

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н.

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России (ЯГМА); 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Российская Федерация

Актуальность. Патофизиологическое взаимодействие между витамином D и гиперпаратиреозом находится на стадии изучения, оно никогда не исследовалось систематически и в настоящее время остается не совсем понятным.

Цель – определить влияние недостатка/дефицита витамина D на клиническое течение гиперпаратиреоза, а также на до- и послеоперационный период у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ).

Материал и методы. В алгоритм лабораторного и инструментального обследования 374 пациентов с повышенным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) добавлены определение уровня витамина D, проба с альфакальцидолом и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с определением уровня ПТГ в смыве из иглы.

Результаты. Определение уровня витамина D дает возможность дифференцировать легкую форму ПГПТ от вторичного гиперпаратиреоза на фоне недостатка/дефицита витамина D. Информация о недостатке/дефиците витамина D на дооперационном этапе у больных с ПГПТ позволяет в послеоперационном периоде прогнозировать значительное снижение уровня ионизированного кальция.

Заключение. Определение уровня витамина D является необходимым компонентом лабораторной диагностики у всех пациентов с повышением уровня ПТГ. У всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией и повышенным уровнем ПТГ для верификации гиперпаратиреоза необходимо использовать тест с назначением альфакальцидола. Нормокальциемический вариант ПГПТ обусловлен недостатком/дефицитом витамина D. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ на дооперационном этапе дает возможность предположить существенное снижение уровня ионизированного кальция в крови после паратиреоидэктомии и своевременно начать пероральное лечение гипокальциемии, а в послеоперационном периоде позволяет дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать дополнительного обследования и ненужных повторных операций.

Ключевые слова: витамин D, эндокринная хирургия, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, кальций.

VITAMIN D VALUE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM

Pamputis S.N., Alexandrov Yu.K., Lopatnikova E.N.

Yaroslavl State Medical Academy (YSMA); 5 Revolyutsionnaya ul., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Background: Pathophysiologic interaction between vitamin D and hyperparathyroidism (HPT) is under investigation, never being systematically studied and remaining incompletely understood till now.

Aim: To define the effect of vitamin D insufficiency/deficiency on the clinical course of HPT as well as on the pre- and postoperative periods in patients with primary HPT.

Materials and methods: Definition of vitamin D level, a test with alfacalcidol, and a fine-needle aspiration puncture biopsy together with determination of parathyroid hormone (PTH) level in the needle lavage were included into the laboratory and instrumental examination of 374 patients with increased PTH level.

Results: Definition of the vitamin D level gives a chance to differentiate between a mild form of primary HPT and secondary HPT in patients with vitamin D insufficiency/deficiency. Information on the vitamin D insufficiency/deficiency in primary HPT patients at the pre-surgical stage allows to forecast significant decrease in the ionized calcium level in the postoperative period.

Conclusion: Definition of vitamin D level is a necessary component of laboratory diagnostics in all patients with a raised PTH level. Every patient with normocalcemia, normocalciuria and increased PTH level should undergo verification of HPT using the test with alfacalcidol. Normocalcemic variant of primary HPT is due to the vitamin D insufficiency/deficiency. The vitamin D insufficiency/deficiency, defined in patients at the pre-surgical stage, gives an opportunity to suggest a significant decrease in the serum ionized calcium level after parathyroidectomy and to start in time an oral treatment of hypocalcemia, providing differentiation between primary HPT recurrence and vitamin D insufficiency/deficiency in postoperative period, thereby avoiding additional observation and unjustified repeated operations.

Key words: vitamin D, endocrine surgery, hyperparathyroidism, parathyroid hormone, calcium.

В настоящее время недостаточная обеспеченность витамином D характерна для основной массы населения умеренных географических широт [1], а в некоторых странах дефицит витамина D признан пандемическим заболеванием [2]. Недостаток/дефицит витамина D, наряду с нарушениями обмена веществ, детским ожирением, сахарным диабетом,

гипертонией, йододефицитными заболеваниями и остеопорозом, является основной проблемой общественного здравоохранения [3]. Национальные опросы, проведенные в разных странах, показали высокую распространенность этих заболеваний и факторов их риска. Дефицит витамина D может быть также модифицируемым фактором риска раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Ряд исследователей указывают на важное значение оценки роли витамина D в прогнозе больных злокачественными опухолями, так как отмечена высокая распространенность недостатка этого показателя среди онкологических больных [5, 6]. Дефицит витамина D может служить прогностическим маркером смертности, дополнительное назначение препаратов витамина D значительно снижает общую смертность среди пожилых людей [7, 8]. Повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) считают первым индикатором дефицита витамина D [9]. Эпидемиологические исследования в разных странах указывают на связь низкого уровня витамина D с отрицательным влиянием на костную систему у пожилых людей и развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [10, 11, 12, 13]. Специалисты, занимающиеся этой проблемой, утверждают, что дефицит витамина D распространен и у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) [14]. Высказывается предположение, что нарушение физиологического действия витамина D является одним из факторов, предрасполагающих к развитию аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) [15]. Патологическое взаимодействие между витамином D и ПГПТ находится на стадии изучения [16], оно никогда не исследовалось систематически [4] и в настоящее время остается неясным [17].

Цель работы – определить влияние недостатка/дефицита витамина D на клиническое течение до- и послеоперационного периода у больных с ПГПТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2013 г. в клинику Ярославской государственной медицинской академии были направлены 374 больных с повышенным уровнем ПТГ. В это число не вошли пациенты из отделений гемодиализа, имеющие ВГПТ на фоне хронической болезни почек, и лица с повышением уровня ПТГ, имеющие заболевания или состояния, существенно снижающие всасывание кальция: операции на кишечнике, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия. Больные были направлены

из эндокринологического центра, из центра диагностики и лечения остеопороза, от эндокринологов, травматологов и урологов поликлиник города.

Все пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли пациенты с легкой формой ПГПТ, не требовавшие оперативного лечения и находившиеся под наблюдением (n=56), во 2-ю – с ВГПТ на фоне недостатка/дефицита витамина D, требующие консервативного лечения (n=212), и в 3-ю – с ПГПТ, которым выполнено оперативное лечение (n=106): традиционная паратиреоидэктомия (n=86) и малоинвазивное хирургическое лечение – интерстициальная лазерная фотокоагуляция (n=20).

Согласно стандартам, при подозрении на гиперпаратиреоз определялись уровни ПТГ, ионизированного или общего кальция (в зависимости от возможностей территориальных лабораторий), фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины, кальция в суточной моче. В качестве дифференциальной диагностики использовали пробу с альфакальцидолом. Из методов инструментальной диагностики использовали ультразвуковое исследование органов шеи, брюшной полости и забрюшинного пространства, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), в сомнительных случаях – сцинтиграфию с последующей однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) с использованием индикатора ^{99m}Tc-МИБИ, реже – магнитно-резонансную или компьютерную томографию органов шеи и средостения и по показаниям – рентгенографию различных отделов скелета. При визуализации объемных образований в проекции ОЩЖ использовали тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с определением уровня ПТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе увеличения числа больных и накопления диагностического опыта мы обратили внимание на пациентов с нормокальциемическим вариантом легкого ПГПТ с незначительным повышением уровня ПТГ (ср. 126,3±10,4 пг/мл), которых по мере

Пампутис Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ЯГМА. **Александров Юрий Константинович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета ЯГМА. **Лопатникова Елена Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии педиатрического факультета ЯГМА.

Для корреспонденции: Пампутис Сергей Николаевич – 150035, г. Ярославль, ул. Ньютона, д. 40, кв. 9. Тел.: +7 (902) 334 55 59. E-mail: pamputis@yandex.ru

Pamputis Sergey Nikolaevich – MD, PhD, Assistant Professor, the Chair of Surgical Diseases, Pediatric Faculty, YSMA. **Alexandrov Yury Konstantinovich** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases, Pediatric Faculty, YSMA. **Lopatnikova Elena Nikolaevna** – MD, PhD, Assistant Professor, the Chair of Therapy, Pediatric Faculty, YSMA.

Correspondence to: Pamputis Sergey Nikolaevich – 40 N'yutona ul., 9, Yaroslavl, 150035, Russian Federation. Tel.: +7 (902) 334 55 59. E-mail: pamputis@yandex.ru

работы становилось все больше и больше. Эта группа пациентов не требовала оперативного лечения, но отсутствие консервативного лечения вынуждало их находиться длительное время под наблюдением. Мы также обратили внимание на пациентов с гипокальциемией и незначительным повышением уровня ПТГ (ср. $116,3 \pm 8,1$ пг/мл), которым назначалась консервативная терапия. С появлением возможности лабораторно определять уровень витамина D в крови мы у всех пациентов с повышенным уровнем ПТГ ввели в диагностический алгоритм определение и этого показателя.

В группе пациентов, которым не требовалось оперативное лечение, оказались пациенты с легкой формой ПГПТ и ВГПТ с дефицитом витамина D. Возможность дифференцировать эти два заболевания дает определение уровня витамина D. Диагностическая тактика заключалась в следующем: пациентам с незначительным повышением уровня ПТГ (ср. $126,3 \pm 10,4$ пг/мл) и нормокальциемией, с нормо- или гипокальциурией, с нормальным уровнем креатинина, с отсутствием увеличенных ОЩЖ по данным УЗИ органов шеи назначали аналоги активного метаболита витамина D (альфакальцидол) в дозе 0,25-1,5 мкг в сутки с длительностью терапии 2 месяца и последующим контролем уровней ПТГ, кальция ионизированного и кальция в суточной моче. При еще большем повышении уровня ПТГ и при увеличении уровня кальция ионизированного в крови выше нормы на фоне проводимой терапии выставлялся диагноз ПГПТ легкой формы, а лечение альфакальцидолом прекращалось. При уровне ПТГ до 100 пг/мл (норма 15-65 пг/мл) сцинтиграфия с последующей ОФЭКТ не проводилась из-за неинформативности исследований. Пациенты с уровнем ПТГ более 100 пг/мл направлялись на сцинтиграфию и ОФЭКТ. В отсутствие очага накопления радиофармпрепарата (РФП) пациентов переводили в группу наблюдения с ежегодным выполнением контрольных анализов и инструментального обследования. При обнаружении очага накопления РФП (одной или нескольких измененных ОЩЖ) вопрос об оперативном лечении решался исходя из наличия и тяжести остеопороза или мочекаменной болезни.

При снижении уровня ПТГ, повышении уровня кальция в суточной моче и сохраняющейся нормокальциемии на фоне лечения альфакальцидолом диагностировали ВГПТ, и консервативное лечение продолжалось параллельно с консервативным лечением остеопороза под контролем лабораторных показателей и данных остеоденситометрии.

Изучение уровня витамина D в крови позволило разделить наших пациентов ($n=212$) на две группы: 137 (64,6%) из них были с недостатком витами-

на D (10-20 мкг) и 75 (35,4%) – с его дефицитом (<10 мкг). Пациентам с недостатком витамина D требовались дозировки альфакальцидола 0,25-0,75 мкг 1 раз в сутки, а пациентам с дефицитом этого витамина – от 1,0 до 2,0 мкг 1 раз в сутки.

Таким образом, для верификации гиперпаратиреоза у всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией/гипокальциурией и повышением уровня ПТГ мы использовали тест с назначением альфакальцидола. У пациентов с гиперкальциемией, нормокальциурией или гиперкальциурией и повышенным уровнем ПТГ альфакальцидол на дооперационном этапе не назначали. При нормокальциурии/гипокальциурии, нормокальциемии/гипокальциемии и повышенном уровне ПТГ альфакальцидол назначали с лечебной целью.

Пациентам с ПГПТ, которым было выполнено хирургическое лечение ($n=106$), в алгоритм дооперационного обследования также было введено определение уровня витамина D. В большинстве случаев (91 пациент) был выявлен недостаток/дефицит витамина D – ср. $6,8 \pm 2,3$ нг/мл (норма 20-50 нг/мл), у остальных (15 больных) уровень витамина D был в норме – ср. $31,2 \pm 4,7$ нг/мл. Так называемый нормокальциемический вариант ПГПТ может быть обусловлен как раз недостатком/дефицитом витамина D: у пациентов с нормальным уровнем витамина D средний уровень кальция ионизированного в крови был выше нормы – $1,26 \pm 0,02$ ммоль/л (норма 1,05-1,23 ммоль/л), а нормокальциемия (ср. $1,11 \pm 0,05$ ммоль/л) была у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D. Очевидно, низкий уровень витамина D не имеет большого значения для течения ПГПТ на дооперационном этапе.

Было отмечено, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов с недостатком/дефицитом витамина D гипокальциемия развивалась тяжелее (ср. $0,85 \pm 0,03$ ммоль/л), чем у больных с его нормальным содержанием (ср. $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л). Это требовало назначения более высоких доз альфакальцидола: в среднем $3,0 \pm 0,5$ мкг/сут в сравнении с $1,5 \pm 0,5$ мкг/сут соответственно. Наличие данных об уровне витамина D позволило изменить тактику ведения пациентов с ПГПТ в раннем послеоперационном периоде. Поскольку недостаток/дефицит витамина D был известен до операции, больным в раннем послеоперационном периоде при появлении минимальных симптомов гипокальциемии (парестезии в пальцах рук, на лице, волосистой части головы) сразу назначался альфакальцидол перорально в капсулах в дозе 1,0-3,0 мкг 1 раз в день без назначения внутривенных инъекций кальцийсодержащих растворов. Дозировка зависела от уровня ионизированного кальция и витамина

D до операции. Такая тактика исключает внезапно развивающуюся клиническую гипокальциемию с судорожным синдромом. Таким образом, информация о недостатке/дефиците витамина D на дооперационном этапе дает возможность прогнозировать снижение уровня кальция ионизированного после операции и при минимальных проявлениях гипокальциемии своевременно начать пероральную терапию альфакальцидолом минуя внутривенное введение кальцийсодержащих препаратов.

В качестве критерия эффективности выполненной операции (удаление измененной ОЩЖ) и в связи с отсутствием технической возможности определять уровень ПТГ интраоперационно использовали определение этого показателя на следующий день после оперативного лечения. При снижении уровня ПТГ до нормы или больше чем вдвое от дооперационного уровня можно судить о радикальности выполненной операции еще до получения гистологического заключения. Однако в среднем через 1 месяц после оперативного лечения уровень ПТГ у 85% пациентов в среднем повышался до $121,2 \pm 7,8$ пг/мл. Такая ситуация могла свидетельствовать о недостаточном объеме выполненной операции, оставлении увеличенных ОЩЖ, что повлекло бы за собой дополнительное обследование и возможную повторную операцию. Однако у пациентов с известным до операции низким уровнем витамина D в крови, получавших пероральный альфакальцидол в послеоперационном периоде, повышенный уровень ПТГ снижался до нормальных значений. Таким образом, информация о низком уровне витамина D в крови на дооперационном этапе у больных с ПГПТ позволяет в послеоперационном периоде дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать ненужного дообследования и неоправданных повторных операций.

Выводы

1. Определение уровня витамина D является необходимым компонентом лабораторной диагностики у всех пациентов с повышением уровня ПТГ.
2. У всех пациентов с нормокальциемией, нормокальциурией и повышенным уровнем ПТГ для верификации гиперпаратиреоза необходимо использовать тест с назначением альфакальцидола.
3. Нормокальциемический вариант ПГПТ обусловлен недостатком/дефицитом витамина D.
4. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ в послеоперационном периоде дает возможность дифференцировать рецидив ПГПТ от недостатка/дефицита витамина D и тем самым избежать дополнительно обследования и ненужных повторных операций.

5. Информация о наличии дефицита/недостатка витамина D у пациентов с ПГПТ в дооперационном периоде дает возможность предположить существенное снижение уровня кальция в крови после паратиреоидэктомии, что требует назначения препаратов активного метаболита витамина D даже при минимальных симптомах гипокальциемии.

Литература

1. Дедов ИИ, Мазурина НВ, Огнева НА, Трошина ЕА, Рожинская ЛЯ. Нарушения метаболизма витамина D при ожирении. Ожирение и метаболизм 2011;(2):3-10. (Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, Troshina EA, Rozhinskaya LYa. [Vitamin D metabolic disorders in obesity]. *Ozhirenie i metabolism.* 2011;(2):3-10. Russian).
2. Рожинская ЛЯ. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза. Лечащий врач. 2009;(3):22-7. (Rozhinskaya LYa. [Contemporary views on etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and treatment of primary hyperparathyroidism]. *Lechashchiy vrach.* 2009;(3):22-7. Russian).
3. Спиричев ВБ, Громова ОА. Витамин D и его синергисты. Земский врач. 2012;(2):33-8. (Spirichev VB, Gromova OA. [Vitamin D and its synergists]. *Zemskiy vrach.* 2012;(2):33-8. Russian).
4. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903.
5. Finkelmeier F, Kronenberger B, Köberle V, Bojunga J, Zeuzem S, Trojan J, Piiper A, Waidmann O. Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma – a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1204-12.
6. Garg MK. The intestinal calcitriol. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(Suppl1):S25-S28.
7. Hill TR, Aspray TJ, Francis RM. Vitamin D and bone health outcomes in older age. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(4):372-80.
8. Nordenström E, Sitges-Serra A, Sancho JJ, Thier M, Almquist M. Vitamin D status in patients operated for primary hyperparathyroidism: comparison of patients from Southern and Northern Europe. *Int J Endocrinol.* 2013;164939.
9. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pseudoarthrosis and fracture: interaction between severe vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J.* 2013;54(11):e224-7.
10. Rathi MS, Gonzalez S, Wright D, Ellis NR, Peacey SR. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2014. [In print].
11. Resmini G, Tarantino U, Iolascon G. Vitamin D: role and opportunity to prescribe. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25 Suppl 1: S125-7.
12. Schoenmakers I, Francis RM, McColl E, Chadwick T, Goldberg GR, Harle C, Yarnall A, Wilkinson J, Parker J, Prentice A, Aspray T. Vitamin D supplementation in older people (VDOP): Study protocol for a randomised controlled intervention trial with monthly oral dosing with 12,000 IU, 24,000 IU or 48,000 IU of vitamin D₃. *Trials.* 2013;14:299.
13. Schöttker B, Saum KU, Perna L, Ordóñez-Mena JM, Hollecsek B, Brenner H. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(3):199-210.

14. Shriram V, Mahadevan S, Anitharani M, Selvavinayagam, Sathiyasekaran B. National health programs in the field of endocrinology and metabolism – Miles to go. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):7-12.
15. Soskić S, Stokić E, Isenović ER. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1197-9.
16. Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis among cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(6):917-933.
17. Walker MD, Cong E, Kopley A, Di Tullio MR, Rundek T, Homma S, Lee JA, Liu R, Young P, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):671-80.