

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА НА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЮ У НАСЕЛЕНИЯ ОБЛАСТНОГО ЦЕНТРА ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА РОССИИ

**И. Баранова,
Т. Зыкова**

Северный Государственный медицинский университет,
Архангельск

E-mail: baranova.irina2601@gmail.com

По результатам скрининга уровня кальция в крови у жителей Архангельска установлено, что гиперкальциемия представляет собой распространенную патологию, а самой частой ее причиной является первичный гиперпаратиреоз – редко диагностируемое заболевание с осложненным течением.

Ключевые слова: эндокринология, кальций крови, скрининг, гиперкальциемия, первичный гиперпаратиреоз, европейский север России.

Концентрация кальция в крови – одна из постоянных величин, в норме она составляет 2,12–2,65 ммоль/л (8,5–10,6 мг/дл) для общего кальция и 1,16–1,31 ммоль/л (4,65–5,30 мг/дл) – для ионизированного (показатели, полученные в разных лабораториях, могут незначительно различаться). Повышение уровня общего кальция до 3,0 ммоль/л (12 мг/дл) расценивается как легкая гиперкальциемия (ГК), от 3,0 до 3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл) – как умеренная, >3,5 ммоль/л (>14 мг/дл) – как тяжелая, при которой требуются срочные меры по снижению уровня кальция. Для ионизированного кальция граница между легкой и умеренной ГК составляет 2 ммоль/л (8 мг/дл), а между средней и тяжелой – 2,5 ммоль/л (10 мг/дл) [1]. Раньше ГК диагностировалась достаточно редко и обычно на стадии, соответствующей тяжелой степени поражения с характерной симптоматикой, однако в середине 1970-х годов определение уровня кальция в крови было внедрено в стандарты биохимических тестов, что способствовало выявлению большого числа людей с легкой и умеренной ГК без типичных симптомов. В настоящее время ГК является распространенной патологией, по данным разных авторов, ее частота – от 0,6 до 5% [2–4]. В России исследования, посвященные эпидемиологии ГК, немногочисленны, а данных о встречаемости этой патологии на европейском севере России отсутствуют.

ГК – полиэтиологичное состояние, являющееся маркером других заболеваний. Наиболее распространенной причиной ГК является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), который рассматривается в нашей стране как редко выявляемое заболевание паразитовидных желез (ПЩЖ), ассоциированное с серьезными осложнениями в виде остеопороза или нефролитиаза, хотя в мировой клинической практике мягкие и бессимптомные формы ПГПТ составляют почти 80% всех случаев этой патологии. Вторая по зна-

чимости причина ГК – злокачественные новообразования. Паранеопластическая ГК возникает вследствие разрушения кости в результате метастазирования солидных опухолей и при патологической секреции ПТГ-подобных пептидов и их действия на кости и почки, а кроме того – при развитии гемобластозов (миеломная болезнь и др.) [1]. ГК может быть также следствием приема диуретиков из группы тиазидов при почечной недостаточности и длительной иммобилизации. Очень редкие причины ГК – саркоидоз, молочно-щелочной синдром, лечение препаратами лития, семейная гипокальциурическая ГК, метафизарная хондродисплазия. В некоторых исследованиях ГК наблюдали у 50% пациентов с тиреотоксикозом, что было обусловлено усилением метаболизма в костной ткани [5].

Нами на базе Отделенческой больницы станции Исакогорка ОАО «РЖД» (Архангельск) выполнен скрининг уровня кальция в крови у 1100 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 92 лет. У этих пациентов, которые в марте 2015 г. были направлены врачами разных специальностей на амбулаторный биохимический анализ крови в связи с разными заболеваниями, дополнительно к стандартному плану обследования определяли содержание в крови общего и ионизированного кальция крови (1-й этап) исследования. Уровень общего кальция измеряли на биохимическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай) и нормальным его считали при величине от 2,15 до 2,56 ммоль/л. Ионизированный кальций исследовали на анализаторе электролитов Roche 9180 (Швейцария), референсный диапазон составлял от 1,15 до 1,29 ммоль/л. За ГК принимали уровень общего кальция $\geq 2,57$ ммоль/л или уровень ионизированного кальция $\geq 1,3$ ммоль/л.

На 2-м этапе исследования, через 2 мес (май–июнь 2015 г.), всех пациентов с выявленной ГК приглашали для повторного анализа уровня общего и ионизированного кальция. Дополнительно уточняли анамнез, выясняли, принимали ли пациенты препараты из группы тиазидных диуретиков, препараты лития, кальция и витамина D. Диагноз ПГПТ ставили в случае дважды подтвержденной ГК и при повышенном уровне паратиреоидного гормона (ПТГ) при исключении вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Пациентов с ПГПТ направляли на дополнительное обследование (УЗИ ПЩЖ; скинтиграфия с технецием-99 для выявления патологии ПЩЖ; эзофагогастродуоденоскопия; УЗИ почек и гепатобилиарной системы для выявления осложнений ПГПТ).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22, Statistica 10. Количественные признаки представлены как медиана (1-й и 3-й квартиль), нормальность распределения определяли по критерию Холмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для сравнения групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна–Уитни для независимых групп. За критерий статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки <5% ($p < 0,05$).

Популяция из 1100 человек включала в себя 43,3% мужчин и 56,7% женщин при соотношении 1:1,3, медиана возраста составила 46 лет [35; 58]. Средний уровень общего кальция в крови – 2,33 [2,24; 2,41] ммоль/л, средний уровень ионизированного кальция крови – 1,13 [1,10; 1,16] ммоль/л. Общая выборка была разделена на 2 возрастные группы: 1-я – лица моложе 60 лет, 2-я – ≥ 60 лет. В 1-й группе соотношение числа мужчин и женщин приближалось к 1:1, а во 2-й группе значимо преобладали женщины (72,2%; $p = 0,000$). В 1-й группе средний уровень общего кальция в крови был достоверно

ниже у женщин, чем у мужчин: соответственно 2,30 [2,21; 2,38] ммоль/л и 2,36 [2,28; 2,43] ммоль/л ($p=0,000$), во 2-й группе уровень общего кальция был незначительно выше у женщин – соответственно 2,33 [2,23; 2,41] ммоль/л и 2,32 [2,21; 2,40] ммоль/л ($p>0,05$).

ГК при скрининге выявлена у 52 (4,72%) пациентов, средний возраст которых составил 50,5 [38,2; 68,0] года, а соотношение среди них мужчин и женщин – 1:1,2 (44,2 и 55,8%). Изолированное повышение уровня общего кальция крови наблюдалось у 41 (78,8%) человека, при этом у 5 из них уровень кальция был $>2,7$ ммоль/л, но ни у одного он не был >3 ммоль/л. Уровень ионизированного кальция крови был изолированно повышен в 9,6% случаев, а повышение уровней и общего, и ионизированного кальция наблюдалось в 11,6% случаев. При сравнении 2 возрастных групп установлено, что частота ГК была достоверно выше в группе лиц старше 60 лет (см. рисунок). При этом ГК чаще выявлялась в старшей группе, нежели в младшей, не только у женщин (7,4 против 3,6%; $p=0,04$), но и у мужчин (6,2 против 4,3%; $p>0,05$), хотя в последнем случае различия не были достоверными.

На 2-м этапе исследования определение уровня кальция в крови через 2 мес прошли 45 пациентов, из них ГК подтвердилась у 36 (80%). Таким образом, распространенность ГК в исследованной популяции по данным 2 измерений составила 3,3%.

Достоверного повышения среднего уровня общего кальция в крови у пациентов с ГК за 2 мес не выявлено, однако средний уровень ионизированного кальция у них был достоверно выше, чем при исследовании в период скрининга: 1,33 [1,29; 1,39] ммоль/л против 1,16 [1,11; 1,22] ммоль/л ($p=0,000$). У 18 пациентов с изолированным повышением уровня общего кальция в крови при скрининге произошло повышение также и уровня ионизированного кальция на 2-м этапе, и, таким образом, количество пациентов с повышенными уровнями общего и ионизированного кальция составило 58,3%, что было достоверно больше, чем на 1-м этапе ($p=0,000$).

При изучении причин повышения уровня кальция в крови мы заподозрили ПГПТ у 20 (55,5%) человек, злокачественные новообразования – у 5 (13,8%), применение тиазидных диуретиков – у 4 (11,1%), тиреотоксикоз – у 1 (2,7%). У 6 (16,9%) человек причину ГК не удалось установить. Самой частой локализацией злокачественных опухолей оказались органы желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (4 случая); в 1 случае выявлен рак молочной железы. У всех пациентов с онкологической патологией диагноз был поставлен до скрининга, они наблюдались у онколога и получали соответствующее лечение. У 14 из 20 пациентов по результатам дополнительного обследования подтвердился

ПГПТ, и этот диагноз в 100% случаев был поставлен впервые. У 42% пациентов на момент первичного подтверждения диагноза уже имелись осложнения ПГПТ, такие как мочекаменная болезнь и желчнокаменная болезнь, рецидивирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, низкоэнергетические переломы в анамнезе. Аденома или гиперплазия ПЩЖ по данным УЗИ или скинтиграфии были выявлены у 8 (60%) пациентов, а показания к оперативному лечению ПГПТ, соответствующие критериям IV Международного консенсуса по лечению асимптомного ПГПТ (2014) [6], имелись у 9 (64%) человек.

По данным исследования, средний уровень общего кальция в крови у обследованных находился в пределах лабораторной нормы, однако уровень ионизированного кальция был снижен в сравнении с нормальными значениями как у мужчин, так и у женщин, что может объясняться высокой распространенностью дефицита витамина D (это весьма характерно для северных и арктических регионов России в зимнее и весеннее время года), которая может достигать 60% [7].

Распространенность ГК у жителей областного центра европейского севера России составила 3,3%, что сопоставимо с результатами пилотного скрининга в клиническом исследовании Н.Г. Мокрышевой (Москва), в котором частота этой патологии составила 3% [8]. В нашем исследовании повышение уровня кальция в крови при повторном анализе подтвердилось у 80% пациентов, поэтому диагноз ГК рекомендуется ставить, исходя из данных ≥ 2 последовательных измерений. У 4 пациентов с диагностированным ПГПТ уровень общего кальция находился в пределах нормы при скрининге, однако диагноз ГК был заподозрен по данным об уровне ионизированного кальция, что подчеркивает необходимость его измерения в клинической практике. В ходе исследования выявлено также, что группой риска развития ГК являются пациенты старшей возрастной группы; так, частота ГК у женщин в возрасте до 60 лет составила 4%, а после 60 лет – до 7,1%. М. Palmer и соавт. также отметили, что у женщин старше 60 лет частота ГК почти в 3 раза больше, чем до 60 лет [2]. Это объясняется тем, что по данным многочисленных исследований, постменопаузальный возраст у женщин является пиком развития ПГПТ.

В нашем исследовании самой частой причиной ГК был ПГПТ (55,5% случаев); 2-е место (13,8%) заняли злокачественные новообразования разной локализации. Другие исследования, выполненные путем анализа данных амбулаторных пациентов, также показали высокую распространенность ПГПТ в популяции лиц с ГК [3, 9], в то время как самой частой причиной повышения уровня кальция в крови у стационарных пациентов обычно были злокачественные опухоли [4, 5, 10]. По данным D. Dent и соавт., самые частые локализации злокачественных новообразований у пациентов с ГК – легкие (30% случаев), мочеполовая система (15%), кишечник (13%), молочная железа (8%) [3]; согласно С. Shek и соавт., легкие поражаются в 31,8% случаев, молочная железа – в 3% случаев [10]. В нашем исследовании поражение органов ЖКТ наблюдалось в большинстве случаев (80%), а злокачественные новообразования молочной железы – в 20% наблюдений.

У всех пациентов с ПГПТ диагноз был поставлен впервые, а у 42% на момент постановки диагноза уже имелись характерные жалобы, связанные с осложнениями ПГПТ, что свидетельствует о низкой настороженности в отношении этого заболевания у врачей разных специальностей.



ГК — патология, достаточно широко распространенная в мире. В России назрела необходимость в организации широкомасштабного скринингового исследования уровня кальция в крови для уточнения эпидемиологии ГК и связанных с ней заболеваний — ПГПТ и злокачественных новообразований. Необходимо также повышать информированность врачей разных специальностей о группах риска и возможных симптомах и причинах ГК, что будет способствовать ее ранней диагностике и лечению ассоциированных с ней заболеваний.

Литература

1. Беляева А.В., Рожинская Л.Я. Интенсивная терапия. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза // *Consilium Medicum*. – 2006; 8 (9): 105–10.
2. Palmer M., Jakobsson S., Akerstrom G. et al. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1988; 18: 39–46.
3. Dent D., Miller J., Klaff L. et al. The incidence and causes of hypercalcemia // *Postgraduate Med. J.* – 1987; 63: 745–50.
4. Burt M., Brennan M. Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm // *Arch. Surg.* – 1980; 115 (6): 704–7.
5. Goltzman D. Approach to Hypercalcemia. 2013. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2016, Aug 8.
6. Eastell R., Brandi M., Costa A. et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014; 99 (10): 3570–9.
7. Larose T., Chen Y. et al. Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study // *J. Epidemiol. Comm. Health.* – 2014; 68 (2): 165–70.
8. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
9. Mundy G., Cove D., Fisker R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation // *Lancet*. – 1980; 1 (8182): 1317–20.
10. Shek C., Natkunam A., Tsang V. et al. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong // *Q. J. Med.* – 1990; 77 (284): 1277–85.

RESULTS OF SCREENING FOR HYPERCALCEMIA IN THE POPULATION OF A REGIONAL CENTER IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA

I. Baranova, T. Zykova

Northern State Medical University, Arkhangelsk

The screening of the population of Arkhangelsk for blood calcium levels has established that hypercalcemia is a common disorder and its most common cause is primary hyperparathyroidism, a rarely diagnosed disease with a complicated clinical course.

Key words: endocrinology, blood calcium, screening, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, the European North of Russia.