

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

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложены этапы диагностики первичного гиперпаратиреоза (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.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз  
ЖКБ – желчекаменная болезнь  
ЛС – лекарственные средства  
МЭН – множественные эндокринные неоплазии  
МКБ – мочекаменная болезнь  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
ПЩЖ – паращитовидные железы  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЩФ – щелочная фосфатаза

### ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

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.



## ТЕХНОЛОГИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ

### 1. I этап: сбор анамнеза

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

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

Таблица 1- Характеристика синдромов МЭН 1, МЭН2А и МЭН2Б

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; -феохромацитома	- 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.

## **2. II этап - определение содержания кальция сыворотки крови**

Определение содержания общего кальция сыворотки крови проводится 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 выше перечисленных факторов.

**2.1. Преаналитический этап.** С целью исключения ложноположительных результатов целесообразно исключить длительное наложение жгута на конечность при взятии крови на исследование кальциемии.

**2.2. Лабораторный этап.** Для исследования общего кальция применяются лабораторные методы, имеющие официальную регистрацию в Республике Беларусь.

**2.3. 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, деносуаб, цинакальцет).

### **2.4. Повторное определение кальциемии.**

При отсутствии гиперкальциемии в первичном исследовании у пациента с наличием одного фактора, ассоциированного с ПГПТ, дальнейшее обследование не проводится.

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



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

2.4.3. При повторном выявлении гиперкальциемии у пациента с наличием факторов, ассоциированных с ПГПТ, и у женщин в возрастной группе 51-70 лет, независимо от выявления выше перечисленных факторов, проводится исследование содержания ПТГ (III этап).

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

2.5.1. При отсутствии дефицита витамина Д дальнейшее обследование не проводится.

2.5.2. При выявлении дефицита витамина Д проводится лечение лекарственными средствами витамина Д в суточной дозе 2000 МЕ/сут с повторным определением кальция общего через 2 месяца.

2.5.2.1. При выявлении нормокальциемии дальнейшее обследование не проводится.

2.5.2.2. При выявлении гиперкальциемии на фоне адекватной терапии лекарственными средствами витамина Д выполняется исследование содержания ПТГ (III этап).

### **3. III этап – определение содержания паратиреоидного гормона**

При подтвержденной гиперкальциемии проводится определение ПТГ в сыворотке или плазме крови.

**Особенности преаналитического этапа.** Молекула ПТГ является нестойким соединением, в связи с чем не замороженная сыворотка может быть доставлена в лабораторию только в день взятия биоматериала. При

отсутствии такой возможности необходимо быстрое замораживание материала при  $-20^{\circ}\text{C}$  для исключения распада ПТГ в пробе.

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

Для обеспечения достоверности результатов исследования ПТГ (исключения влияния временного и температурных факторов на результаты исследования) целесообразно проводить забор крови в медицинском учреждении, осуществляющем исследование ПТГ.

### **3.1. Интерпретация результатов исследования ПТГ**

**3.1.1.** Выявление повышенного уровня ПТГ<sub>1-84</sub> одновременно с увеличением концентрации общего и/или ионизированного кальция сыворотки является достоверным лабораторным критерием для подтверждения диагноза ПГПТ.

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

#### **3.1.3. Дифференциальная диагностика**

**3.1.3.1.** Для подтверждения первичного поражения ПЩЖ с целью исключения других нозологических форм, сопровождающихся увеличением ПТГ и гиперкальциемией, проводится определение СКФ, 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	<p>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</p>
Манифестный ПГПТ	<p>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.</p>
Нормокальциемический ПГПТ	<p>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.</p>
ВГПТ на фоне дефицита витамина Д	<p>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.</p>
ВГПТ на фоне ХБП	<p>Кальций - ↓, N, ↑.                      Фосфор - ↑.                      ПТГ- N, ↑.                      СКФ – менее60мл/мин и верифицированный диагноз патологии почек, заместительная почечная терапия.</p>

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 иммобилизация по причине переломов, возникших по причине тяжелой травмы. Чаще встречается в молодом возрасте. Кальций - ↑, ПТГ- ↑, Экскреция кальция с мочой -↑.
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 -↑.

**3.2.3.2 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 Бен - Джонса в моче.
Гранулематозы	Клиника туберкулеза, саркоидоза, рентгенодиагностика, туберкулиновые пробы. Фосфор - N, ПТГ - ↓, СОЭ - ↑, лимфоцитоз. Проба с глюкокортикоидами: в течение 7-10 суток 1 раз/сут гидрокортизон внутривенно в дозе 150 мг или 40-60 мг преднизолона внутрь. При саркоидозе уровень кальция в сыворотке снижается, при ПППТ - нет.
Гипертиреоз	Клиника гипертиреоза (сердцебиение, тремор рук, зоб, экзофтальм), Т <sub>4</sub> 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 - ↑
Хроническая надпочечниковая недостаточность	Клиническая картина (гиперпигментация кожи и слизистых, витилиго, ↓ массы тела, гипогликемические приступы, артериальная

	гипотензия), кортизол плазмы - ↓, экскреция свободного кортизола с мочой - ↓, Na <sup>+</sup> - ↓, K <sup>+</sup> - ↑, ПТГ- ↓.
Метафизарная хондродисплазия Янсена	Карликовость. ПЩЖ не изменены. Кальций - ↑, Фосфор - ↓, ПТГ- N, ↓.

**4. При подтверждении диагноза ПГПТ для определения тактики лечения пациент направляется к врачу – эндокринологу.**