



СПОСОБЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара,
Российская Федерация

Цель. Разработка способов лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена для получения сведений о функциональном состоянии околощитовидных желез (ОЩЖ), вероятном наличии или отсутствии первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) и контроля эффективности проведенного лечения.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов с ПГПТ (первая группа) и 19 здоровых добровольцев (вторая группа). В первой группе женщин было 59 (84%), мужчин – 11 (16%), средний возраст – 59±12,6 года ($M\pm\sigma$). Эта группа была разделена на две равные подгруппы: 1 А и 1 Б. В первой (до и после операции) и во второй группах рассчитывали 2 показателя: $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$. $I_{\text{ПГПТ}}$ определяли в 1А и второй группе как отношение произведения фосфора и общего кальция к паратгормону (ПТГ); $K_{\text{ПГПТ}}$ рассчитывали в 1 Б и второй группе как отношение произведения фосфора и ионизированного кальция к ПТГ. Наличие или отсутствие аденом ОЩЖ подтверждали УЗИ шеи, сцинтиграфией ОЩЖ, МРТ шеи.

Результаты. При определении $I_{\text{ПГПТ}}$ в 1 А подгруппе до операции его значения варьировали от 0,037 до 2,46 ($1,12\pm 0,83$). Во второй группе – от 3,35 до 9,5 ($5,6\pm 1,99$) ($M\pm\sigma$). При определении $K_{\text{ПГПТ}}$ в 1 Б группе до операции его значения варьировали от 0,017 до 1,95 ($0,52\pm 0,36$). У обследуемых второй группы – от 2,88 до 6,34 ($3,86\pm 1,27$). В 1-е сутки после удаления аденом ОЩЖ средние значения индексов приближались к значениям здоровых людей второй группы: $I_{\text{ПГПТ}}$ в 1 А подгруппе – $9,7\pm 5,68$, а $K_{\text{ПГПТ}}$ в 1 Б подгруппе – $3,30\pm 3,34$, что подтверждало эффективность проведенной операции.

Заключение. Предложенные способы лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена являются достоверными методами количественной оценки функции ОЩЖ. Значения $I_{\text{ПГПТ}} \geq 2,46$ и $K_{\text{ПГПТ}} > 1,95$ свидетельствуют об отсутствии патологии ОЩЖ. Значения $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$ и $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$ свидетельствуют о наличии ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, фосфорно-кальциевый обмен, лабораторная диагностика, интегральные показатели, хирургическое лечение

Objective. To develop the methods for laboratory integral assessment of phosphorus-calcium metabolism to obtain reliable information about the functional state of the parathyroid glands (PTG), the probable presence or absence of primary hyperparathyroidism (PHPT) and monitoring the effectiveness of the treatment.

Methods. The study included the examination of 70 patients with PHPT (the first group) and 19 healthy volunteers (the second group). There were 59 (84%) women, 11 (16%) of men in the first group, the average age was 59±12.6 years ($M\pm\sigma$). This group was divided into two equal subgroups: 1A and 1B. In the first group (prior and after surgery) and in the second one, two indicators were calculated: I_{PHPT} and Ca_{PHPT} . I_{PHPT} was determined in 1A subgroup and in the second group as the ratio of the product of phosphorus and total calcium to parathyroid hormone (PTH); Ca_{PHPT} was calculated in the second group and in the subgroup 1B as the ratio of the product of phosphorus and ionized calcium to PTH. The presence or absence of adenomas of the PTG was confirmed by ultrasound examination of the neck, and, in the case of necessary, PTG scintigraphy, MRT of the neck.

Results. During the determination of I_{PHPT} in the subgroup 1A prior surgery, it was found that its values varied from 0.037 to 2.46 (1.12 ± 0.83); in the second group – from 3.35 to 9.5 (5.6 ± 1.99) ($M\pm\sigma$). On determining Ca_{PHPT} in the subgroup 1B prior surgery, it was established that its values varied from 0.017 to 1.95 (0.52 ± 0.36); in the second group – from 2.88 to 6.34 (3.86 ± 1.27). In the first day after the removal of PTG adenomas the average values of indices approached values of healthy people of the second group: I_{PHPT} in the subgroup 1A was 9.7 ± 5.68 , and Ca_{PHPT} in the subgroup 1B was 3.30 ± 3.34 , thus confirmed the effectiveness of the operation.

Conclusion. The proposed methods for laboratory integral assessment of phosphorus calcium metabolism are reliable quantitative assessments of the function in PTG. The values of $I_{\text{PHPT}} \geq 2.46$ and $Ca_{\text{PHPT}} > 1.95$ indicate the absence of pathology in PTG. The values of $I_{\text{PHPT}} \leq 2.46$ and $Ca_{\text{PHPT}} \leq 1.95$ indicate the presence of PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, phosphorus calcium metabolism, laboratory diagnostics, integral indicators, surgical treatment.



Научная новизна статьи

Впервые предложены интегральные показатели лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена в диагностике первичного гиперпаратиреоза, определяющие соотношение произведения значений общего кальция и фосфора к паратгормону ($I_{\text{ПГПТ}}$) и соотношение произведения значений ионизированного кальция и фосфора к паратгормону ($K_{\text{ПГПТ}}$).

Установлено, что значения $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$ и $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$ достоверно свидетельствовали о наличии первичного гиперпаратиреоза.

What this paper adds

For the first time, integral indicators of the laboratory assessment of phosphorus and calcium metabolism in the diagnosis of primary hyperparathyroidism, which determine phosphorus: calcium ratios to parathyroid hormone (I_{PHPT}) and ionized calcium: phosphorus ratios to parathyroid hormone (C_{PHPT}) have been proposed.

It has been established that the values of $I_{\text{PHPT}} \leq 2.46$ and $C_{\text{PHPT}} \leq 1.95$ reliably indicated the presence of primary hyperparathyroidism.

Введение

На сегодняшний день первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это одно из распространенных эндокринных заболеваний, которое сопровождается повышенной секрецией паратгормона (ПТГ) и выраженными нарушениями кальций-фосфорного обмена. Наиболее частой причиной возникновения первичного гиперпаратиреоза являются солитарные аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) (до 85%), значительно реже (до 15%) причиной ПГПТ становятся множественные изменения или гиперплазия околощитовидных желез и, крайне редко — до 5% случаев — рак ОЩЖ [1, 2, 3]. Распространенность в популяции составляет около 0,86-1% ОЩЖ [2, 4]. Заболеваемость может достигать 18,8 случаев на 10000 человек [1, 2]. Данную патологию можно выявить у лиц любой возрастной категории, но наиболее часто возникают у лиц старше 55 лет. Соотношение женщин и мужчин — 3:1 [1, 2, 3, 4].

Лабораторная диагностика лежит в основе своевременного выявления первичного гиперпаратиреоза. Наиболее типичными биохимическими критериями постановки диагноза являются: увеличенные значения ПТГ и повышенный уровень общего/ионизированного кальция в плазме крови.

Содержание кальция в крови является основополагающим критерием, контролирующим секрецию ПТГ. Его влияние на костную систему, почечную систему и желудочно-кишечный тракт способствуют повышению содержания кальция вне клеток и увеличению его уровня в сыворотке крови [5, 6, 7, 8]. Клинические проявления ПГПТ в большинстве случаев обусловлены гиперкальциемией. У обследуемых с высокой гиперкальциемией (общий кальций $>3,5$ ммоль/л) с большой вероятностью возможно развитие гиперкальциемического криза [9, 10]. Умеренная гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови $>3-3,5$ ммоль/л) может протекать с минимальной симптоматикой

при хроническом течении. Быстро прогрессирующая гиперкальциемия может сопровождаться ухудшением состояния и проявляться в виде таких симптомов, как мышечная слабость, тошнота, снижение аппетита, полиурия, полидипсия, дегидратация. Незначительное повышение кальция (общий кальций $<3,0$ ммоль/л), как правило, никак клинически не проявляется, или наблюдаются общая и мышечная слабость, снижение эмоционального фона [2, 3, 4, 7, 9].

Для выявления реальной гиперкальциемии необходимо исследовать ионизированный кальций или определить уровень альбумин-скорректированного кальция, при этом его повышенный уровень должен быть подтвержден более чем 1 раз [2]. Важным лабораторным маркером в диагностике ПГПТ является низкий уровень фосфора крови (P), при этом у 30% исследуемых наблюдается гипофосфатемия, что связано с обратной зависимостью содержания кальция и фосфора в крови [1, 2, 7]. В канальцах почек ПТГ уменьшает реабсорбцию фосфатов и усиливает их выведение. В лаборатории определяют только неорганический P сыворотки крови.

С целью оценки фильтрационной функции почек и определения показаний к хирургическому лечению, а также для исключения вторичных причин повышения уровня ПТГ показано определение уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При $\text{СКФ} > 60$ мл/мин/1,73м² для постановки диагноза ПГПТ необходимо знать уровень кальция и креатинина в анализе мочи за сутки. В зависимости от соотношения показателей кальция и креатинина судят о наличии или об отсутствии семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии и о вторичных причинах гиперпаратиреоза — болезнях с идентичными для ПГПТ повышенными значениями кальция и паратгормона в сыворотке крови или с уровнем ПТГ у верхней границы нормы. Выявление кальция в суточной моче является маркером возникновения мочекаменной болезни и нефролитиаза. При выделении кальция с мочой

более 10 ммоль в сутки необходимо выполнение оперативного вмешательства по поводу ПГПТ [2, 6, 7, 8, 9, 10].

Таким образом, при выявлении повышенных значений кальция и ПТГ, сниженных значений фосфора в крови диагноз ПГПТ не вызывает сомнений. Для полной уверенности в диагнозе обследуемым необходимо определить общий кальций, альбумин, выполнить расчет альбумин-скорректированного кальция и/или ионизированного кальция, исследовать уровень ПТГ в периферической крови [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Желательно всем пациентам с ПГПТ определять концентрацию 25(ОН) витамина D с целью диагностики его дефицита или недостаточности. Низкий уровень витамина D при ПГПТ связан с более высоким уровнем ПТГ и, как следствие, более выраженной гиперкальциемией и более высокими показателями маркеров костного обмена при низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также большим весом аденомы ОЩЖ. В случае выявления дефицита или недостаточности содержания витамина D для устранения вторичного повышения ПТГ рекомендуется его восполнение на дооперационном этапе или в раннем послеоперационном периоде. Необходимая концентрация витамина D должна быть не менее 20 нг/мл, наилучшим является показатель >30 нг/мл [7].

В настоящее время качество и количество лабораторно-диагностических критериев не всегда может полностью удовлетворить клинициста. Предложен единственный коэффициент, показывающий связь кальция и фосфора в сыворотке крови, — это фосфорно-кальциевое отношение. При этом кальций и фосфор находятся по отношению друг к другу в противоположной зависимости. Следует учесть, что произведение общего кальция и фосфора (Ca×P) является одним из постоянных значений, обуславливающих нормальное функционирование организма, как правило, Ca×P находится в границах 1,1-1,5. При значениях фосфорно-кальциевого отношения, превышающих 4,5 ммоль/л или 70 мг/л, возникают нерастворимые фосфатные соединения кальция, приводящие к различным ишемическим и некротическим поражениям. При расчете данного показателя, как было сказано выше, учитывается общий кальций крови. Минусом данного соотношения является отсутствие учета уровня основного лабораторного показателя функционирования ОЩЖ — ПТГ. Соответственно, при этом не производится оценка взаимодействия одновременно трех маркеров, что делает затруднительным комплексную оценку функции ОЩЖ в целом. Кроме того, на наш взгляд,

недостаточно внимания уделено в комплексном исследовании основных лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена при ПГПТ ионизированному кальцию, так как метаболически активной считается именно свободная (ионизированная) форма кальция. В связи с этим разработку и поиск новых методов интегральной оценки лабораторных критериев при ПГПТ считаем весьма актуальной.

Цель. Разработка способов лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена для получения сведений о функциональном состоянии околощитовидных желез, вероятном наличии или отсутствии ПГПТ и контроля эффективности проведенного лечения.

Материал и методы

Проведено ретро- и проспективное исследование 70 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ (первая группа), оперированных в хирургическом отделении Клинической больницы «РЖД» — Медицина» города Самары и хирургическом отделении №2 кафедры факультетской хирургии Клиник Самарского государственного университета с 2012 по 2021 год, и 19 здоровых добровольцев, не страдающих эндокринной патологией (вторая группа). В первой группе пациентов с ПГПТ количество женщин составило 59 (84%) человек, количество мужчин — 11 (16%) человек. Пациенты были от 23 до 85 лет, средний возраст — $59 \pm 12,6$ года; мужчин — $61 \pm 18,1$ года, женщин — $58,5 \pm 11,5$ года ($M \pm \sigma$). Бессимптомную форму ПГПТ (БПГПТ) наблюдали у 7 человек, что составило 10% от общего числа наблюдений; преобладающий симптомный ПГПТ (СПГПТ) диагностирован у 63 пациентов, что составляло 90% случаев. Гиперкальциемическая форма ПГПТ диагностирована у 57 (81,4%) пациентов, нормокальциемический вариант течения ПГПТ выявлен в 13 наблюдениях, что составило 18,6%. Среди женщин СПГПТ диагностирован в 52 (88%) случаях, БПГПТ выявлен в 7 (12%) наблюдениях. Гиперкальциемический вариант течения заболевания диагностирован в 47 (80%) случаях у женщин, нормокальциемический — в 12 (20%) случаях. Среди мужчин СПГПТ диагностирован во всех наблюдениях. Гиперкальциемическая форма составила 10 (91%) случаев, в 1 наблюдении выявлен нормокальциемический вариант течения ПГПТ. В этой группе пациентов выделили две подгруппы: 1 А и 1 Б, по 35 человек в каждой, по правилу случайной выборки. Из них в подгруппе 1 А было 29 (83%) женщин и 6 (17%) мужчин. Средний

возраст пациентов составил $62,7 \pm 9,4$ года, мужчин – $67,2 \pm 14,8$ года, женщин – $61,7 \pm 7,9$ года. В подгруппе 1 А до и после хирургического лечения определяли содержание в крови общего кальция и/или альбумин-скорректированного кальция, фосфора и ПТГ, дополнительно на дооперационном этапе оценивали уровень 25(ОН) витамина D, СКФ и определяли уровень суточной экскреции кальция в моче.

В 1 Б подгруппе женщин было 30 (86%) человек, мужчин – 5 (14%). Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 14,4$ года, средний возраст женщин – $55,5 \pm 13,5$ года, средний возраст мужчин – $53,8 \pm 20,6$ года. Симптомный (манифестный) ПГПТ был диагностирован в 33 (94%) случаях, БПГПТ выявлен в 2 (6%) наблюдениях. Гиперкальциемический вариант ПГПТ диагностирован у 28 пациентов, что составило 80% случаев, нормокальциемическая форма ПГПТ диагностирована у 7 (20%) пациентов. В подгруппе 1 Б определяли уровень ионизированного кальция (прямым ионселективным методом), уровень фосфора и ПТГ до и после хирургического лечения, также до операции дополнительно оценивали уровень 25(ОН) витамина D, СКФ и определяли уровень суточной экскреции кальция в моче.

Во второй группе из 19 человек, которую составили не страдающие патологией ОЩЖ молодые люди в возрасте от 19 до 22 лет, для проведения комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена выполняли исследование уровня ПТГ, общего и ионизированного кальция, уровня фосфора крови.

Из инструментальных методов исследования выполняли УЗИ органов шеи (щитовидной и околощитовидных желез) всем пациентам и добровольцам, скинтиграфию ОЩЖ (59 пациентам) и МРТ органов шеи (47 пациентам).

Для комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена и биохимической диагностики ПГПТ рассчитывали 2 интегральных показателя по нижеприведенным формулам (патенты на изобретение №2730997 «Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза» от 26.08.2020 г. и №2730999 «Способ биохимической диагностики первичного гиперпаратиреоза» от 26.08.2020 г.).

Первый интегральный показатель – индекс ПГПТ ($I_{\text{ПГПТ}}$) рассчитывался по формуле:

$$I_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{общ}} \times P}{\text{ПТГ}} \times 100, \text{ где}$$

$Ca_{\text{общ}}$ – уровень общего кальция в плазме крови, ммоль/л;

P – уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л;

ПТГ – уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл.

Второй интегральный показатель – $K_{\text{ПГПТ}}$ – рассчитывался по формуле:

$$K_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{ион}} \times P}{\text{ПТГ}} \times 100, \text{ где}$$

$Ca_{\text{ион}}$ – уровень ионизированного кальция в плазме крови, ммоль/л;

P – уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л;

ПТГ – уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл.

Указанные измерения, как было сказано выше, выполняли у пациентов с ПГПТ (до и после хирургического лечения) (первая группа наблюдения) и у пациентов второй группы наблюдения – здоровых добровольцев, не страдающих эндокринной патологией.

Хирургическое лечение выполнено всем пациентам с верифицированным диагнозом ПГПТ – удаление аденомы ОЩЖ. Показаниями к оперативному лечению являлись следующие критерии [2]: симптомный ПГПТ; если больному меньше 50 лет; при увеличении альбумин-скорректированного кальция в крови на $0,25$ ммоль/л (1 мг/дл) по отношению в верхней границе, принятой за норму, автономно от отсутствия или наличия соответствующей клиники; при обнаружении остеопороза: низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически подтвержденные переломы тел позвонков; при понижении минеральной плотности костной ткани (МПК) в лучевой кости, верхнем отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее $-2,5$ SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по данным денситометрии; при выявлении функциональной и/или морфологической патологии почек: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$; при выявлении суточного выделения кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы).

Статистика

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA, лицензия № 5725-A54). Описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) для признаков с близким к нормальному распределению и медианой и квартилями – Me

(Q1-Q3) – для признаков при распределении отличным от нормального.

Для сравнения двух независимых групп применяли критерий U Манна-Уитни, для сравнения признаков до и после операции – парный критерий Вилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При определении лабораторных показателей у пациентов 1А группы до и после лечения выявлено следующее (таблица 1). Уровень ПТГ до операции был в диапазоне значений от 79,1 до 1169 пг/мл. В первый день после операции – в диапазоне от 4,2 до 226,1 пг/мл. Медиана ПТГ уменьшилась в 9,6 раза. Медиана уровня общего кальция после операции снизилась в 1,2 раза, а медиана уровня фосфора сыворотки крови увеличилась после операции в 1,2 раза. В подгруппе 1 А у пациентов выявлены дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D. Отмечали снижение СКФ и повышенную суточную экскрецию кальция в моче (таблица 1).

При определении первого интегрального показателя – $I_{ПГПТ}$ – у 35 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ (группа 1 А) его значения варьировали от 0,037 до 2,46, медиана составила 0,88. В результате обследования 19 здоровых добровольцев (вторая группа) было

выявлено, что все значения $I_{ПГПТ}$ были больше максимального значения 2,46, полученного в группе 1 А пациентов с ПГПТ, и варьировали от 3,35 до 9,5. Это нам позволило сделать заключение, что при значении $I_{ПГПТ} \leq 2,46$ можно достоверно судить о наличии у обследуемого ПГПТ. Рассчитанные значения $I_{ПГПТ}$ в первой группе пациентов в 1-е сутки после выполненного оперативного вмешательства по удалению аденомы были выше значения 2,46. Медиана составила 9,5, что было выше полученной медианы здоровых добровольцев (5,6) и подтверждало эффективность проведенной операции (таблица 2).

При определении лабораторных показателей у пациентов 1 Б группы до и после лечения выявлено следующее (таблица 3). Медиана ПТГ в группе 1 Б в первый день после операции уменьшилась в 7,6 раза. Значение медианы ионизированного кальция снизилось в 1,2 раза. Уровень медианы фосфора на следующий день после операции увеличился в 1,5 раза. В подгруппе 1 Б у пациентов также были выявлены дефицит и недостаточность витамина D (медиана 0,83 нг/мл). Значение медианы СКФ до оперативного лечения определялось на уровне 75,5 мл/мин; медиана уровня суточной экскреции кальция в моче – 15,76 ммоль/сут.

Для определения референсного показателя нормы второго интегрального показателя –

Таблица 1

Показатели уровней ПТГ, кальция, фосфора, витамина D, СКФ и суточной экскреции кальция в моче у пациентов 1 А группы (Ме (Q1-Q3))

ПТГ (пг/мл)		Кальций общий/ альбумин- скорректированный кальций (ммоль/л)		Фосфор (ммоль/л)		25(ОН) витамин D (нг/мл)		СКФ (мл/ мин)	Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/ сут)
до операции	1-е сутки после операции	до операции	1-е сутки после операции	до операции	1-е сутки после операции	до операции	до операции	до операции	до операции
229,3 (126,5- 352,3)	24 (17,2 – 31,0)	2,73 (2,5- 2,9)/2,71 (2,5 – 2,9)	2,27 (2,15 – 2,34)	0,95 (0,76- 1,05)	1,15 (1,06- 1,26)	17,75 (13,05- 27,66)	74 (59 – 94,5)	8,55 (5,61 -10,38)	
$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$					

Примечание: p – статистическая значимость отличий.

Таблица 2

Значения интегрального показателя $I_{ПГПТ}$ лабораторной биохимической оценки у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев (Ме (Q1-Q3))

Показатель	Пациенты с ПГПТ (1 А группа)		Здоровые добровольцы (2 группа) $I_{ПГПТ}$
	До операции ($I_{ПГПТ 1}$)	1-е сутки после операции ($I_{ПГПТ 2}$)	
$I_{ПГПТ}$	0,88 (0,79-2,15)	9,5 (6,02 – 12,25) $p_{1А до-после} < 0,001$	5,6 (3,20 – 8,31) $p_{1А-2} < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость отличий.

Таблица 3

Показатели уровней ПТГ, кальция, фосфора, витамина D, СКФ и суточной экскреции кальция в моче у пациентов 1 Б группы (Ме (Q1-Q3))

ПТГ (пг/мл)		Кальций ионизированный (ммоль/л)		Фосфор (ммоль/л)		25(ОН) витамин D (нг/мл)	СКФ (мл/ мин)	Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/ сут)
до операции	1-е сутки после операции	до операции	1-е сутки после операции	до операции	1-е сутки после операции	до операции	до операции	до операции
224 (154,2- 348,9)	29,59 (16,82- 50,25)	1,32 (1,23 – 1,3)	1,08 (1,04 – 1,14)	0,83 (0,7 – 0,93)	1,22 (1,21 – 1,26)	0,83 (12,3 – 20,93)	75,5 (61 – 92,2)	15,76 (4,7 – 12,7)
p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		-		

Примечание: p – статистическая значимость отличий.

коэффициента ПГПТ ($K_{ПГПТ}$) – данный показатель был рассчитан у пациентов второй группы. $K_{ПГПТ}$ при этом варьировал от 2,88 до 6,34; медиана – 3,86. При обследовании 35 пациентов 1 Б группы до операции значения $K_{ПГПТ}$ определили в диапазоне от 0,017 до 1,95. Таким образом, у всех пациентов с ПГПТ $K_{ПГПТ}$ был меньше или равен 1,95; медиана $K_{ПГПТ}$ составила 0,38. При этом $K_{ПГПТ}$ равный 1,95, и стал пограничным значением, свидетельствующим о наличии или отсутствии патологии ОЩЖ. Значения $K_{ПГПТ}$ во второй группе колебались от 2,88 до 6,34; медиана равнялась 3,86.

Значения $K_{ПГПТ}$ у пациентов 1 Б группы после операции варьировали от 1,96 до 8,3; медиана $K_{ПГПТ}$ была равна 1,97 (таблица 4).

Исходя из вышеизложенного, был сделан вывод, что при значении $K_{ПГПТ} > 1,95$ отсутствуют нарушения фосфорно-кальциевого обмена и патология ОЩЖ, а значения $K_{ПГПТ} \leq 1,95$ подтверждают наличие нарушения функции ОЩЖ и ПГПТ.

В качестве иллюстрации представляем 4 клинических примера.

Пример 1. Доброволец, 22 года. Жалоб, в том числе и специфичных для ПГПТ, не предъявлял. По данным УЗИ органов шеи патологии щитовидной железы и околощитовидных желез не выявлено. ПТГ был равен 43,22 пг/мл, $Ca_{общ.}$ – 1,23 ммоль/л, P – 1,19 ммоль/л. По результатам лабораторных исследований был

произведен расчет индекса первичного гиперпаратиреоза по предложенной формуле, $I_{ПГПТ}$ составил 3,35, что соответствовало значениям предложенного показателя, которые мы отнесли к референсным показателям нормы.

Пример 2. Пациентка, 63 года. Проходила лечение в хирургическом отделении с 14.05.2019 по 21.05.2019 с диагнозом: «Симптомный первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемическая форма. Аденома околощитовидной железы». Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, утомляемость, быструю смену настроения, сухость кожных покровов, боли в мышцах, костях и крупных суставах, повышение АД. Из анамнеза выявлено, что пациентка страдала мочекаменной болезнью в течение 7 лет, трижды лечилась в урологическом отделении, наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу хронического панкреатита. В 2013 году выполнена холецистэктомия по поводу ЖКБ. При обследовании выявлено повышение уровня $Ca_{общ.}$ до 2,87 ммоль/л, ПТГ – до 195 пг/мл; снижение P до 0,76 ммоль/л. При расчете $I_{ПГПТ}$ составил 1,12. Было выполнено УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, в результате которого обнаружена аденома околощитовидной железы в области нижнего полюса правой доли щитовидной железы. 15.05.2019 года выполнена операция – удаление аденомы ОЩЖ, размерами 2,2×1,2×0,5 см. Результат патологоморфологического исследования – аденома

Таблица 4

Значения интегрального показателя биохимической оценки КПГПТ у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев (Ме (Q1-Q3))

Показатель	Пациенты с ПГПТ (1 Б группа)		Здоровые добровольцы (2 группа) $K_{ПГПТ}$
	До операции ($K_{ПГПТ1}$)	1-е сутки после операции ($K_{ПГПТ2}$)	
$K_{ПГПТ}$	0,38 (0,32-0,69)	1,97 (1,5-3,5)	3,86 (2,1-4,45)
		$p_{1Б\ до-после} < 0,001$	$p_{1Б-2} < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость отличий.

ОЩЖ из главных темных клеток солидного строения. После операции (1-е сутки) получены следующие значения: ПТГ — 30,7 пг/мл, $Ca_{\text{общ}}$ — 2,13 ммоль/л, P — 0,99 ммоль/л; ПГПТ после операции составил 6,9, что соответствовало определенным нами референсным значениям нормы. Через 6 месяцев пациентка вновь обследована: ПТГ — 47,9 пг/мл, $Ca_{\text{общ}}$ — 2,37 ммоль/л, P — 1,09 ммоль/л; $I_{\text{ПГПТ}}$ составил 5,4, что подтверждало отсутствие патологии со стороны околощитовидных желез и соответствовало референсным значениям нормы. На контрольном УЗИ-исследовании органов шеи патологии со стороны ОЩЖ не выявлено.

Пример 3. Доброволец, 20 лет. Специфических жалоб, характерных для первичного гиперпаратиреоза, не предъявлял; ПТГ — 27,6 пг/мл, Ca^{2+} — 1,3 ммоль/л, P — 1,17 ммоль/л. По данным УЗИ — патологии щитовидной железы и ОЩЖ не выявлено. По результатам лабораторных исследований был произведен расчет индекса первичного гиперпаратиреоза по предложенной формуле, $K_{\text{ПГПТ}}$ был равен 5,51, что было значительно больше вычисленного нами порогового значения $K_{\text{ПГПТ}}$, свидетельствующего о наличии ПГПТ.

Пример 4. Пациентка, 34 года. Проходила лечение в хирургическом отделении с диагнозом: «Симптомный первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемическая форма. Аденомы околощитовидных желез». При обследовании было выявлено повышение уровня Ca^{2+} до 1,22 ммоль/л, ПТГ — до 97,9 пг/мл, P — до 0,93 ммоль/л. $K_{\text{ПГПТ}}$ пациентки до операции, рассчитанный по предлагаемому способу, составил 1,56, что было меньше вычисленного нами порогового значения 1,95. После дообследования выявлено, что по данным УЗИ определяются эхографические признаки аденомы правой ОЩЖ. По данным скинтиграфии признаков наличия аденомы или гиперплазии ОЩЖ не получено. При выполнении МРТ получены МР-признаки аденомы околощитовидных желез с двух сторон: справа размерами 0,6×0,5×0,5 см, слева — 0,5×0,3×0,5 см. Денситометрия скелета показала снижение МПКТ до остеопороза в лучевой кости, до остеопении — в области тазобедренного сустава и поясничного отдела позвоночника.

Выполнена операция — удаление нижних аденом ОЩЖ справа и слева, справа размерами 1,0×0,5×0,3; слева — 0,5×0,5×0,3 см. Результат патологоморфологического исследования — светлоклеточные аденомы ОЩЖ.

После операции уже на 1-у сутки получены следующие значения биохимических показателей: ПТГ — 25 пг/мл, Ca^{2+} — 1,05 ммоль/л,

P — 1,3 ммоль/л. Проведен расчет КППТ по предложенному способу, который составил 5,46, что было намного выше порогового значения, равного 1,95 и свидетельствовало об отсутствии заболевания и успехе операции. Через 6 месяцев пациентка вновь обследована, жалоб при этом не предъявляла, отмечала лучшее качество жизни, исчезновение болей в костях и суставах; ПТГ — 25,3 пг/мл, Ca^{2+} — 1,23 ммоль/л, P — 1,05 ммоль/л, $K_{\text{ПГПТ}}$ составил 5,1, что также соответствовало полученным нами референсным значениям нормы и свидетельствовало об отсутствии патологии ОЩЖ. Пациентке выполнено контрольное ультразвуковое исследование щитовидной железы и околощитовидных желез, на котором патологии со стороны ОЩЖ выявлено не было.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика ПГПТ с семейной гипокальциурической гиперкальциемией (ФНН), вторичным гиперпаратиреозом представляет собой основную проблему, с которой может столкнуться клиницист в рутинной клинической практике. Предлагаемые способы интегральной биохимической оценки прогнозирования ПГПТ не являются абсолютным решением данной проблемы, но, тем не менее, позволяют достоверно прогнозировать наличие или отсутствие патологии ОЩЖ и ПГПТ, опираясь на основные лабораторные биохимические показатели, характеризующие фосфорно-кальциевый обмен, включая не только показатели кальция и фосфора, но и значения ПТГ. Это дает возможность использовать данный метод в качестве быстрого и вероятностного способа диагностики ПГПТ без каких-либо значительных ограничений и противопоказаний, в том числе и при проведении профилактических осмотров среди разных групп населения в условиях амбулаторного приема.

Известный метод оценки фосфорно-кальциевого обмена, описываемый как кальций-фосфорное произведение, используется в основном при оценке вторичного и/или третичного гиперпаратиреоза [1, 2, 5]. Согласно современной классификации ПГПТ выделяют нормокальциемический вариант (нормальные показатели кальция при повышенном ПТГ), мягкую форму (умеренное повышение кальция и ПТГ) и манифестную [1, 2], при этом в критериях постановки диагноза нигде не фигурирует уровень фосфора крови, что, на наш взгляд, не совсем логично, и, кроме того, не проводится и какой-либо математической

зависимости соотношения кальция, фосфора и паратгормона.

Безусловно, значения предложенных индексов не являются абсолютными критериями постановки диагноза, должны подкрепляться соответствующей клинической картиной и данными инструментальных методов исследований. Следует учесть, что для постановки диагноза необходимо учитывать также и уровень витамина D в крови и уровень кальция и фосфора в суточной моче. Для дифференциальной диагностики семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии и вторичного гиперпаратиреоза необходимо исследовать соотношения показателей кальция, креатинина и паратгормона, что будет следующим шагом интегральной оценки нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Тем не менее, в силу доступности, простоты, неинвазивности и информативности предложенные способы могут широко использоваться для диагностики ПГПТ как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара. Данные методы могут служить также способами количественной оценки эффективности проведенного лечения как в раннем, так и в отдаленном периодах у этой категории пациентов.

Выводы

1. Предложенные способы лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена являются достоверными методами количественной оценки функции околощитовидных желез.

2. Использование индексов ПГПТ и КПГПТ в комплексной диагностике первичного гиперпаратиреоза позволяет оценить изменения фосфорно-кальциевого обмена и с большой долей вероятности констатировать у обследуемых наличие или отсутствие первичного гиперпаратиреоза, а также данные индексы могут быть использованы для контроля эффективности проведенного лечения в целом.

3. Разработанные показатели легко рассчитываются и могут быть использованы в клинической практике, как в условиях поликлиники, так и в стационарах в диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Самарского государственного медицинского университета. Финансирование проведения данной работы какими-либо организациями не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Информация о согласии пациентов

Пациенты дали согласие на публикацию сообщений и размещение в интернете информации о характере их заболеваний, проведенном лечении и его результатах с научными и образовательными целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ, Кузнецов НС, Пигарова ЕА, Еремкина АК, Егшатын ЛВ, Мамедова ЕО, Крупинова ЮА. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(6):40-77. <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
2. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. 2020. [Электронный ресурс]. *Рос ассоциация эндокринологов* [ссылка активна на 2021 Март 15]. 90 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/pervichnyy_giperparatireoz.pdf
3. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, Parikh N, Rao DS. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013 Feb;36(2):123-26. doi: 10.3275/8455
4. Мамедова ЕО, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(3):163-69. <https://doi.org/10.14341/probl9399>
5. Wang WH, Chen LW, Lee CC, Sun CY, Shyu YC, Hsu HR, Chien RN, Wu IW. Association between Parathyroid Hormone, 25 (OH) Vitamin D, and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7435657. doi: 10.1155/2017/7435657
6. Catalano A, Chila D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, Morabito N, Benvenega S, Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol*. 2018 May 29;13:9-13. doi: 10.1016/j.jcte.2018.05.004. eCollection 2018 Sep.
7. Bilezikian JP, Silva BC, Cusano NE. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018 Dec;3:42-50. doi: 10.1016/j.coemr.2018.03.003
8. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):99-104. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.088

9. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solyrzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310

10. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY, Kusnezov NS, Pigarova EA, Eremkina AK, Egshatyan LV, Mamedova EO, Krupinova JA. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):40-77. (In Russ.)

2. Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnyi giperparatireoz. 2020. [Elektronnyi resurs]. *Ros assotsiatsiia endokrinologov* [ssylka aktivna na 2021 Mart 15]. 90 p. Rezhim dostupa: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/pervichnyy_giperparatireoz.pdf (In Russ.)

3. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, Parikh N, Rao DS. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013 Feb;36(2):123-26. doi: 10.3275/8455

4. Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Characteristics of primary hyperparathyroidism

in young patients. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(3):163-169. (In Russ.)

5. Wang WH, Chen LW, Lee CC, Sun CY, Shyu YC, Hsu HR, Chien RN, Wu IW. Association between Parathyroid Hormone, 25 (OH) Vitamin D, and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7435657. doi: 10.1155/2017/7435657

6. Catalano A, Chila D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, Morabito N, Benvenga S, Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018 May 29;13:9-13. doi: 10.1016/j.jcte.2018.05.004. eCollection 2018 Sep.

7. Bilezikian JP, Silva BC, Cusano NE. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2018 Dec;3:42-50. doi: 10.1016/j.coemr.2018.03.003

8. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):99-104. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.088

9. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solyrzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310

10. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2

Адрес для корреспонденции

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
Самарский государственный
медицинский университет,
кафедра хирургии Института педиатрии,
тел. +79033342259,
e-mail: i.v.makarov@samsmu.ru,
Макаров Игорь Валерьевич

Сведения об авторах

Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Прокофьева Наталья Александровна, ассистент кафедры хирургии Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

Сидоров Александр Юрьевич, доцент кафедры

Address for correspondence

443099, Russian Federation,
Samara, Chapaevskaya Str., 89,
Samara State Medical University,
Department of Surgery
of the Institute of Pediatrics,
tel. +79033342259,
e-mail: i.v.makarov@samsmu.ru,
Makarov Igor V.

Information about the authors

Makarov Igor V., MD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1068-3330>

Prokofieva Natalia A., Assistant of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

Sidorov Aleksandr Yu., Associate Professor of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics,

хирургии Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-3613-4863>

Голубова Валентина Михайловна, ординатор кафедры хирургии Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-3510-2763>

Информация о статье

Поступила 28 апреля 2021 г.

Принята в печать 31 января 2022 г.

Доступна на сайте 28 апреля 2022 г.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3613-4863>

Golubova Valentina M., Clinical Intern of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-3510-2763>

Article history

Arrived: 28 April 2021

Accepted for publication: 31 January

Available online: 28 April 2022