

Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ)

Акад. И.И. ДЕДОВ, к.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА¹, С.С. МИРНАЯ, Л.Г. РОСТОМЯН, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА,
д.м.н. Л.Я. РОЖИНСКАЯ

Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution «Endocrinological Research Centre»)

I.I. DEDOV, N.G. MOKRYSHEVA, S.S. MIRNAYA, L.G. ROSTOMYAN, E.A. PIGAROVA, L.YA. ROZHINSKAYA

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Оценивали эпидемиологические особенности различных форм первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в России на основе базы данных ФГУ ЭНЦ, включившей 561 пациента за 19 лет. Заболеваемость ПГПТ в Москве по обращаемости в ФГУ ЭНЦ на 2007 г. составила 6,8 на 1 млн взрослого населения, распространенность к 2009 г. достигает 3,1 на 100 тыс. человек, что значительно меньше зарубежных данных. Соотношение мужчин и женщин — 1:8, пик заболеваемости 50—60 лет. К 2004 г. частота выявления мягкой формы (по критериям Консенсуса 2002 г.) составляла не более 20% случаев. За последние 5 лет доля мягкой формы достигла 37%. Рекомендовать консервативное лечение (по критериям консенсуса 2008 г.) можно в 14% случаев спорадического ПГПТ и в 32% при МЭН синдроме. Частота бессимптомной формы ПГПТ — 5%, нормокальциемической формы — 9%. Полученные результаты являются первыми данными по вопросам эпидемиологии в России, но не позволяют оценить весь масштаб проблемы. Для адекватной оценки ситуации необходимо проведение крупных эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, эпидемиология, синдром МЭН 1-го типа.

To elucidate specific features of epidemiology of various forms of primary hyperparathyroidism (PHPT) in this country using the information about 561 patients accumulated for 19 years in the database of Federal state institution «Endocrinological Research Centre». The incidence of PHPT in Moscow estimated from the database of Endocrinological Research Centre for 2007 was 6.8 per 1 000 000 adult population and the prevalence as per 2009 was 3.1/100 000. These values are significantly lower than those reported by foreign authors. The men to women ratio among the patients with PHPT was 1:8. The disease largely affects subjects at the age from 50 to 60 years. By the year of 2004, the frequency of the mild form of PHPT did not exceed 20% of the total (based on 2002 Consensus criteria). It increased to 37% during the past 5 years. Conservative treatment of PHPT can be recommended to 14% of the patients presenting with sporadic disease and to 32% of those with MEN syndrome. The frequency of asymptomatic PHPT and its normocalcemic forms is estimated at 5% and 9% respectively. The above results are the first data on epidemiology of PHPT in this country; however, they are insufficient to comprehensively evaluate the real significance of the problem. Large-scale epidemiological studies are needed to ensure adequate assessment of the situation.

Key words: primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, epidemiology, type 1 MEN syndrome.

Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) долгое время не изучалась даже в странах с высоким уровнем здравоохранения. В первых исследованиях отмечалась низкая распространенность ПГПТ. Существенные изменения произошли в начале 70-х годов прошлого века после введения в клиническую практику обязательного определения уровня кальция при биохимическом исследовании крови [1, 2]. В настоящее время истинная распространенность ПГПТ значительно превосходит предполагавшуюся ранее и ставит это состояние на третье место среди патологий эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1, 3–5].

В России до недавнего времени изучению ПГПТ не уделяли серьезного внимания, и эпидемиологические исследования никогда не проводились. Понимание реальной распространенности ПГПТ при-

шло только в последние годы благодаря активной работе по диагностике, лечению и профилактике остеопороза, повышению доступности исследования уровня кальция и паратиреоидного гормона [1, 6, 7]. До середины 70-х годов ПГПТ рассматривали как редкое нарушение фосфорно-кальциевого обмена, сопровождающееся специфическими симптомами со стороны почек (нефролитиаз) и костей (гиперпаратиреоидная остеодистрофия). В последнее время представление о многообразии клинических проявлений ПГПТ расширилось, и большое внимание уделяется мягким формам заболевания (см. классификацию).

Цель данного исследования — первичная оценка распространенности и особенностей структуры заболеваемости ПГПТ в России по обращаемости в ФГУ Эндокринологический научный центр (ФГУ ЭНЦ).

Материал и методы

В анализ включен 561 пациент с верифицированным диагнозом ПГПТ. Пациенты наблюдались амбулаторно или проходили стационарное лечение с 1990 по 2009 г. в отделении нейроэндокринологии и остеопатий, а также в отделении эндокринной хирургии ФГУ ЭНЦ. Критерии диагностики: стойкое повышение уровня ПТГ на фоне верхнормального или повышенного уровня кальция крови, зафиксированные не менее 2 раз. Критерии исключения: вторичный и третичный гиперпаратиреоз на фоне первичных заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), терапии противосудорожными препаратами, остеомалации.

Отдельно анализировали структуру спорадического ПГПТ и ПГПТ в рамках синдрома множественных нейроэндокринопатий 1-го типа (МЭН 1-го типа). Различные формы ПГПТ классифицировали в зависимости от комплекса клинических проявлений на манифестную (костную, висцеральную, смешанную) и мягкую (малосимптомную и бессимптомную) (рис. 1). Уже более 30 лет известно, что распространенность мягкой формы ПГПТ в популяции превышает частоту выявления манифестных форм, но четкие критерии мягкой и манифестной форм не приводятся ни в одном исследовании.

Выделение манифестной формы произведено нами на основании критериев Консенсуса Национального института здоровья США (2002), определивших показания к хирургическому лечению для пациентов с малосимптомным и бессимптомным ПГПТ: наличие висцеральных осложнений, таких как нефролитиаз; уровень общего кальция крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы; снижение клиренса креатинина более чем на 30%; снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) более чем на $-2,5$ SD по Т-критерию в костях с кортикальным типом строения [8, 9]. Отсутствие медицинских показаний к операции определило пациентов, которые имеют мягкую форму заболевания. Со временем частота выявления пациентов с отсутствием тяжелых кли-

нических проявлений ПГПТ возросла до 60—80%, а наблюдение пациентов при консервативном ведении продемонстрировало отрицательную динамику клинических проявлений у определенной части больных. Это обусловило необходимость формулировки более жестких показаний для хирургического лечения в 2008 г.: возраст моложе 50 лет, наличие висцеральных осложнений, таких как нефролитиаз, невозможность полноценного динамического наблюдения, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин и снижение МПКТ более чем на $-2,5$ SD по Т-критерию в любом отделе скелета.

До сих пор не определены также четкие критерии разделения мягких и бессимптомных форм ПГПТ. В одних исследованиях бессимптомную форму диагностируют у всех пациентов, не удовлетворяющих критериям манифестных форм, в других, в том числе и в настоящей работе, бессимптомным считается заболевание, подтвержденное только лабораторными доказательствами повышенного уровня ПГПТ и неспецифическими жалобами.

Уровень кальциемии (общий и ионизированный кальций), фосфатемии, кальциурия за сутки и отношение кальция/креатинин в моче натошак исследовали на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием стандартных наборов фирмы «Roche», Германия; ионизированный кальций — ионоселективным методом на аппарате Kone; уровень интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) — на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010/20110 E170 («Roche», Германия), уровень 25ОН-витамина D — тем же методом на аппарате Liason. Оценка показателей костного метаболизма проводилась по уровню С-терминального телопептида (СТх) (норма для лиц до 50 лет: 0,01—0,28 нг/мл, старше 50 лет — 0,01—0,6 нг/мл) и остеокальцина (ОК) (норма по возрасту) с использованием электрохемилюминесцентного анализатора Elecsys 1010/20110 E170 (фирма «Roche», Германия). Количественную оценку состояния костной ткани проводили по показателям двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате Prodigy «GE Lunar». Рентгенологическое исследование костей таза, кистей и (при снижении роста пациента более чем на 2—4 см для исключения компрессионных переломов позвонков) пояснично-грудного отдела позвоночника проводилось на аппарате Axiom Yconos R 200 («Siemens», Германия). Состояние почек оценивали путем ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате Valuson E8 («General Electric», США), фильтрационную функцию почек — с определением уровня мочевины, креатинина (биохимический анализатор Hitachi 912; стандартные наборы фирмы «Roche») с расчетом СКФ по формуле MDRD ($СКФ = 0,742 \cdot 186 \cdot (\text{креатинин}) \cdot 0,0113)^{-1,154} \cdot \text{возраст}^{-0,203}$). Для оценки состояния ЖКТ про-

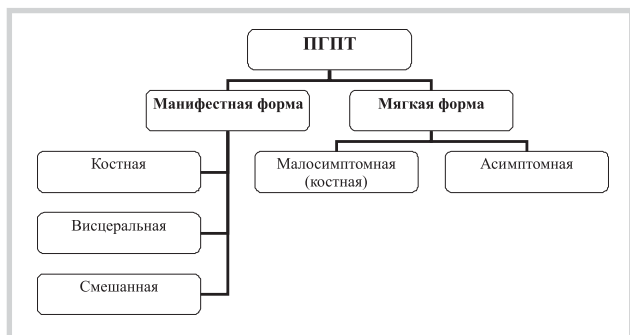


Рис. 1. Классификация ПГПТ по тяжести клинических проявлений.

водилась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) на аппарате Olympus EVIS EXERA (Япония). Топическая диагностика околощитовидных желез (ОЩЖ) проводилась с использованием УЗИ (на базе отделения функциональной диагностики ФГУ ЭНЦ) на аппарате Valuson E8 («General Electric», США), скintiграфии с ^{99m}Tc (в отделении лучевой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), мультиспиральной компьютерной томографии области шеи и средостения для визуализации атипично расположенных объемных образований ОЩЖ на аппаратах Somatom Emotion 16 («Siemens», Германия) и Aquilion One («Toshiba», Япония) (320-срезовый объемно-динамический МСКТ); на базе отделения рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГУ ЭНЦ. Гистологические исследования удаленного послеоперационного материала проводились в отделении патоморфологии ФГУ ЭНЦ.

Статистически анализ проводился с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Числовые данные при нормальном распределении приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и в виде медианы и 95% доверительного интервала при отсутствии нормального распределения (Me ; 95% ДИ). Достоверность различий для параметрических показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента, для непараметрических — критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных в ФГУ ЭНЦ пациентов наблюдались жители всех округов России: 62% пациентов проживали в Москве (348/561), 11% (63/561) — в Московской области и 27% (150/561) — в других регионах России и за ее пределами (рис. 2).

Из-за отсутствия опыта ведения пациентов с ПГПТ на местах большинство больных для дообследования и лечения направлялись в ФГУ ЭНЦ, как в головной профильный центр. До 2003 г. доля пациентов из Москвы — 49% (59/121) была сопоставима с долей лиц, направляемых из регионов, — 51% (62/121). С момента проявления прицельного внимания к проблеме (2004), в силу территориальной принадлежности основную часть обследованных в ЭНЦ пациентов с ПГПТ составили жители Москвы — 66% (289/440). В результате на 2007 г. приходится пик выявляемости ПГПТ в целом и по Москве в частности.

Заболеваемость ПГПТ в Москве по обращаемости в ЭНЦ в 2007 г. составила 6,8 на 1 млн взрослого населения, что в сотни раз меньше, чем по результатам широких эпидемиологических зарубежных исследований, что связано с отсутствием активного выявления пациентов (рис. 3). Так, в США (после

внедрения анализа кальциемии в стандартное биохимическое исследование) заболеваемость ПГПТ в 1975 г. составила 1290 на 1 млн населения. Этот всплеск заболеваемости был обусловлен «catch-up» эффектом (эффектом наверстывания). В дальнейшем этот эффект нивелировался и к 2001 г. в США выявляли в среднем 157 больных на 1 млн жителей, что, по-видимому, отражает истинную эпидемиологическую ситуацию [4, 10, 11]. По результатам эпидемиологических исследований последних лет, в отдельных странах Европы заболеваемость ПГПТ колеблется от 38 (Швейцария) до 413 (Шотландия) человек на 1 млн жителей (в зависимости от протокола проводимых исследований) [1, 11, 12]. Распространенность ПГПТ в разных странах составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей [11–14]. Распространенность ПГПТ в Москве в 2007 г. составила 2,42 на 100 тыс. взрослого населения, в 2008 г. — 2,8 на 100 тыс., в 2009 г. — 3,1 на 100 тыс. взрослого населения.

Соотношение мужчин и женщин, по нашим данным, в среднем составляет 1:8 (мужчин — 62 (11%), женщин — 499 (89%)), тогда как в среднем по Европе и Америке на 1 мужчину приходится 4–5 женщин с ПГПТ [15, 16]. Возможно, большая доля женщин с ПГПТ объясняется отсутствием регулярного диспансерного контроля за здоровьем населения России, особенно его мужской части. Пик заболеваемости в целом по всей базе данных среди па-

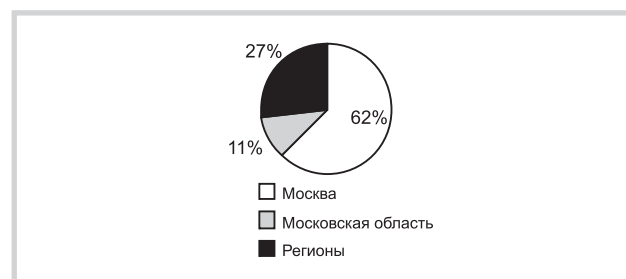


Рис. 2. Сравнение заболеваемости ПГПТ по результатам исследований разных стран.

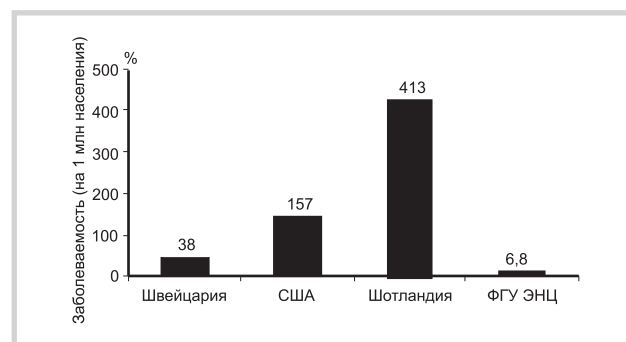


Рис. 3. Региональное распределение пациентов с ПГПТ.

циентов с ПГПТ, по нашим и зарубежным данным, приходится на 50–60 лет [9, 10, 12, 13, 17].

За 19 лет мы выявили изолированную костную форму в 43% случаев, изолированную висцеральную — в 6%. В 46% случаев наблюдалось сочетание костных и висцеральных нарушений и диагностировалась смешанная форма, а в 5% заболевание проявлялось лишь повышением уровня ПТГ и кальция и расценивалось как бессимптомная форма ПГПТ (табл. 1, 2). Динамика частот различных клинических форм ПГПТ за рассмотренный период свидетельствует об изменениях, обусловленных началом выявления бессимптомных случаев заболевания, но в отличие от зарубежных данных эти изменения пока имеют лишь характер тенденций.

Крайне важно разделение спорадического ПГПТ и ПГПТ в рамках синдромов МЭН. В популяции синдром МЭН — редкая патология и, по данным зарубежных исследований, только 2–5% случаев ПГПТ являются частью синдрома МЭН 1-го типа [2, 18, 19]. По нашим данным, частота диагностики синдрома МЭН 1-го типа среди пациентов с ПГПТ несколько превышает международные данные и составляет 6,5% (37/561). Различия можно объяснить спецификой отделения нейроэндокринологии, на базе которого проводилось исследование. Спорадический ПГПТ выявлен у 93,5% пациентов (524/561).

За 19 лет доля мягкой формы среди всех пациентов с ПГПТ в России (по критериям Консенсуса 2002 г.) не превышает 25%. Это значимо ниже, чем по результатам европейских и американских исследований, где частота мягких форм уже к 70-м годам достигала 52%, а к началу XXI века превышала 80% [10, 20]. Наибольшая часть пациентов с мягкой формой (32%) выявлена в период 2005–2009 гг. Анализ данных 1990–2004 гг. свидетельствует о значитель-

но меньшей частоте этой формы, причем и эти данные можно считать завышенными, так как до 2004 г. большинство пациентов при верификации диагноза оперировали без проведения дообследования и уточнения широты и выраженности клинических проявлений ПГПТ (см. табл. 2).

Для корректной современной оценки количества пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, а также доли пациентов, которым может быть рекомендовано консервативное лечение, эта же группа пациентов была оценена по критериям Консенсуса 2008 г., основанным на результатах исследований безопасности консервативного ведения ПГПТ. Обнаружено, что 79% (443/561) пациентов необходимо хирургическое лечение и только в 21% случаев (118/561) можно рекомендовать консервативное лечение (без учета возраста). В 32% таких случаев ПГПТ имел место в рамках МЭН-синдрома (12/37) и в 20% — спорадический ПГПТ (106/524). Частота выявления таких пациентов увеличивается: за период 2005–2009 гг. их доля составила 26,7% (111/408), а за периоды 2000–2004 и 1995–1999 гг. — только по 6% (5/82 и 2/32), а в 1990–1994 гг. такие пациенты вообще не выявлялись (рис. 4). В большинстве случаев группу возможного консервативного лечения составляют женщины: в 83% случаев при синдроме МЭН 1-го типа (10/12) и в 91% — при спорадической форме ПГПТ (96/106).

В Москве и Московской области выявляется наибольшее количество случаев, и частота выявления пациентов, которым целесообразно рекомендовать консервативное лечение, составляет 22% (78/348) и 37% (23/63) соответственно (рис. 5). При этом во всех остальных регионах частота в среднем составляет только 11% (17/150). Это может быть следствием получения данной группой пациентов специализированной медицинской помощи на ме-

Таблица 1. Динамика частоты выявления различных форм ПГПТ в России за период 1990–2009 гг. по обращаемости в ЭНЦ

Период наблюдения, годы	Форма ПГПТ									
	бессимптомная		висцеральная		костная		смешанная		итого	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1990–1994	0	0	3	8	17	44	19	49	39	100
1995–1999	0	0	5	16	14	44	13	41	32	100
2000–2004	1	1	4	5	36	44	41	50	82	100
2005–2009	27	7	22	5	174	43	185	45	408	100
Итого: 1990–2009	28	5	34	6	241	43	259	46	561	100

Таблица 2. Частота диагностики мягкой и манифестной форм заболевания в различные периоды наблюдения

Период наблюдения, годы	Манифестная форма		Мягкая форма		Итого (100%)
	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	<i>n</i>
1990–1994	100	39	0	0	39
1995–1999	84	28	16	4	32
2000–2004	80	75	20	7	82
2005–2009	63	278	32	130	408
Итого: 1990–2009	100	420	100	141	561

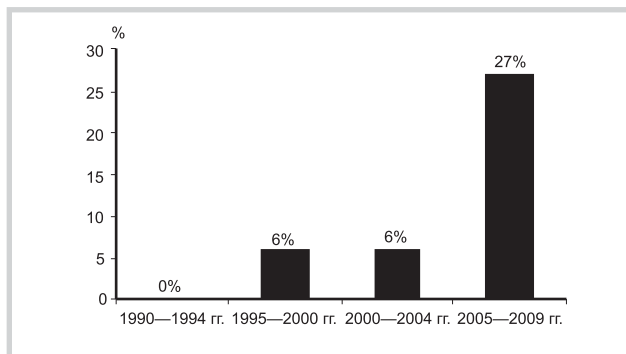


Рис. 4. Динамика частоты выявления пациентов, которым потенциально возможно рекомендовать консервативное лечение ПГПТ (1990—2009 гг.).



Рис. 6. Соотношение частот выявления ПГПТ у женщин в зависимости от состояния менструального цикла и у мужчин.

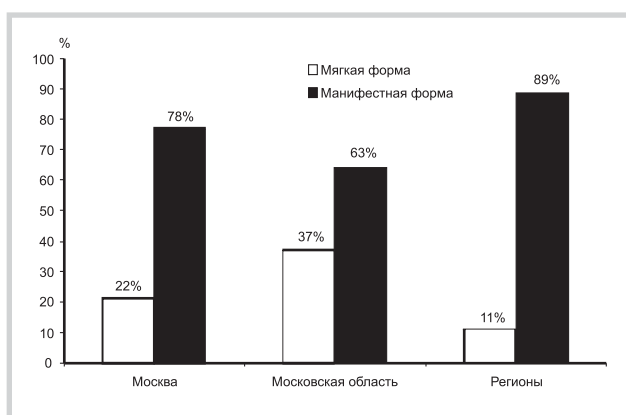


Рис. 5. Частота выявления мягкой и манифестной форм ПГПТ в Москве, Московской области и других регионах по обращаемости в ЭНЦ.

стах, но в связи с отсутствием на данный момент алгоритмов выявления и консервативного ведения пациентов с мягкой формой ПГПТ, вероятнее всего, эта категория пациентов остается практически без внимания специалистов. Учитывая различия в этиологии, патогенезе, клинической картине и тактике ведения пациентов со спорадическим ПГПТ и ПГПТ в рамках синдрома МЭН, результаты исследования этих групп представлены отдельно.

Спорадический ПГПТ. Среди 524 пациентов со спорадическим ПГПТ наблюдались 57 (11%) мужчин и 467 (89%) женщин, что свидетельствует о еще более низком выявлении данной формы ПГПТ среди мужчин (соотношение 1:9). Частота обнаружения спорадического ПГПТ у женщин с сохранной менструальной функцией (средний возраст 38 ± 10 лет) превышает таковую у мужчин в 2 раза. Это соответствует результатам датского исследования, где соотношение частоты выявления в молодом возрасте у мужчин и женщин составляет 1,2:1,9. Среди пациентов старше 50 лет распространенность спорадического ПГПТ среди женщин в Дании значительно превышает таковую в мужской когорте (108,6/32,3

на 100 000) [21]. По нашим данным, значительное уменьшение доли выявления ПГПТ среди мужчин наблюдалось уже в группе старше 30 лет, а число женщин в возрасте 50 лет превышало число мужчин в 13 раз. Таким образом, среди мужчин ПГПТ в России наиболее часто выявляется в возрасте до 30 лет (21%; 12/57) и после 50 лет (50%; 28/57). В возрасте 30—40 лет (наиболее социально активный период), а также после 70 лет в силу меньшей средней продолжительности жизни наблюдается спад частоты выявления случаев ПГПТ у мужчин. Среди женщин наиболее часто — в 69% случаев (342/467) — спорадический ПГПТ выявляется после наступления менопаузы (средний возраст $61 \pm 8,2$ года), что сопоставимо с данными зарубежных работ и обусловлено не только улучшением выявления новых случаев в этой группе пациентов (вследствие активной работы общества по остеопорозу), но и объективным увеличением частоты развития заболевания на фоне постменопаузальных гормональных изменений [22]. Таким образом, основную часть пациентов с ПГПТ, как и по результатам зарубежных исследований, составляют женщины в менопаузе (рис. 6).

Пик заболеваемости спорадическим ПГПТ наблюдается в 50—60 лет. В 5% случаев при спорадическом ПГПТ клинические признаки отсутствуют, и у пациента диагностируют бессимптомную форму заболевания. Частота выявления мягкой формы по критериям Консенсуса 2008 г. при спорадическом ПГПТ составляет 21% (106/524). Пик заболеваемости мягкой формой спорадического ПГПТ также приходится на возраст 50—60 лет. При этом целесообразнее оценивать данную когорту пациентов раздельно: для женщин определять тактику ведения в зависимости от наличия менструального цикла, так как женщины в менопаузе составили 74% (71/106), а для мужчин с учетом возраста, так как мужчины в возрасте до 50 лет составили 30% (3/10). Таким образом, лица, подходящие по возрасту для консервативного лечения, составили 14% среди всех пациентов со спорадическим ПГПТ (74/524).

Смешанная и костная формы ПГПТ возникают с одинаковой частотой (по 45,5% случаев), что свидетельствует о развитии костных нарушений в 91%. При этом смешанная форма чаще возникает у мужчин в возрасте до 50 лет; среди женщин частота ее возникновения не связана с возрастом.

Изолированная костная форма заболевания чаще развивается у женщин в менопаузе (в 46% случаев по сравнению с 33% среди молодых женщин), хотя эти различия не достигают уровня статистической достоверности ($\chi^2=2$; $p>0,05$). У мужчин изолированная костная форма встречается только среди лиц старшего возраста (>50 лет), но гораздо реже (19%), чем среди женщин в менопаузе ($\chi^2=11$, $p<0,01$). Различия с частотой среди молодых женщин недостоверны. Изолированные висцеральные нарушения возникают в 6% случаев и среди мужчин больше характерны для старшего возраста (75%; старше 50 лет), среди женщин пик заболеваемости висцеральной формой приходится на возраст от 40 до 60 лет (64%).

ПГПТ при синдроме МЭН 1-го типа. В данном исследовании оценивали частоту и эпидемиологические особенности ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1-го типа, ассоциированного с мутацией гена супрессии опухолевого роста, располагающегося на 11-й хромосоме. По материалам зарубежных исследований, в рамках данного синдрома ПГПТ в большинстве случаев сочетается с объемными образованиями гипофиза (15—60%), поджелудочной железы (до 60%) и надпочечников (1%) [6, 18, 23—26]. По нашим данным, в 37 случаях ПГПТ сочетался с объемными образованиями разных органов, и наличие синдрома МЭН 1-го типа подтверждено генетически. В нашей выборке ПГПТ в 70% случаев сочетался с опухолями гипофиза, в 40% — с опухолями поджелудочной железы и в 30% — с объемными образованиями надпочечников. По результатам зарубежных работ, при ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1-го типа частота выявления заболевания среди мужчин и женщин практически одинакова; манифестация заболевания приходится на возраст 20—25 лет, а клиническое течение в большинстве случаев малосимптомно или бессимптомно [18, 27, 28]. По данным настоящего исследования, при МЭН 1-го типа, как и при sporadической форме, в большинстве случаев ПГПТ наблюдался среди женщин (14% мужчин, 86% женщин). Соотношение мужчин и женщин составляло 1:6, что несколько меньше, чем при sporadическом ПГПТ. При этом в группе до 30 лет соотношение мужчин и женщин составило 1:1, в группе от 31 года до 40 лет — 1:3, в группе от 41 года до 50 лет — 1:8. В старшей возрастной группе мужчин синдром МЭН 1-го типа не выявлен, что, возможно, объясняется тяжестью сопутствующей патологии и меньшей продолжительностью жизни пациентов.

Манифестация ПГПТ при синдроме МЭН 1-го типа в нашей базе данных наблюдалась несколько позже, чем в зарубежных исследованиях, и средний возраст составил 36 ± 17 лет, но имелись значимые половые особенности, не оцениваемые в других исследованиях. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст до 30 лет (20 ± 6 лет), у женщин — после 40 лет (40 ± 17 лет). Течение заболевания в большинстве случаев (65%) характеризовалось наличием как костных, так и висцеральных нарушений (смешанная форма) (24/37), что также характеризует запоздалую диагностику заболевания. Значимо реже, чем при sporadической форме, выявлялись изолированные костные проявления — в 18% (7/37), а также изолированная висцеральная форма — 5% (2/37), в 2 раза чаще встречалась бессимптомная форма — 11% (4/37).

Интенсивность клинических проявлений при ПГПТ в рамках синдрома МЭН (как по нашим данным, так и по результатам зарубежных исследований) значительно меньше, чем при sporadической форме заболевания. Актуальность определения частоты мягкого течения ПГПТ в рамках синдрома МЭН определяется необходимостью выявления групп пациентов для возможного консервативного ведения (учитывая большую частоту рецидивов ПГПТ, чем при sporadических формах), а также расширенный объем применяемого в данном случае хирургического вмешательства (тотальная паратиреоидэктомия). При синдроме МЭН мягкая форма регистрируется значительно чаще — в 32% случаев (12/37). Возрастные особенности больных с мягким течением ПГПТ в рамках синдрома МЭН заключаются в большей частоте этой формы среди лиц более раннего возраста (как мужчин, так и женщин).

Среди всех пациентов с ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1-го типа 50% проживают в Москве, 6% — в Московской области и 44% — в других регионах России.

Бессимптомная форма ПГПТ. У 5% всех обследованных пациентов диагностирована бессимптомная форма ПГПТ (28/561) — 24 случая при sporadическом и 4 — при ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1-го типа. Среди них 96% (27/28) пациентов выявлено в период 2005—2009 гг. Таким образом, в результате прицельного внимания к состоянию ОЩЖ и фосфорно-кальциевого обмена диагностика бессимптомных случаев ПГПТ в нашей стране в последние годы увеличилась, но отсутствие расширенных скрининговых программ и регулярного диспансерного обследования не позволяет в полной мере оценить распространенность таких случаев.

Бессимптомная форма ПГПТ в большинстве случаев выявлялась у женщин (92%); пик ее развития приходится на возраст 50—60 лет. Среди включенных в нашу базу данных мужчин выявлено толь-

ко 2 (8%) случая бессимптомного ПГПТ, причем оба у пациентов старше 60 лет.

Нормокальциемический вариант течения ПГПТ. Недостатком всех исследований, посвященных вопросам эпидемиологии ПГПТ, является отсутствие данных о частоте обнаружения нормокальциемических форм заболевания [6, 29, 30]. По нашим данным, за 19 лет в 14% случаев (75/524) при первичном обследовании у пациентов со спорадическим ПГПТ и у 5% (2/37) пациентов с ПГПТ в рамках синдрома МЭН при многократном исследовании уровень общего кальция находился в пределах референсных значений. В 2004—2009 гг. было обнаружено 68 случаев ПГПТ с нормальным уровнем общего кальция. Среди них у 22% (15/68) человек выявлено стойкое повышение уровня ионизированного кальция, который является более чувствительным маркером гиперкальциемии.

В 9% случаев (53/561) имел место нормальный уровень и общего, и ионизированного кальция. Как правило, нормокальциемический вариант ПГПТ выявлялся либо при детальном обследовании пациента на предмет причины остеопороза, либо при наличии нефролитиаза или как случайная находка при УЗИ увеличенных ОЩЖ. Среди таких пациентов в 13% случаев (6/53) была диагностирована бессимптомная форма ПГПТ, что значимо чаще ($p < 0,05$), чем при наличии гиперкальциемии (5%). В 2 (4%) случаях была обнаружена висцеральная, в 24 (51%) — костная и 15 (32%) — смешанная (32%) форма ПГПТ. Частота развития висцеральных нарушений и остеопороза различалась недостоверно ($p > 0,05$), но тяжесть нарушений костного метаболизма и выраженность патологии костной ткани, служащие причиной повышения уровня кальция, при нормокальциемическом варианте были значительно меньше ($p < 0,05$). Выдвигаются предположения о дефиците витамина D как одной из причин формирования нормокальциемического варианта ПГПТ, но достоверных различий в уровне 25ОН-витамина D между группой с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами заболевания нами не отмечено. Не исключено, что это связано с немногочисленностью группы нормокальциемии. Не обнаружено также половых и возрастных отличий ($p > 0,05$).

Динамическое наблюдение в течение 6—24 мес продемонстрировало самопроизвольное повышение уровня общего кальция у 30% пациентов. Вероятно, нормокальциемический вариант ПГПТ является начальным этапом гиперкальциемической формы заболевания.

Таким образом, при оценке результатов эпидемиологических исследований, основанных на скри-

нинге кальциемии, необходимо учитывать наличие нормокальциемической формы ПГПТ.

Заключение

Проведенная работа является первым в России исследованием эпидемиологии ПГПТ. Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности заболевания во всех группах населения с преобладанием его развития в старшей возрастной группе, а также о крайне низкой его выявляемости, особенно среди мужской части населения. Обращает на себя внимание редкое выявление заболевания на этапе начальных нарушений и низкая частота выявления мягких и бессимптомных форм, составляющих, по данным зарубежных исследований, основную массу случаев ПГПТ. Значительная частота выявления ПГПТ в России на этапе тяжелых костных и висцеральных проявлений, когда 30% пациентов уже являются инвалидами, свидетельствует о низкой информированности врачей и пациентов.

Опыт зарубежных исследований свидетельствует о высокой эффективности определения кальциемии при рутинном биохимическом анализе крови, что позволяет в несколько раз увеличить выявление пациентов с ПГПТ. Однако этому должно предшествовать повышение информированности пациентов и врачей (терапевтов, эндокринологов, ревматологов, урологов, травматологов, гастроэнтерологов, хирургов) о возможных причинах нарушения фосфорно-кальциевого обмена и алгоритмах их устранения. Проводимые мероприятия необходимо подкреплять высокотехнологической медицинской помощью, размеры которой могут быть определены в результате проведения пилотных скрининговых программ по выявлению ПГПТ в отдельных регионах России.

Наиболее экономически оправданным на данный момент является включение исследования уровня кальция в алгоритмы обследования пациентов, составляющих группы риска по ПГПТ (при остеопеническом синдроме, нефролитиазе, рецидивирующих язвенных поражениях верхних отделов ЖКТ, артериальной гипертензии, нарушении ритма сердца, жирового и углеводного обменов).

В 2009 г. в ФГУ ЭНЦ созданы российские региональные базы данных пациентов с ПГПТ. Совершенствование этих баз, вовлечение в них большинства территорий РФ, широкое распространение определения уровня кальция в различных клинических ситуациях, пропаганда знаний о различных вариантах ПГПТ даст возможность определить объемы необходимой адекватной медицинской помощи на местах и обеспечить своевременную диагностику и лечение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голохвастов Н.Н., Эммануэль В.Л., Рыбакова Г.В., Мягков Л.В. Скрининг кальция крови стационарных больных для выявления первичного гиперпаратиреоза. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск 1997;82—85.
2. Marx S.J. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. New York 2001;943—966.
3. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res 2002;17:Suppl 2:N18—N23.
4. Flynn R.W., Macdonald T.M., Jung R.T. et al. Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2159—2164.
5. Morris A.D., Boyle D.I., MacAlpine R. et al. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration. Br Med J 1997;315:524—528.
6. Котова И.В., Тумова Н.В. Бессимптомный и нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные наблюдения). Пробл эндокринол и патол (Украина) 2003;1:8—12.
7. Печерская Г.А., Ишенин Ю.М. Диагностические аспекты первичного гиперпаратиреоза. Казан мед журн 2000;3:226—227.
8. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.E. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperthyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353—5361.
9. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. Ann Int Med 1991;114:7:593—597.
10. Jorde R., Bona K.H., Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. J Clin Epidemiol 2000;53:1164—1169.
11. Wermers R.A., Atkinson E.J., Achenbach S.J. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993—2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res 2006;21:1:171—177.
12. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J., Leese G.P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;71:4:485—493.
13. Blichert-Toft M., Mollerup C.L., Feldt-Rasmussen U.F. et al. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark. Ugeskr Laeger 1993;155:765—769.
14. The Mattson Jack Group. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen. Ref Type: Report 2003.
15. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2005;11:1:49—54.
16. Richert L., Trombetti A., Herrmann F.R. et al. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. Swiss Med Wkly 2009;139:27—28:400—404.
17. Weber T., Keller M., Hense I. et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. World J Surg 2007;31:1202—1209.
18. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:12:5658—5671.
19. Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al. Screening of the MEN1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. Cancer Res 2000;60:5553—5557.
20. Melton L.J. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965—1992. Ann Int Med 1997;126:6:433—440.
21. Vestergaard P., Mosekilde L. Incidence of primary hyperparathyroidism, frequency of surgical interventions and mortality based on the data from the National Patient Registry. Ugeskr Laeger 2004;166:41—45.
22. De Geronimo S., Romagnoli E., Diacinti D. et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 2006;155:3:415—420.
23. Asgharian B., Turner M.L., Gibril F. et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:11:5328—5336.
24. Geerdink E.A., Van der Lijdt R.B., Lips C.J. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? Eur J Endocrinol 2003;149:6:577—582.
25. Ikee Y., Sakurai A., Hashizume K. Characterization of the MEN1 gene product, menin, by site-specific polyclonal antibodies. Jpn J Cancer Res 1999;90:10:1088—1095.
26. Piecha G., Chudek J., Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Eur J Int Med 2008;19:2:99—103.
27. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. J Bone Miner Res 2009;24:8:1404—1410.
28. Trump D., Farren B., Wooding C. et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Q J Med 1996;89:653—669.
29. Makras P., Papapoulos S.E. Medical treatment of hypercalcaemia Hormones (Athens). 2009;8:2:83—95.
30. Palmér M., Jakobsson S., Akerström G., Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. Eur J Clin Inv 1988;18:1:39—46.