

Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение

Профессор Т.Ю. Демидова, Ю.С. Кишкович

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Манифестный первичный гиперпаратиреоз является тяжелым, порой труднодиагностируемым заболеванием, ввиду того что исследование уровня общего и ионизированного кальция сегодня не входит в стандарты скрининга. Зачастую диагноз ставится уже при наличии костных и висцеральных поражений, таких как кальцификация сердечной мышцы и клапанов, нефролитиаз, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, снижение зрения, а также развитие остеопении и остеопороза. Своевременная диагностика, инструментальное подтверждение, дообследование по системам и органам позволят предупредить возможные тяжелые осложнения, включающие сердечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, низкоэнергетические переломы. Постановка диагноза манифестной формы первичного гиперпаратиреоза с помощью лабораторных данных, включающих повышение уровня кальция и паратгормона, не представляет трудностей, однако не всегда возможно верифицировать локализацию гормонпродуцирующей аденомы паращитовидной железы. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с картиной висцеральной формы первичного гиперпаратиреоза, подтвержденного лабораторно в соответствии с алгоритмами клинических рекомендаций, однако инструментальная диагностика в случае данной пациентки потребовала дообследования для уточнения локализации аденомы паращитовидной железы. Обсуждаются дальнейшее наблюдение пациентки, консервативные методы лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, манифестная форма, гиперкальциемия, гипофосфатемия, паратгормон, нефролитиаз.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Манифестная форма первичного гиперпаратиреоза. Клиническое наблюдение. РМЖ. 2019;12:29–32.

ABSTRACT

Symptomatic primary hyperparathyroidism. Clinical case

T.Yu. Demidova, Yu.S. Kishkovich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Symptomatic primary hyperparathyroidism is a severe disease, sometimes difficult to diagnose, since the study of total and ionized calcium level is not included in the screening standards nowadays. Commonly, the diagnosis is established already in the presence of bone and visceral lesions, such as calcification of heart muscle and valves, nephrolithiasis, cholelithiasis, gastric and duodenal ulcers, visual acuity reduction, as well as osteopenia and osteoporosis pathogenesis. Timely diagnosis, instrumental confirmation, and additional examination of systems and organs will prevent possible severe complications, including heart failure, chronic renal failure, and low-energy fractures. Diagnosis of the symptomatic primary hyperparathyroidism using laboratory data with elevated levels of calcium and parathyroid hormone is not difficult. However, it is not always possible to verify the localization of hormone-producing parathyroid adenoma. The article presents the case of the patient with primary hyperparathyroidism with visceral manifestations, confirmed by laboratory study following the clinical recommendations algorithms, but instrumental diagnosis, in this case, required an additional examination to clarify the parathyroid adenoma localization. Further follow-up of the patient and conservative treatment methods are discussed.

Keywords: primary hyperparathyroidism, symptomatic, hypercalcemia, hypophosphatemia, parathyroid hormone, nephrolithiasis.

For citation: Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Symptomatic primary hyperparathyroidism. Clinical case. RMJ. 2019;12:29–32.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой эндокринное заболевание, в основе которого лежит гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие первичной патологии паращитовидных желез, проявляющееся верхненормальным или повышенным уровнем кальция.

В зависимости от уровня кальция в крови и клинических проявлений выделяют нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы ПГПТ. Общим признаком для всех трех форм является стойкое повышение уровня ПТГ вследствие его гиперпродукции паращитовидными железами.

Для манифестной формы свойственна яркая клиническая картина, высокие уровни кальция в крови. В зависимости

от спектра поражения различных систем и органов выделяют: костную, висцеральную и смешанную формы ПГПТ [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПГПТ

В 80% случаев причиной ПГПТ является гормонпродуцирующая аденома одной из паращитовидных желез, в 5% случаев выявляются одновременно несколько аденом, у 15% пациентов отмечается первичная гиперплазия всех паращитовидных желез. Паратиреома также может быть одним из проявлений множественной эндокринной неоплазии I типа, которая проявляется эндокринными опухолями, поражающими паращитовидные железы, эндокринную часть

поджелудочной железы, переднюю долю гипофиза, кору надпочечников и диффузную эндокринную ткань в тимусе и бронхиолах [2, 3].

При ПГПТ в измененной паращитовидной железе секреция ПТГ приобретает автономный характер и не поддается повышенным уровнем кальция в крови. Избыточная секреция ПТГ способствует высвобождению кальция из костной ткани, увеличивает активность остеокластов. В результате этих процессов минеральная плотность костной ткани снижается, приводя к развитию остеопении, а в наиболее тяжелых случаях к развитию остеопороза.

Как известно, ПТГ также участвует в регуляции фосфорного обмена. Гиперсекреция ПТГ способствует снижению реабсорбции фосфата в почечных канальцах, что сопровождается развитием фосфатурии и гипофосфатемии. Данные механизмы запускают синтез активных форм витамина D, что, в свою очередь, приводит к возрастанию всасывания кальция в кишечнике, тем самым еще более увеличивая уровень кальция в крови.

Также при ПГПТ часто выявляются: гиперурикемия вследствие снижения чувствительности почечных канальцев к антидиуретическому гормону; уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая вследствие недостаточной перфузии капиллярной сети вызывает сокращение канальцевой секреции урата, т. е. нарушается выведение мочевой кислоты [4].

Клиническая картина ПГПТ

С учетом всех звеньев патогенеза ПГПТ складывается соответствующая клиническая картина, характеризующаяся вовлечением различных органов и систем на фоне стойкой гиперкальциемии. Вовлекаются такие системы, как центральная нервная система (ЦНС), сердечно-сосудистая система (ССС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), опорно-двигательный аппарат, характерно поражение почек и глаз. Проявлениями поражения ЦНС при стойкой гиперкальциемии являются такие неспецифические симптомы, как утомляемость, слабость, депрессия. Со стороны ССС клинически ПГПТ проявляется артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, кальцификацией сердечной мышцы, аортального и митрального клапанов. Признаками поражения ЖКТ при ПГПТ служат язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, развитие которых обусловлено повышением активности агрессивных факторов желудочного сока на фоне длительной гиперкальциемии. Кроме того, поражение ЖКТ при ПГПТ проявляется развитием панкреатита, обусловленного усилением секреции трипсина, амилазы и липазы вследствие гиперкальциемии. Одним из факторов, способствующих развитию панкреатита, является желчнокаменная болезнь, которая у больных с ПГПТ встречается в 2 раза чаще. Изменения в костях скелета при ПГПТ проявляются развитием остеопении и остеопороза. У больных можно выявить болезненность при движении в крупных суставах, при пальпации костей, деформацию скелета, связанную с компрессионными переломами тел позвонков и длинных трубчатых костей. Поражение почек при ПГПТ проявляется развитием нефрокальциноза и нефролитиаза, что зачастую приводит к обструкции мочевыводящих путей, вторичному пиелонефриту, а в тяжелых случаях — гидронефрозу и почечной недостаточности. Нарушение зрения при ПГПТ характеризуется отложением кальция в роговице, развитием катаракты [3].

Таким образом, клиническая картина ПГПТ включает язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрокальциноз и нефролитиаз, поражение клапанного аппарата сердца, формирование остеопении и остеопороза.

Диагностика ПГПТ Лабораторная диагностика

Диагностика ПГПТ основывается исключительно на лабораторных данных. При подозрении на гиперпаратиреоз у пациентов обязательно исследуют уровень кальция крови, при этом гиперкальциемия должна быть зафиксирована минимум двукратно, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Повышенный уровень общего кальция может быть, например, при гемоконцентрации, гиперальбуминемии, при этом уровень ионизированного кальция остается в норме. Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция. После того как зафиксировано стойкое повышение уровня кальция, необходимо исследование ПТГ. Уровень ПТГ выше верхней границы референсного интервала при наличии стойкой гиперкальциемии говорит в пользу диагноза ПГПТ. Для подтверждения ПГПТ и с целью дифференциальной диагностики с семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной недостаточности СКФ более 60 мл/мин [1]. Соотношение кальция/креатинина в суточной моче менее 0,01 подтверждает диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии [5].

Инструментальная диагностика

Визуализацию околощитовидных желез проводят с помощью УЗИ, КТ, МРТ и радионуклидных методов.

УЗИ околощитовидных желез информативно в 50–99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера железы. Проведение КТ органов шеи и средостения с внутривенным контрастным усилением обладает высокой информативностью и имеет особое значение при подозрении на атипичное расположение паратиромы (чаще загрудинное). МРТ околощитовидных желез высокоинформативна, однако возникают затруднения в интерпретации результатов при интратиреоидном расположении парааденом. Сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином или технетрилом характеризуется наименьшей лучевой нагрузкой и большей чувствительностью. Кроме методов визуализации паращитовидных желез, необходимо также проведение дообследования пациентов на предмет наличия осложнений ПГПТ. Рекомендовано проведение остеоденситометрии, УЗИ брюшной полости и почек, эзофагогастроскопии [6].

Лечение

Паратиреоидэктомия является наиболее радикальным и эффективным методом в лечении ПГПТ. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются: концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории; снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²; висцеральные проявления ПГПТ; суточная экскреция кальция более

400 мг (10 ммоль) в сутки; снижение минеральной плотности в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее $-2,5$ SD по Т-критерию; низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ); возраст менее 50 лет. Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТТ сыворотки крови до и через 10–15 мин после удаления образования. В раннем послеоперационном периоде на 2–4-е сут после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/аналогов витамина D и препаратов кальция.

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПППТ возможно в следующих случаях: при отсутствии визуализации околощитовидных желез и отказе пациента от поисковой операции; при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении и отказе пациента от повторной операции; при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания); при отказе пациента от хирургического лечения.

На сегодняшний день нет лекарственных препаратов, обладающих эффектом, схожим с эффектом оперативного лечения, однако при невозможности проведения хирургического вмешательства рекомендованы к применению кальцимитетики и/или антирезорбтивная терапия (с целью коррекции осложнений со стороны костной системы).

Механизм действия кальцимитетиков. Аллостерический модулятор кальций-чувствительных рецепторов повышает их чувствительность к внеклеточному кальцию. Цинакальцет оказывает кальцимитетическое действие со снижением концентрации ПТТ и, как следствие, уменьшением содержания кальция в сыворотке крови. Стартовая доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата — 90 мг × 4 р./сут. Препарат принимают перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровня общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой.

В качестве антирезорбтивной терапии могут быть применены бисфосфонаты и деносумаб.

Механизм действия бисфосфонатов. Бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции — понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливают положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой. Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Механизм действия деносумаба. Деносумаб представляет собой человеческое антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л [1, 2]. Тактика активного наблюдения должна обязательно включать контроль таких показателей, как ПТГ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция кальция с мочой (1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек, рентгеноденситометрию [1].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 70 лет. При плановой госпитализации в отделение неврологии по поводу хронической ишемии головного мозга в биохимическом анализе крови выявлено повышение общего кальция до 3,09 ммоль/л. Из анамнеза: длительная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в 2017 г. холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, подагра.

Жалобы на общую слабость, боль в костях.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Рост 148 см, вес 90 кг. ИМТ 41,1 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, теплые. Дыхание ровное, ритмичное, ЧДД 17 в минуту. Аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 75 в минуту. АД 135/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Снижение роста в течение жизни на 2 см.

Лабораторное исследование

Биохимический анализ крови: общий кальций составил 3,13 ммоль/л, ионизированный кальций 1,68 ммоль/л (N 1,12–1,32) ммоль/л, фосфор неорганический 0,77 (N 0,81–1,45) ммоль/л. Выявлено повышение ПТГ до 392,0 (N 16,0–87,0) пг/мл. При повторном исследовании ПТГ его уровень составил 313,0 пг/мл. ТТГ 1,91 мкМЕ/мл, свободный Т4 15,6 (N 9,0–22,2) пмоль/л. Мочевая кислота 278 (N 154–357) мкмоль/л, креатинин 95 мкмоль/л, мочевины 9,6 ммоль/л, холестерин 5,93 ммоль/л, глюкоза 5,7 ммоль/л.

В общем анализе крови: лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты 150×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

Инструментальные методы исследования

Электрокардиография: ЧСС 54 в минуту. Ритм синусовый. **Заключение:** замедление проведения по предсердиям. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие эмфизематозны с явлениями диффузного пневмосклероза. В базальных отделах обоих легких на фоне более значительного фиброза определяются старые плотные, частично кальцинированные очаги. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни легких расширены, сниженной структурности. Синусы свободны. Тень сердца умеренно расширена влево за счет левого желудочка. Аорта уплотнена, частично кальцинирована. Значительный патологический грудно-поясничный кифоз. Передняя клиновидная деформация тел Th 12–L1. Остеохондроз межпозвоночных дисков, деформирующий спондилез.

УЗИ щитовидной железы: объем щитовидной железы 13,17 см³. Перешеек размером до 4,6 мм, правильной формы с ровными контурами, однородной эхогенности, при цветовом доплеровском картировании кровотоков не изменен, патологические образования отсутствуют. Правая доля щитовидной железы размером 17,9×16,2×43 мм с ровными контурами, кровотоков не изменен, при цвето-

вом доплеровском картировании кровотока не изменен. Выявляются множественные округлые гипо- и изоэхогенные образования неоднородной структуры размером до 12,4×10 мм со смешанным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании. Лимфатические узлы справа визуализируются неизменными. Левая доля размером 18,7×19,6×41 мм с ровными контурами, однородной эхогенности, выявляется единичное округлое гипоэхогенное образование неоднородной эхоструктуры размером 21×15 мм со смешанным типом кровотока при цветовом доплеровском картировании. Лимфатические узлы шеи слева визуализируются неизменными.

УЗИ органов брюшной полости, почек: печень имеет ровные контуры, размер 7×15,8 см, гепатикохоледох и внутрипеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь удален. Поджелудочная железа с ровными контурами, размером 24×14×23 мм, повышенной эхогенности, без очаговых изменений. Правая почка типично расположена, кортико-медуллярная дифференцировка прослеживается отчетливо. Чашечно-лоханочная система не расширена, прослеживается отчетливо, конкременты не определяются. Область правого надпочечника не изменена. Левая почка типично расположена, с нормальной кортико-медуллярной дифференцировкой. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не определяются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

ЭХО-КГ с доплеровским анализом: гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно базальной части межжелудочковой перегородки с признаками незначительной обструкции выходного тракта левого желудочка. Изменения стенок аорты, аортального, митрального фиброзных колец, вероятно, связаны с кальцификацией и склерозом. Регургитация на уровне митрального клапана II степени, трикуспидального клапана I степени, дилатация левого предсердия. Признаки нарушения локальной и трикуспидальной сократимости левого желудочка и легочной гипертензии не выявляются.

Эзофагогастродуоденоскопия: просвет пищевода не деформирован, слизистая бледно-розовая. Кардиальный жом смыкается полностью. В желудке небольшое количество прозрачной слизи. Стенки желудка эластичные, перистальтика активная. Слизистая желудка в теле по всем стенкам диффузно гиперемирована, пастозная, сосуды не просматриваются. В антральном отделе слизистая очагово гиперемирована, равномерная. Пилорический жом зияет, не деформирован. Полость луковицы двенадцатиперстной кишки деформирована. Слизистая диффузно гиперемирована, пастозная. *Заключение:* картина мультифокального очагового поверхностного гастрита. Острые эрозии антрального отдела желудка. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Ректосигмоколоноскопия: колоноскоп проведен в угол слепой кишки. Баугиниева заслонка смыкается, ориентирована в просвет слепой кишки, слизистая над ней гиперемирована. Устье аппендикса не визуализируется. Слизистая слепой, восходящей и поперечной ободочной кишки во всех отделах гиперемирована, отечна. На всем протяжении сигмовидной кишки множество дивертикулов размерами до 1,2 см. В дистальных отделах сигмовидной кишки и на всем протяжении прямой кишки множество острых эрозий под фибрином. *Заключение:* эрозивный проктосигмоидит. Дивертикулез сигмовидной кишки.

Сцинтиграфия с технетрилом щитовидной и паращитовидных желез: при исследовании щитовидной железы с туморотропным препаратом через 40 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата отмечается повышенная фиксация препарата в проекции очагового образования левой доли, с четкими контурами, размерами 25–15 мм. При исследовании через 2 ч после введения радиофармпрепарата сохраняется повышенная фиксация препарата в центре очагового образования левой доли, размером 1 см. Патологическое накопление препарата в области паращитовидных желез не выявлено. *Заключение:* сцинтиграфические признаки фолликулярной аденомы левой доли щитовидной железы. Онконастороженность. Данных за аденому паращитовидных желез не получено.

Остеоденситометрия: в области шейки левого бедра T-score = -2,2, в области позвоночника T-score = 2,2.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы. Левая доля: коллоид умеренно-диффузно рассеянный, единичные «голые» ядра фолликул, клеточный состав скудный. Эритроциты. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology I. Недиагностический или неудовлетворительный пунктат. Правая доля: коллоид умеренно-диффузно рассеянный, лейкоциты, преимущественно лимфоциты, незначительное количество, «голые» ядра фолликулов с гиперхромными и укрупненными ядрами. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology III. Атипичия неоднородного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения. Клеточный состав незначительный. Для дифференциальной диагностики патологического процесса необходимо повторить исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентки (70 лет) имеет место стойкое повышение уровня ПТГ с повышением уровня общего и ионизированного кальция, подтвержденного двукратно. Таким образом, лабораторными и инструментальными исследованиями, клинической картиной подтвержден ПППТ (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный проктосигмоидит, желчнокаменная болезнь в анамнезе, кальцификация аортального и митрального фиброзных колец, остеопения). Однако по данным УЗИ и сцинтиграфии щитовидной железы паращитовидных желез паратиреома не выявлена. При проведении тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы: материал мало информативен. Таким образом, для верификации паратиреома в толще ткани щитовидной железы рекомендована повторная пункционная биопсия через 3 мес. с забором пункционного материала для исследования на сыв. на ПТГ. После определения локализации аденомы паращитовидной железы: обсуждение вопроса об оперативном лечении. Учитывая возраст пациентки, яркую клиническую картину висцерального поражения вследствие стойкой гиперкальциемии, вариант семейной гипокальциурической гиперкальциемии маловероятен, однако рекомендовано исследование соотношения кальция/креатинина в суточной моче.

В настоящее время пациентке рекомендуется консервативная терапия, включающая ограничение в питании кальцийсодержащих продуктов, адекватный питьевой режим до 1,5–2 л жидкости в сутки. Медикаментозная терапия включает: цинакальцет 30 мг утром с увеличением дозы под контролем уровня общего и ионизированного кальция, альбумина, креатинина, ПТГ через 2 нед.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>