

**МЕДИКО - ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**
**MEDICAL AND ECOLOGICAL ASPECTS OF PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM INCIDENCE IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

О.Ф. Атрощенко^{1,2}, Н.В. Герасимович¹
O. Atroshchenko^{1,2}, N. Gerasimovich¹

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь
ksenija-81@tut.by

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

В работе проведен анализ распространенности заболевания первичным гиперпаратиреозом в Республике Беларусь, этиология, проблемы диагностики эндокринопатии, изучено выявление данного заболевания в зависимости от возраста, пола, места проживания пациентов. Проведен сравнительный анализ показателей лабораторно-денситометрического обследования до и после оперативного лечения аденомы паращитовидной железы.

In the study there was performed the analysis of the prevalence of primary hyperparathyroidism in the Republic of Belarus, etiology and the problems of diagnosis of endocrinopathies, there was studied the detection of this disease depending on age, sex, place of residence of patients. A comparative analysis of the indicators of laboratory and densitometric examination before and after surgical treatment of parathyroid gland was performed.

Ключевые слова: эндокринная система, первичный гиперпаратиреоз, паращитовидная железа, ионизированный кальций, сцинтиграфия.

Key words: endocrine system, primary hyperparathyroidism, ionized calcium, parathyroid gland, scintigraphy.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-14-17>

Первичный гиперпаратиреоз - это заболевание паращитовидных желез, обусловленное развитием аденомы, первичной гиперплазии, реже рака околощитовидных желез, проявляющееся гиперпродукцией паратиреоидного гормона, поражением костной системы и внутренних органов, в первую очередь, почек и желудочно-кишечного тракта. По данным эпидемиологических исследований в большинстве случаев (80-90%) первичный гиперпаратиреоз является следствием наличия солитарной инкапсулированной гормонально-активной аденомы одной из паращитовидных желез.

Существенное значение в этиологии первичного гиперпаратиреоза имеет, по-видимому, полиморфизм или мутации гена-рецептора витамина D (VDR-ген). Аномалии концентрации рецептора витамина D обнаружены в аденомах по сравнению с нормальной паратиреоидной тканью.

Неблагоприятные условия окружающей среды также играют немаловажную роль в развитии эндокринных заболеваний. Среди потенцирующих факторов, провоцирующих развитие первичного гиперпаратиреоза, выделяется возможная роль литиевых препаратов [1]. К числу других причин относят возможное влияние ионизирующего излучения, которое может вызвать скачок заболеваемости через 30-40 лет латентного периода (например, в связи с техногенными авариями, испытанием ядерного оружия, лечебным облучением в детском возрасте).

Чернобыльская катастрофа, расцениваемая специалистами как самая крупная технологическая авария современности, привела к созданию уникальной экологической ситуации, которая оказала и продолжает оказывать свое влияние на здоровье и трудоспособность людей, проживавших или продолжающих проживать в условиях повышенного радиационного фона и испытывающих постоянное его воздействие. Следствием этого стало возможным развитие у лиц данной категории отдаленных радиационных эффектов, которые могут проявляться в различные периоды жизни.

В структуре заболеваний эндокринной системы первичный гиперпаратиреоз занимает четвертое место после сахарного диабета, ожирения и тиреотоксикоза. Частота встречаемости эндокринопатии варьирует в разных странах (от 0,5 до 34 на 1000 жителей) и зависит от социальных программ, направленных на его выявление. В мире ежегодно регистрируют 4 млн пациентов с указанной патологией.

В Российской Федерации частота первичного гиперпаратиреоза серьезно недооценена. Заболевание регистрируется с частотой от 25 до 200 новых случаев на 100 тыс. населения в год в зависимости от пола, возраста и региона

проживания. Вплоть до 2000 года практически не выявляли и не лечили малосимптомные формы первичного гиперпаратиреоза, в то время как осложненные формы заболевания наблюдали среди 85–90% оперированных пациентов [2].

Судить о реальной распространенности этого заболевания в Республике Беларусь затруднительно, так как скрининговые исследования по выявлению первичного гиперпаратиреоза до настоящего времени в нашей стране не проводились. Иные литературные источники свидетельствуют о том, что заболеваемость в Республике Беларусь остается достаточно высокой: от 16 до 112 случаев на 10000 населения в год, а частота асимптомных и малосимптомных форм достигает 80%. В большинстве случаев это пациенты трудоспособного возраста, что определяет медицинскую и социальную значимость проблемы [3].

Вследствие низкой информированности врачей различных специальностей в отношении раннего выявления первичного гиперпаратиреоза, из-за многообразия и неспецифичности его клинических проявлений, недостаточной доступности методов определения уровня ионизированного кальция и фосфора в крови при рецидивирующей язвенной болезни, мочекаменной болезни, синдроме сахарного диабета постановка диагноза проводится с большим опозданием, в большинстве случаев только после развития осложнений. Пациенты годами наблюдаются по поводу остеопороза, подвергаются неоднократным оперативным вмешательствам по поводу нефролитиаза, костной патологии, страдают от постоянных обострений язвенной болезни, хронического калькулезного холецистита, панкреатита и попадают в сферу внимания эндокринных хирургов глубокими инвалидами.

Целью работы явилось изучение распространенности эндокринопатии в Республике Беларусь, выявления заболевания в зависимости от возраста, пола, места проживания пациентов. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и денситометрических показателей 60 пациентов с диагнозом первичный гиперпаратиреоз, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля в период с 2014 по 2016 годы, а также данных лабораторно-денситометрического обследования до и после оперативного лечения аденомы паращитовидной железы.

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций, неорганический фосфат, щелочная фосфатаза) определялись на анализаторе «ARCHITECT C 8000» фотометрическим методом, уровень человеческого паратиреоидного гормона - методом иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе cobas e 601. С помощью аппарата PRODIGY была проведена рентгенологическая денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). С помощью этого метода была получена максимально точная информация о плотности костной ткани.

В соответствии с клиническими рекомендациями диагноз первичный гиперпаратиреоз считают подтвержденным при определении гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением содержания паратиреоидного гормона в плазме крови, что указывает на исключительную важность последнего при диагностике этого заболевания.

Статистический анализ данных производили с помощью пакета специализированных программ Statistica 6.0 (StatSoft).

Определение повышенного содержания кальция в плазме крови является одним из наиболее информативных критериев для того, чтобы заподозрить у пациента первичный гиперпаратиреоз и направить его на дополнительное обследование. Распространенность повышенного уровня общего кальция в изученной группе составила 61,7%. Доля пациентов с гиперкальциемией варьировала от 58,3% при костной форме заболевания до 77,8% при смешанной форме. Важным является определение как общего, так и ионизированного кальция при диагностике первичного гиперпаратиреоза, так как одновременное превышение нормы по уровню общего и ионизированного кальция было определено лишь у 43,3% пациентов. Доля пациентов с повышенным уровнем ионизированного кальция в плазме крови в изученной группе составила 70,0%. Следует принимать во внимание, что в около 30% случаев был отмечен нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза, то есть при диагностике нельзя ориентироваться на значения отдельных показателей, а следует учитывать их в совокупности.

Доля пациентов с отклонениями от нормы щелочной фосфатазы в группе исследования составила 28,3%, а фосфора крови – 38,3%, что свидетельствует об относительно невысокой их отдельной информативности при диагностике данного заболевания.

Подтверждена высокая диагностическая чувствительность определения паратиреоидного гормона в сыворотке крови при выявлении первичного гиперпаратиреоза. Превышение нормального уровня этого показателя установлено в 97% случаев.

Среди методов предоперационной топической диагностики образований паращитовидной железы большое значение придается ультразвуковому исследованию. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «VOLUSON-730 EXPERT», производства General Electric США. УЗИ-диагностика позволила выявить единичную аденому одной из паращитовидных желез у 49 пациентов (80,3%), множественные образования обеих паращитовидных желез у 8 человек (13,1%).

Визуализация патологически измененных паращитовидных желез иногда бывает крайне затруднительна. Эти трудности прежде всего связаны с вариабельностью расположения паращитовидной железы на шее и в средостении, их непостоянным числом и относительно малыми размерами. Для достижения наилучших результатов в определении локализации пораженной железы рекомендуется проведение УЗИ органов шеи в сочетании со сцинтиграфией. Использование этой комбинации повышает чувствительность диагностики до 90%. У пациентов с клинико-лабораторной картиной первичного гиперпаратиреоза и отрицательными результатами УЗИ возможно применение других методов визуализации пораженных паращитовидных желез: компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии.

Для каждого из пациентов указана форма заболевания. При их сопоставлении по лабораторно-денситометрическим показателям были выявлены статистически значимые различия по денситометрии. Отклонения от нормы по Т-критерию денситометрии определены у 95% пациентов с первичным гиперпаратиреозом, что значительно повышает риск развития атравматичных переломов, в том числе перелома шейки бедра. При костной форме показатель денситометрии до операции был в 1,9 раза меньше, а при смешанной – в 2,2 раза меньше, чем при висцеральной форме. Это свидетельствует о том, что наиболее специфичным для эндокринопатии является поражение костной системы. Из 60 пациентов с диагнозом первичный гиперпаратиреоз 60 % имели костную форму. Остеопороз при данном заболевании, как правило, носит генерализованный характер с типичной равномерной зернистостью, мелкокоздреватым («милиарным») рисунком. Нередко можно обнаружить зоны перестроек, патологические переломы и трещины.

У 25% пациентов присутствовала висцеральная форма с преобладанием в клинике мочекаменной болезни, или рецидивирующей язвенной болезни желудка, у 15% пациентов диагностирована смешанная форма заболевания.

Висцеральная форма с преимущественным поражением почек встречается чаще в виде первичного манифестного гиперпаратиреоза. Иногда поражение почек может быть единственным его проявлением и чаще протекает в виде мочекаменной болезни. Характерным является двустороннее поражение почек и наличие множественных камней в обеих почках. Хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, конкременты могут образоваться и в другой почке, а нередко и в оперированной. Однако прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы паращитовидной железы благоприятный, если не развилась хроническая почечная недостаточность.

Язва желудка может быть единственным клиническим проявлением заболевания. Такая «эндокринная» язва отличается тяжелым клиническим течением, резистентностью к консервативной терапии, склонностью к рецидивам, сопровождается повторными кровотечениями и перфорациями.

Возраст пациентов колебался от 28 до 79 лет, средний возраст составил 56,5 лет. Большинство пациентов (90%) были женского пола и 10% мужского. Заболеваемость у женщин увеличивается в возрасте после 55 лет с наступлением менопаузы.

Выявлена тенденция к увеличению распространенности данной патологии в регионах, пострадавших от аварии на ЧАЭС. Так, согласно статистическим данным, количество больных, проживающих в Гомельской области, составило 48,3%, Могилевской — 21,7% и Брестской — 20,0%.

Так как, в около 80% случаев первичный гиперпаратиреоз является результатом развития аденомы паращитовидной железы, хирургическое лечение является стандартным способом лечения этого заболевания.

Появление метода интраоперационного контроля интактного паратгормона с высокой предсказательной ценностью положительного результата исследования, а также высокой диагностической точностью метода позволяет адекватно оценивать радикальность хирургического лечения. У всех пациентов, перенесших паратиреоидэктомию, наблюдалась нормализация лабораторных показателей: заметное снижение уровней кальция и паратиреоидного гормона фиксируется уже в течение первого часа после операции [5].

Для определения эффективности нормализации клинико-лабораторных и денситометрических показателей у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу первичного гиперпаратиреоза, был выполнен сравнительный анализ изучаемых показателей через 6 месяцев после операции. Ремиссия первичного гиперпаратиреоза через 6 месяцев после оперативного вмешательства сопровождалась существенным регрессом имеющих отклонений от нормы по уровням таких биохимических показателей как общий и ионизированный кальций, фосфор и щелочная фосфатаза, а также содержание паратиреоидного гормона в крови пациентов.

В целом отклонение от нормы содержания паратиреоидного гормона (далее–ПТГ) в крови фиксировалось у 27% пациентов, а доля пациентов с нормальным уровнем ПТГ после операции выросла с 3% до 73%. При этом следует отметить, что после хирургического лечения ни в одном из случаев уровень ПТГ не превышал значение нормы более чем в 5 раз, тогда как до операции такое превышение отмечалось у большинства пациентов.

На основании Т-критерия денситометрии было обнаружено снижение уровней сывороточных показателей, которое сопровождалось менее выраженным, но тем не менее значимым увеличением минеральной плотности костной ткани. Нормализация проявлений гиперпаратиреоидной остеодистрофии протекала относительно медленно, а потому целесообразным является длительный мониторинг – в сроки более чем 6 месяцев после операции, особенно у пациентов с исходно выраженными формами остеопороза.

Таким образом, хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза приводит к заметному увеличению минеральной плотности кости пациентов спустя 6 месяцев после операции, однако темп нормализации данного показателя существенно ниже, чем в случае с другими изученными показателями. Количество пациентов с отклонениями от нормы по Т-критерию денситометрии уменьшилось при всех трех формах заболевания, при этом степень увеличения минеральной плотности костной ткани, как было установлено, зависит от исходной выраженности изменений со стороны костной ткани.

Следует отметить, что у 5 из 60 пациентов (8,3%) при послеоперационном обследовании был выявлен рецидив первичного гиперпаратиреоза.

С учетом того, что у 27% пациентов послеоперационный уровень паратиреоидного гормона через 6 месяцев после операции все еще превышал нормальные значения, и в 8,3% случаев развился рецидив заболевания после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, подтверждена необходимость периодического контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена, уровней паратиреоидного гормона и минеральной плотности костной ткани не реже, чем 1 раз в год.

Таким образом, проведенное исследование показало, что существуют сложности в ранней диагностике, соответственно дифференцировке диагноза первичного гиперпаратиреоза; недостаточно выявляются пациенты с малосимптомной и асимптомной формами, что требует дополнительного анализа.

На сегодняшний день в Республике Беларусь существует необходимость изменить отношение к данной проблеме, внедрить широкомасштабный скрининг случаев гиперкальциемии, что позволит более точно оценить результаты диагностики, также выявить влияние отдельных экологических факторов на развитие данной патологии и разработать комплексные методы прогнозирования и лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме / Н.Г. Мокрышева // Лечение и профилактика.–2013.–№ 2.–С. 144-148.
2. Рожинская, Л. Я. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза / Л. Я. Рожинская // Лечащий врач.–2009.
3. Борсук, А. Д. Первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы) / А.Д. Борсук // Проблемы здоровья и экологии.–2013.–№ 4.–С. 34-36.
4. Дедов, И. И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии.–2010.–№ 5.–С. 17-37.
5. Знаменский, А. А. Первичный гиперпаратиреоз: осложненные формы клинического течения и современные подходы к хирургическому лечению / А.А. Знаменский [и др.]; под ред. А.П. Калинина и В.А. Привалова // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная академия», 2010. – 428 с.

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ В САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ROLE OF EPIGENETIC REGULATION IN DIABETES MELLITUS

***P. V. Baranovskiy, V. Yu. Abakumets, N. V. Bogdanova, K. Ya. Bulanava
R. Baranovskiy, V. Abakumets, N. Bogdanova, K. Bulanava.***

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
baranovskii.return@gmail.com*

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Эпигенетика – направление генетики, сравнительно недавно оформившееся в самостоятельную область исследований. Она представляет собой изучение механизмов эпигенетического наследования. Эпигенетическое наследование – наследуемые изменения в фенотипе или экспрессии генов, вызываемые механизмами, которые не приводят к изменениям последовательности ДНК. В последнее время получены новые данные, говорящие о том, что эпигенетические механизмы играют одну из ключевых ролей в формировании сахарного диабета 2-го типа.

Epigenetics is a branch of genetics that has recently developed into an independent field of research. It is a study of the mechanisms of epigenetic inheritance. Epigenetic inheritance - inherited changes in the phenotype or expression of genes caused by mechanisms that do not lead to changes in the DNA sequence. Recently, new data have been obtained suggesting that epigenetic mechanisms play a key role in the formation of type 2 diabetes.

Ключевые слова: эпигенетическая регуляция, сахарный диабет, шапероны, метилирование, гистоны, некодирующие РНК.

Keywords: epigenetic regulation, diabetes mellitus, chaperones, methylation, histones, non-coding RNA.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-17-20>

Сахарный диабет (далее – СД) и его осложнения являются одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. Долгое время считалось, что в развитии СД2 главная роль принадлежит только генетическим факторам. Однако со временем стало ясно, что в патогенезе СД2 важную роль играют и эпигенетические факторы.

Эпигенетика – область генетики, сравнительно недавно выделившаяся в самостоятельную отрасль исследований. Эпигенетика исследует не мутации, а изменения активности генов, при которых структура ДНК остается прежней. Главные эпигенетические способы, меняющие активность генов – это модификация гистонов, меняющих упаковку ДНК, метилирование самой ДНК и привлечение микрорегуляторных РНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следу-