

## Частный случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза

© В.В. Трошина\*, Н.В. Латкина, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Н.С. Кузнецов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз – социально значимая проблема в связи с тем, что анализ крови на кальций в России не является рутинным исследованием и диагностика проводится на стадии необратимых осложнений. Так, в нашу клинику обратился пациент, у которого в динамике развилась клиническая картина осложнений гиперпаратиреоза. В стационаре были проведены диагностические исследования, включающие в первую очередь определение концентрации кальция крови с последующим более полным обследованием, по результатам которого подтвержден гиперпаратиреоз. Методами топической диагностики (ультразвуковое исследование околощитовидных желез и сцинтиграфия с Tc-99m-технетрилом) выявлена аденома левой нижней околощитовидной железы. После проведенного хирургического лечения концентрация кальция и уровень ПТГ значительно снизились. По поводу выраженного послеоперационного гипопаратиреоза были назначены высокие дозы препаратов кальция и витамина D. Учитывая наличие тяжелых костно-висцеральных осложнений гиперпаратиреоза, в настоящий момент пациент нуждается в длительном курсе реабилитации. Описанный нами случай показывает, что во избежание последствий поздней диагностики видится необходимость определять концентрацию кальция на рутинном уровне. Таким образом, можно предупредить развитие осложнений заболевания и инвалидизацию пациентов.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, паратгормон, аденома околощитовидной железы, клинический случай.

## Special case of primary hyperparathyroidism late diagnosis

© Viktoriya V. Troshina\*, Nonna V. Latkina, Elizaveta O. Mamedova, Zhanna E. Belaya, Nikolay S. Kuznetsov

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism is a socially significant problem due to the fact that the analysis of blood calcium in Russia is not a routine biochemical test, and diagnosis is carried out at the stage of irreversible complications over time. In the hospital diagnostic studies were carried out, including, first of all, a determination of calcium in blood, followed by more comprehensive survey, on the basis of which hyperparathyroidism has been confirmed. An adenoma of the left lower parathyroid gland was found by the method of topical diagnosis (ultrasound of the parathyroid glands and scintigraphy with Tc-99m-technetrium). After the surgical treatment a level of calcium and a level of PTH have declined significantly. The combination of calcium and vitamin D supplementation was prescribed about intensive saturation therapy was needed with intense post-operative hyperparathyroidism. Given the existence of osteo-visceral complications by hyperparathyroidism, at the moment the patient needs a long rehabilitation course. This case shows that in order to avoid late diagnostics, it seems necessary to determine the level of calcium for routine. Therefore, it is possible to prevent the development of complications of the disease and the disability of patients.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid hormone, parathyroid adenoma, case report.

## Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, в основе патогенеза которого лежит избыточная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) при сохранении верхне-нормального уровня или повышении концентрации кальция в крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1–5].

Физиологически предусмотрена секреция ПТГ в ответ на снижение концентрации кальция ионизированного в межклеточной жидкости. Действие ПТГ основано на трех механизмах: повышение абсорбции кальция из пищи в желудочно-кишечном тракте (за счет активации витамина D и стимуляции им кальций-связывающей молекулы), повышение реабсорбции кальция в почечных канальцах параллельно с уменьшением реабсорбции фосфатов (и, как следствие, повышением его экскреции с мочой и снижением концентрации во внеклеточном пространстве), повышение активности остеокластов с увеличением резорбции костной ткани [2].

Распространенность ПГПТ – 1–2% в популяции [4, 5]. Наиболее частой причиной заболевания является солитарная аденома ОЩЖ (паратиреома) – 80–85% случаев ПГПТ. Выделяют манифестную и мягкую формы ПГПТ. Манифестная форма проявляется яркой клинической картиной поражений костей (остеопороз, патологические переломы, остеодистрофия) и/или внутренних органов: почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка) [5, 10]. Соответственно выделяют костную, висцеральную и смешанную формы внутри манифестной. Мягкая форма – малосимптомная либо асимптомная [5].

Заболеваемость ПГПТ выше среди женщин (87%), но без учета менопаузы значимой разницы в частоте заболеваемости среди мужчин и женщин не отмечено. Медиана возраста – 59 лет [6, 7, 9].

По данным литературы, из 20 случаев ПГПТ приблизительно 1 является наследственным и возникает как изолированная форма либо в сочетании с иными клиническими проявлениями [3, 8]. При этом речь идет о таких синдромах, как МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-4, НРТ-ЈТ, семейной гипокальциури-

ческой гиперкальциемии и семейном изолированном гиперпаратиреозе. К развитию наследственных синдромов, ассоциированных с ПГПТ и перечисленных выше, соответственно приводят мутации в генах *MEN1*, *RET*, *CDKN1B*, *CDC73*, *CASR*; при семейном изолированном гиперпаратиреозе в некоторых случаях обнаруживаются мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73* [3, 11]. До 20–23% случаев наследственной патологии представлены герминативной мутацией *MEN1*, 14–18% – *CASR*, мутации *CDC73* встречаются реже, *CDKN1A* – крайне редко [1]. С учетом более распространенного спорадического характера ПГПТ в молодом возрасте с преобладанием солитарных аденом ОЩЖ и ремиссией заболевания после хирургического лечения, необходимость в молекулярно-генетическом скрининге на дооперационном этапе у всех молодых пациентов с ПГПТ в настоящее время сомнительна [3].

Методом выбора для лечения ПГПТ, за исключением мягкой, малосимптомной формы, с эффективностью 92% является хирургическое вмешательство [4]. Рецидив заболевания с необходимостью повторного оперативного лечения возникает менее чем в 8% случаев [10]. Консервативная терапия гиперпаратиреоза включает в себя использование амино-бифосфонатов и кальций-миметиков (цинакальцет) и оправдана в тех случаях, когда невозможно либо отсрочено проведение оперативного лечения [5, 10].

## Описание случая

В хирургическое отделение НМИЦ эндокринологии 11.12.2018 в тяжелом состоянии был госпитализирован пациент 30 лет с основным диагнозом: “Первичный гиперпаратиреоз тяжелого течения, смешанная форма. Аденома левой околощитовидной железы”. Из осложнений основного заболевания диагностированы: “Гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Доброкачественная гигантоклеточная опухоль носоглотки с распространением на придаточные пазухи носа слева. Закрытые патологические переломы обеих плечевых костей в верхней трети со смещением, перелом правой бедренной кости от 07.11.2018. Множественные образования костей (бурые опухоли). Мочекаменная болезнь, камни обеих почек. Инфекция мочевыводящих путей, обострение.

Язва луковицы двенадцатиперстной кишки, вне обострения”. Сопутствующая патология включает: “Пролежень пяточной области слева. Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Недостаточность кардии. Дуоденогастральный рефлюкс. Состояние после БИОС правой бедренной кости гамма-стержнем (19.11.2018) по поводу перелома верхней трети правой бедренной кости со смещением (07.11.2018). Состояние после эндоскопической уретеролитозэкстракции слева, стентирования левого мочеточника от 28.11.2018”. На момент поступления кальций общий 2,68 ммоль/л, кальций ионизированный 1,4 ммоль/л, ПТГ 4335 пг/мл.

Из анамнеза известно, что *первое обращение к врачу*, от которого можно начать отслеживать динамику заболевания, произошло в 2013 г. по поводу мочекаменной болезни. Сам пациент считает себя больным с 2016 г., когда слева в периорбитальной области появилось плотное опухолевидное образование небольшого размера. По данным биопсии образования – доброкачественная гигантоклеточная опухоль. Проведена КТ органов грудной клетки без контрастирования: в области верхнего средостения слева на уровне  $C_{VII}$ – $Th_{XII}$  выявлено гиподенсное объемное образование с четкими ровными контурами, несколько смещающее трахею вправо, интимно прилежащее к пищеводу и распространяющееся до нижнего края левой доли щитовидной железы, без признаков инвазии, размерами  $4,4 \times 2,4 \times 4,0$  см (а также вторичные изменения VIII ребра справа, VI ребра слева, в заднем отрезке IX ребра,  $Th_{XII}$ , головке плечевой кости). По данным КТ черепа в полости носа больше слева определено образование с гипоинтенсивным сигналом  $39 \times 30 \times 41$  мм. При лабораторном обследовании 16.10.2018 концентрация ПТГ составила 1269 пг/мл. Кальций не исследовался. М-градиент, белок Бенс-Джонса – не выявлены.

На амбулаторный прием в НМИЦ эндокринологии пациент обратился 06.11.2018. Концентрация кальция общего (по *cito*) составила 3,63 ммоль/л. Диагностирован первичный гиперпаратиреоз, по жизненным показаниям назначен цинакальцет 30 мг 2 раза в сутки, рекомендована госпитализация в специализированное отделение. Однако 07.11.2018 при падении с высоты собственного роста пациент перенес закрытые патологические переломы обеих плечевых костей в верхней трети со смещением, перелом верхней трети правой бедренной кости со смещением

с развитием травматического шока 1-й степени. Был выполнен блокируемый интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) правой бедренной кости гамма-стержнем. Остеосинтез обеих плечевых костей запланирован в отсроченном порядке.

Тогда же при гастроскопии выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки без признаков кровотечения.

22.11.2018 пациент госпитализирован в отделение нейроэндокринологии и остеопатий НМИЦ эндокринологии, подтвержден первичный гиперпаратиреоз тяжелого течения (ПТГ 876,7 пг/мл, кальций общий 3,3 ммоль/л, кальций ионизированный 1,7 ммоль/л). При УЗИ ОЩЖ за нижней третью левой доли щитовидной железы и ниже определяется образование размерами  $6 \times 3,2 \times 2,5$  см, с четкими контурами, пониженной экзогенности. По данным скintiграфии выявлены признаки образования левой паращитовидной железы с высокой функциональной активностью. В связи с наличием обтурации левого мочеточника конкрементами и обострением инфекции мочевыводящих путей проведение необходимого оперативного лечения было сопряжено с высоким риском развития периоперационных осложнений (абсцесс почки). 27.11.2018 переведен в ГКБ №31, где 28.11.2018 проведена эндоскопическая уретеролитозэкстракция слева, стентирование левого мочеточника.

Повторно госпитализирован в НМИЦ эндокринологии 30.11.2018. Однако в связи с фебрильной лихорадкой и лейкоцитозом с увеличением СОЭ в общеклиническом анализе крови проводилась антибактериальная терапия. Учитывая низкое содержание гемоглобина (79 г/л) на фоне высокой концентрации ферритина ( $>500$  нг/мл\*\*\*), проводилась инфузия эритроцитарной массы с достижением концентрации гемоглобина 109 г/л.

Таким образом, пациент был подготовлен к операции, и 12.12.2018 выполнено оперативное вмешательство в объеме парааденоэктомии слева. ПТГ непосредственно перед операцией – 744 пг/мл, в послеоперационном периоде от 14.12.2018 – 34,7 пг/мл. В связи с тенденцией к гипокальциемии (кальций общий 1,97 ммоль/л) инициирована терапия препаратами кальция и витамина D. В динамике отмечено нарастание гипокальциемии, несмотря на увеличение доз таблетированного кальция и альфакальцидола под контролем ионизированного кальция крови.

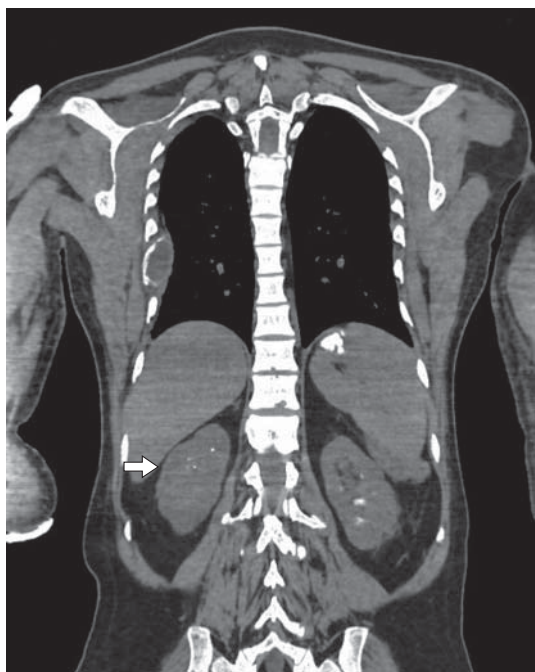


Рис. 1. Конкременты в почках.

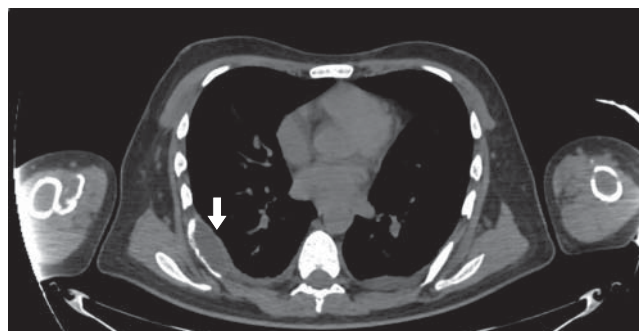


Рис. 2. Бурные опухоли.

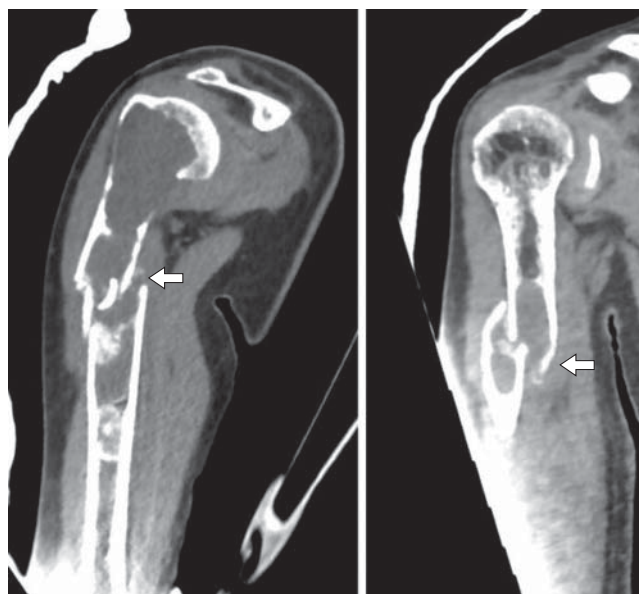


Рис. 3. Левая и правая плечевые кости.

К моменту выписки достигнуто равновесное состояние на фоне приема карбоната кальция 8000 мг/сут и альфакальцидола 3 мкг/сут.

На третьи-четвертые сутки с момента операции отмечено появление субфебрильной лихорадки к вечеру с подъемом на пятые сутки до фебрильной. В общем анализе крови – увеличение СОЭ до 31 мм/ч без признаков лейкоцитоза. В общем анализе мочи – лейкоцитурия до 29 в п/зрения. Проведена МСКТ органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с выявлением КТ-картины псевдомембранозного (?) колита, мезентериальной количественной лимфаденопатии, гиповентиляции в нижних долях легких и незначительного количества жидкости в плевральных полостях. Визуализированы повторно множественные конкременты в чашечках почек (рис. 1) и конкремент в мочевом пузыре, множественные образования костей (бурные опухоли, рис. 2), с наличием патологических переломов левой и правой плечевых костей (рис. 3). Отмечены послеоперационные изменения – неоднородность мягких тканей шеи с наличием включений газа и жидкости слева. Проводилась антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. В остальном – послеоперационный период без осложнений.

Пациент выписан с улучшением на 12-е сутки после операции.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала – гистологическая картина аденомы околощитовидной железы из главных и “водянистых” клеток, фолликулярного строения, с очагами кистозно расширенных фолликулярных структур, свежих и старых кровоизлияний, фиброза.

Через 3 мес после операции в связи с достижением насыщения кальцием (общий кальций 2,43 ммоль/л) уменьшена доза карбоната кальция до 1500 мг в сутки, доза альфакальцидола – до 2 мкг/сут.

Через 4 мес после операции в стационаре было проведено лабораторно-инструментальное обследование для оценки отсроченной послеоперационной динамики: ПТГ 69,97 пг/мл, иони-



зированный кальций 1,1 ммоль/л, общий кальций 2,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза 177 Ед/л, остеокальцин 84,67 нг/мл, С-концевой телопептид коллагена 1 типа 1,45 нг/мл. Впервые выполнена денситометрия (выполнение ее ранее было затруднено в связи с гипсовыми повязками): выраженный остеопороз в области лучевой кости Total по Z-score -5,4, в проксимальных отделах бедренной кости Total по Z-score -2,2, снижения в  $L_{1-IV}$  не выявлено. В плане дальнейшего лечения – постепенное уменьшение дозы альфакальцидола. По данным рентгенографии плечевых костей выявлено формирование ложного сустава справа, угловая деформация слева.

## Обсуждение

Описанный клинический случай является примером развития ПГПТ в молодом возрасте, вследствие чего было рекомендовано исключить наследственный характер заболевания. Нет известных данных о заболеваниях-спутниках ПГПТ в рамках наследственных синдромов, не получено сведений о ПГПТ у родственников. Проведен молекулярно-генетический анализ (панель custom Ampliseq\_PA\_HPT) – патологических изменений не выявлено. Таким образом, данный случай заболевания, по всей видимости, является спорадическим.

Представляет особый интерес этапность проявления симптомов заболевания. Как известно, впервые пациент обратился к врачу по поводу мочекаменной болезни, что уже может являться показателем длительно существующей недиагностированной гиперкальциемии. Развитие в периорбитальной области доброкачественной гигантоклеточной опухоли (редкая локализация), как и бурных опухолей костей в последующем, следует рассматривать как вторичные изменения костной ткани при гиперпаратиреозе.

В последующем пациент перенес закрытые малотравматичные переломы, диагностирована язвенная болезнь, что послужило поводом для принятия решения о необходимости оперативного лечения.

В послеоперационном периоде на фоне выраженной положительной динамики и насыщающей терапии карбонатом кальция в связи с активным поглощением кальция костной тканью диагностировалась времен-

ная гипокальциемия – синдром “голодных костей”, доза карбоната кальция в сутки составила 8 г, доза альфакальцидола – 3 мг. В динамике по мере насыщения костной ткани кальцием потребовалось уменьшение дозы карбоната кальция и альфакальцидола с удовлетворительным клиническим эффектом.

В настоящий момент пациенту необходима консультация травматолога и курс реабилитации.

## Заключение

ПГПТ достаточно редко диагностируется, в том числе в молодом возрасте, что может быть связано с низкой частотой выявления заболевания во всех возрастных группах. Однако диагностика на стадии развития поражений органов-мишеней приводит к последующей инвалидизации и снижению качества жизни, в связи с чем необходимо повышать осведомленность врачей разных специализаций о ПГПТ и внедрять определение концентрации кальция в сыворотке крови в рутинную практику.

## Дополнительная информация

**Согласие пациента.** Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** все авторы принимали непосредственное участие в лечении пациента, внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Список литературы (References)

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Клинические рекомендации. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №6. – С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>.
2. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. / Под общ. ред. Наточина Ю.В.; пер. с англ. под

- ред. Смирнова Н.А. – М.: БИНОМ; 2010. – С. 145-155. [Kettle WM, Arky RA. *Endocrine pathophysiology*. Ed by Natochin Yu.V.; translation from English ed by Smirnov N.A. Moscow: Binom; 2010. p. 145-155. (In Russ.)]
- Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – №3. – С. 163-169. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):163-169. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9399>.
  - Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – М.; 2011. – 47 с. [Mokrysheva NG. *Pervichnyi giperparatireoz (epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya)* [dissertation abstract]. Moscow; 2011. 47 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/pervichnyu-giperparatireoz>. Ссылка активна на 12.08.2019.
  - Первичный гиперпаратиреоз: Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проект федеральных клинических рекомендаций. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.; 2016. – 90 с. [Pervichnyi giperparatireoz: Klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. Proekt federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii. Ed by Dedov I.I., Mel'nicchenko G.A. Moscow; 2016. 90 p. (In Russ.)]
  - Сапожникова И.Е. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза. // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – №10. – С. 51-54. [Sapozhnikova IE. Primary hyperparathyroidism clinical features on endocrinology in-patients clinic. *Ter Arkh*. 2018;90(10):51-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901051-54>.
  - Assadipour Y, Zhou H, Kuo E, et al. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.088>.
  - Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.003>.
  - Bilezikian JP, Silva BC, Cusano NE. Primary hyperparathyroidism – hypercalcemic and normocalcemic variants. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;3:42-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.03.003>.
  - Khan A, Hanley D, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2016;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.
  - Langer P, Wild A, Hall A, et al. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumours. *Br J Surg*. 2003;90(12):1599-1603. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.4355>.

## Информация об авторах (Authors info)

\*Трошина Виктория Вадимовна, клинический ординатор [Viktoriya V. Troshina, MD, resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dmitriya Ul'yanova str., Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8330-0495>; eLibrary SPIN: 9143-1571; e-mail: [for.troshina@gmail.com](mailto:for.troshina@gmail.com)

Латкина Нонна Вадимовна, к.м.н. [Nonna V. Latkina, MD, PhD]; e-mail: [latkina\\_enc@mail.ru](mailto:latkina_enc@mail.ru); eLibrary SPIN: 3463-5920

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; e-mail: [lilybet@mail.ru](mailto:lilybet@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD, Professor]; e-mail: [kuznetsov-enc@yandex.ru](mailto:kuznetsov-enc@yandex.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; eLibrary SPIN: 8412-1098.

### Как цитировать

Трошина В.В., Латкина Н.В., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Кузнецов Н.С. Частный случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза. // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №2. – С. 95-100. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10265>

### To cite this article

Troshina VV, Latkina NV, Mamedova EO, Belaya ZE, Kuznetsov NS. Special case of primary hyperparathyroidism late diagnosis. *Endocrine surgery*. 2019;13(2): 95-100. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10265>

Рукопись получена: 02.07.2019. Рукопись одобрена: 27.09.2019. Опубликовано online: 30.09.2019.

Received: 02.07.2019.

Accepted: 27.09.2019.

Published online: 30.09.2019.