть до переломов. Гиперкальциемия развилась у 19 % наблюдавшихся пациентов, чаще у лиц старшего возраста и с более высокими исходными уровнями сывороточного кальция. На основании этого авторы наблюдения предположили, что НКГПТ, скорее, является ранней формой симптоматического состояния, чем бессимптомным гиперпаратиреозом. В то же время у большей части пациентов, наблюдавшихся в течение 8 лет, классические проявления гиперпаратиреоза так и не развились и, возможно, никогда не разовьются.

Еще одно обсервационное исследование среди 32 пациентов с НКГПТ было проведено Тордьям и соавт. (Tordjam) [12]. У нескольких человек был выявлен дефицит витамина D и выраженная гиперкальциурия, но после нормализации этих состояний уровень ПТГ оставался повышенным. Исходно 17 человек имели сниженную минеральную плотность костной ткани и у 3 обнаружались камни в почках. 12 пациентов с нормокаль-

циемией были прооперированы (причины операции не приведены), а у остальных 20 человек нормальный уровень кальция сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (от 1 до 13 лет, в среднем 4 года). К сожалению, в этом исследовании не оценивались отдаленные клинические проявления гиперпаратиреоза, в частности состояние костей.

Ранее сообщалось, что явный первичный гиперпаратиреоз сопровождается повышенной частотой дислипидемии, гипертензии, избыточного веса с нарушением толерантности к глюкозе, а также повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [6, 14–16]. Несколько популяционных исследований подтвердили взаимосвязь между ГПТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, где повышенная заболеваемость и смертность как напрямую, так и опосредованно зависели от уровня ПТГ и кальция [17–19]. Аналогичная взаимосвязь с НКГПТ пока была продемонстрирована только в одном исследовании [14], при этом без учета концентраций витамина D, хотя защитная роль витамина D для сердца и сосудов хорошо известна [20]. Тордьям (Tordjam) сравнивал распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с НКГПТ, гиперкальциемическим ГПТ и в контрольной группе [21]. После надежного исключения дефицита витамина D распространенность факторов риска во всех трех группах оказалась одинаковой, но частота ишемической болезни сердца и других явных сердечно-сосудистых заболеваний оказалась выше среди пациентов с гиперкальциемией. Данное исследование ограничено малыми размерами выборки, и для подтве-

ждения его результатов требуются более крупные проспективные наблюдения.

Лечение

По определению, НКГПТ — это состояние без явных клинических признаков, традиционно обусловленных гиперкальциемией. Третий консенсус по лечению бессимптомного гиперпаратиреоза в 2009 г. уже озвучил проблему выбора лучшего варианта лечения: хирургического или медикаментозного, и следует ли при принятии решения учитывать выраженность симптомов, потенциально связанных с этим заболеванием [2, 8]. Со времени Первого консенсуса 1990 г. по настоящее время практиковалось раннее хирургическое лечение бессимптомного гиперпаратиреоза. Но четкие рекомендации по лечению НКГПТ не были сформулированы. В 2009 г. группа экспертов пришла к выводу о том, что нет достаточной информации о естественном развитии НКГПТ, на основании которой можно было бы выделить группу пациентов с риском активного прогрессирования заболевания. Поскольку гиперкальциемия развивается не у всех пациентов, а предикторы этого состояния пока неизвестны, решение об активной терапии или простом наблюдении должно приниматься в каждом случае индивидуально. По нашему впечатлению, большинство врачей предпочитают тактику активного наблюдения за пациентами с НКГПТ. Важно, чтобы оно включало в себя контроль таких состояний, как гиперкальциемия, риск переломов и камнеобразование в почках, которые будут требовать хирургического лечения ГПТ. Четкие рекомендации относительно длительности такого наб-

людения отсутствуют. Без сомнения, операция может быть очень привлекательным вариантом лечения, поскольку она предлагает радикальное решение проблемы для некоторых пациентов (например, при невозможности адекватного активного наблюдения).

Большому числу пациентов, которым по разным причинам не показано хирургическое лечение, могут быть назначены лекарственные препараты из групп модуляторов эстрогеновых рецепторов, бифосфонатов или кальциномиметиков. Цель такой лекарственной терапии очевидна — защита тканей от повреждающего воздействия ГПТ, поскольку нормализация уровня ПТГ как таковая при этом не достигается. Вследствие недостаточной доказательной базы выбор терапии для каждого пациента остается индивидуальным с учетом ее потенциальной пользы и рисков.

Хирургическое лечение

Нынешние рекомендации по хирургическому лечению бессимптомного ГПТ [22] не содержат комментариев по НКГПТ. Об успешной паратиреоидэктомии у пациента с НКГПТ можно судить только по послеоперационному уровню ПТГ. Более того, по имеющимся данным, нерадикальное хирургическое лечение вследствие множественного поражения паращитовидных желез или невозможности топической диагностики среди пациентов с НКГПТ встречается чаще, чем при гиперкальциемическом ГПТ [3]. Следовательно, при НКГПТ оправдана расширенная двусторонняя резекция паращитовидных желез. Из-за повышенного риска послеоперационных осложнений решение о таком лечении должно быть хорошо взвешено и поддержано пациентом [23]. Интраоперационное определение ПТГ может повысить шансы на успешное хирургическое лечение.

Предоперационная визуализация увеличенных паращитовидных желез (при помощи сцинтиграфии, ультразвука, КТ или МРТ) у пациентов с НКГПТ не всегда информативна, поскольку активная железа

не всегда оказывается увеличенной, как при классическом гиперкальциемическом ГПТ, а также из-за вероятности полигландулярного поражения. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -сестамиби — наиболее чувствительный и широко применяемый метод визуализации паращитовидных желез. К его основным преимуществам относится способность выявления эктопически расположенных желез и определение их функционального состояния. Ультразвуковое исследование шеи позволяет выявлять узлы щитовидной железы и гиперплазию паращитовидных желез, но его результаты в высокой степени зависят от опыта врача-исследователя [24]. Но чувствительность и прогностическая ценность каждого из этих методов у пациентов с НКГПТ оказывается ниже, чем при гиперкальциемическом ГПТ. Объяснением этому может быть меньший вес пораженных желез. Можно рекомендовать сочетать оба способа визуализации благодаря их безопасности, что поможет увеличить общую чувствительность предоперационной топической диагностики [25].

Другие методы визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) и даже инвазивные диагностические процедуры, такие как пункционная биопсия паращитовидных желез, ангиография и/или селективное определение ПТГ в венозной крови, дороги, требуют много времени, сопряжены с небольшим, но все-таки риском [22], что ограничивает их применение практически во всех случаях НКГПТ.

Недавно были описаны случаи послеоперационного НКГПТ как редкая ситуация среди пациентов с явно успешной паратиреоидэктомией по поводу гиперкальциемического ГПТ. В настоящее время нет убедительного объяснения этому феномену. Хотя многие исследования сообщают о 5–10 % рецидивов после успешного хирургического лечения, это новое клиническое состояние следует рассматривать как первую стадию рецидива гиперкальциемического ГПТ, или проявление недостаточности витамина D, или вторичной резистентности к нему вследствие резкого сни-

жения уровня ПТГ [26]. В подтверждение этой точки зрения в ряде работ было показано, что прием витамина D снижает риск развития эукальциемического повышения ПТГ после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза [27]. Таким образом, четких критериев эффективного хирургического лечения НКГПТ нет, и пока мы ориентируемся на нормализацию уровня ПТГ в условиях достаточности витамина D.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия может быть показана пациентам с НКГПТ, не имеющим показаний, или с противопоказаниями к паратиреоидэктомии, а также не желающим подвергаться хирургическому лечению. В этом случае цель лечения заключается прежде всего в профилактике возможных осложнений НКГПТ, а не в нормализации уровня ПТГ. В настоящее время показания к медикаментозному лечению ограничиваются пациентами с признаками прогрессирования заболевания или снижения минеральной костной плотности. В этой области необходимы дополнительные исследования.

Определенный интерес при лечении НКГПТ могут представлять селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и бифосфонаты благодаря их способности увеличивать минеральную костную плотность (МКП) и снижать риск переломов. К сожалению, ни один из этих вариантов лечения не оценивался в клинических исследованиях ни с классическим гиперпаратиреозом, ни с НКГПТ [28]. Только для алендроната было показано, что он улучшает МКП позвоночника при первичном гиперпаратиреозе без изменения уровня кальция до уровня, сопоставимого с нормокальциемической выборкой [29]. Но ни в одном из проведенных исследований не оценивались исходы, связанные с переломами.

Кальцимиметики — новый класс препаратов, повышающих чувствительность кальциевых сенсорных рецепторов (CaSR) к внеклеточному кальцию. Цинакальцет эффектив-

но снижает и/или нормализует сывороточное содержание кальция и в некоторой степени снижает уровень ПТГ у разных групп пациентов с первичным гиперпаратиреозом, не влияя на МКП [30–31]. Пока нет данных о том, может ли длительная терапия цинакальцетом предотвращать развитие осложнений и прогрессирование НКГПТ. В связи с этим, а также из-за высокой стоимости препарата его назначения следует избегать.

Выводы

НКГПТ может иметь разнообразные проявления и непредсказуемое развитие. У некоторых пациентов заболевание прогрессирует, у других — нет. В настоящее время неизвестны факторы и предикторы прогрессирования этого состояния. Также остается непонятным, является ли НКГПТ легким проявлением или ранней стадией явного первичного ГПТ. По некоторым данным, он может быть не начальной стадией легкого бессимптомного гиперпаратиреоза с неопределенными последствиями для здоровья, а ранней или легкой формой симптоматического гипопаратиреоза и, следовательно, не таким безобидным, как считалось ранее. Совсем мало данных о его истинной распространенности, заболеваемости, патофизиологии и естественном развитии. Кроме этого, пока отсутствуют официальные рекомендации по лечению НКГПТ, и неизвестно, какую истинную пользу может принести нормализация ПТГ у таких пациентов. Поэтому совершенно необходимо проведение исследований, способных восполнить дефицит информации, прежде всего по маркерам прогрессирования заболевания, которые помогут выявить случаи развития активной болезни.

Литература

- Silverberg S.J., Bilezikian J.P. Incipient primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease // *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5348–5352.
- Bilezikian J.P., Khan A., Potts J.T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop // *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 335–339.
- Carneiro-Pla D., Solorzano C. A summary of the new phenomenon of normocalcemic hyperparathyroidism and appropriate management // *Curr Opin Oncol*, 2012, 24: 42–45.
- Wills M.R., Pak C.Y., Hammond W.G., Bartter F.C. Normocalcemic primary hyperparathyroidism // *Am J Med*, 1967, 47: 384–391.
- Monchik J.M., Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis // *Surgery*, 2004, 136:1242–1246.
- Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L., Peacock M., Rubin M.R. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop // *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 351–365.
- Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism // *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2010, 54: 106–109.
- Eastell R., Arnold A., Brandi M.L., et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 340–350.
- Souberbielle J.C., Cormier C., Kindermans C., et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly // *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 3086–3090.
- Lundgren E., Hagstrom E.G., Lundin J., et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population based screening 8 yrs ago // *World J Surg*, 2002, 226: 931–936.
- Maruani G., Hertig A., Paillard M., Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone // *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 4641–4648.
- Tordjman K.M., Greenman Y., Osher E., et al. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism // *Am J Med*, 2004, 117: 861–863.
- Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype // *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3001–3005.
- Hagstrom E., Lundgren E., Rastad J., Hellm P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemia hyperparathyroidism detected at a population-based screening // *Eur J Endocrinol*, 2006, 155: 33–39.
- Hedback G., Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism // *Eur J Clin Invest*, 1998, 28: 1011–1018.
- Valdermarsson S., Lindblom P., Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment // *J Intern Med*, 1998, 244: 241–249.
- Hedback G., Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism — an update // *Eur J Clin Invest*, 1998, 28: 271–276.
- Jorde R., Sundsfjord J., Fizgerald P., Bonna H.K. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso study // *Hypertension*, 1999, 34: 484–490.
- Jorde R., Bonna H.K., Sundsfjord J. Population based study on serum ionised calcium, serum parathyroid hormone, and blood pressure: the Tromso study // *Eur J Endocrinol*, 1999, 141: 350–357.
- Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 471–478.
- Tordjman K.M., Yaron M., Izhakov E., et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol*, 2010, 162: 925–933.
- Udelsman R., Pasieka J.L., Sturgeon C., Young J.E.M., Clark O.H. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 366–372.
- Carneiro-Pla D.M., Romaguera R., Nadj M., Lew J.L., Solorzano C.C., Irvin G.L. 3rd. Does histopathology predict parathyroid hypersecretion and influence correctly the extent of parathyroidectomy in patients with sporadic primary hyperparathyroidism? // *Surgery*, 2007, 142: 930–935.
- Soto G.D., Halperin I., Squarcia M., Lomena F., Domingo M.P. Update in thyroid imaging. The expanding world of thyroid imaging and its translation to clinical practice // *Hormones (Athens)*, 2010, 9: 287–298.
- Wade T.J., Yen T.W., Amin A.L., Wang T.S. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism // *World J Surg*, 2012, 36: 761–766.
- Goldfarb M., Gondek S., Irvin G.L. 3rd, Lew J.I. Normocalcemic parathormone elevation after successful parathyroidectomy: long-term analysis of parathormone variations over 10 years // *Surgery*, 2011, 150: 1076–1084.
- Beyer T.D., Solorzano C.C., Prinz R.A., Babu A., Nilubol N., Patel S., Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism // *Surgery*, 2007, 141: 777–783.
- Khan A.A., Bilezikian J.P., Potts J.J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a Commentary on the revised guidelines // *Endocr pract*, 2009, 15: 494–498.
- Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W. Aleudronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3319–3325.
- Marcocci C., Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism // *Endocrinol Invest*, 2012, 35: 90–95.
- Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Turner S.A., Shoback D.M. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 135–141.