

Здравоохранение, 2011, 2

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

¹Михневич Э.А., ¹Артишевская Н.И., ²Карлович Н.В., ³Кунаш И.И., ³Кручина Н.А., ³Слаута Н.Р., ¹Мохорт Т.В.

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», ²УЗ «Городской эндокринологический диспансер», ³2-ая городская клиническая больница, г.Минск.

С начала 1970-х годов первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) перестал считаться редкой патологией благодаря внедрению систематического лабораторного скрининга с использованием определения уровня паратгормона (ПТГ) при выявлении симптомов, характерных для гиперпаратиреоза (остеопороз и низкоэнергетические переломы, моче- и желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и др.). В настоящее время определено, что ПГПТ – наиболее частая причина гиперкальциемии, поэтому выявление этого лабораторного проявления является фактором, детерминирующим обследование для верификации причины и подтверждения ПГПТ. Заболевание встречается в 2-4 раза чаще у женщин и поражает 0,05-0,3% популяции, доходя до 0,2% среди госпитализированных больных. Среди женщин старше 50 лет ПГПТ различной степени выраженности диагностируется в более, чем 3% случаев [1,2,3,6,7,9].

В настоящее время принято выделять манифестные и асимптоматические формы ПГПТ, при этом именно последние представляют наибольшие сложности в диагностике и ведении [1,2,3,4,5,6,8]. Согласно опубликованным данным как манифестный, так и асимптоматический ПГПТ является фактором, определяющим манифестацию целого ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, нарушений функции клапанов и кальцификации миокарда, гипертрофии левого желудочка и др., что оказывает негативное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов и привлекает интерес клиницистов. В тоже время, диагностика

манифестного ПГПТ сравнительно проста, так как базируется на выявлении характерных костных (проявления фиброзно-кистозной остеодистрофии или педжетоидных изменений кости) и висцеральных нарушений, гиперкальциемии и нарушении минеральной плотности кости с развитием системного остеопороза [1,2,3,8,9,10,11,12].

Представленный случай из практики интересен тем, что с 2003 года у пациентки нарастали проявления, характерные для ПГПТ, но при обследовании не проводилось исследование уровня кальция сыворотки крови, что лимитировало возможности верификации диагноза и привело к проведению необоснованных хирургических вмешательств, развитию нефрокальциноза с необратимыми нарушениями функции почек и другим осложнениям.

Пациентка Ж., жительница г. Минска, 37 лет, поступила 18.12.2009 г. в отделение ревматологии 2-ой ГКБ с жалобами на повышение температуры тела в течение двух месяцев до 37,8°, ноющие боли механического характера в костях, лучезапястных, локтевых, тазобедренных, коленных суставах, боли в рёбрах и позвоночнике, хромоту, головные боли, заложенность носа и серозные выделения из носа.

Анамнез болезни. В осень 2008 г. в связи с появлением головных болей при обследовании в условиях Минской областной клинической больницы выявлены мультифокальные опухоли с локализацией в правой лобной и затылочной костях, левой большеберцовой кости, правом надколеннике. Тогда же произведено удаление выявленного объемного образования затылочной кости в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Александра с поздней пластикой дефекта черепа протакрилом. По результатам биопсии был верифицирован диагноз остеобластомы. Там же в следующем 2009 году выполнена экзартикуляция ногтевой фаланги 4-ого пальца правой кисти (данные биопсии свидетельствовали о выявлении гигантоклеточной опухоли).

В октябре 2009 г. в связи с выраженными болями в левом коленном суставе и других отделах скелета пациентка была консультирована в РНПЦ травматологии и ортопедии, где была диагностирована множественная

фиброзная дисплазия с очагами деструкции в области проксимального метаэпифиза левой большеберцовой кости. По результатам открытой биопсии объемного образования верхней трети левой большеберцовой кости констатировано наличие солитарной костной кисты; запланировано оперативное лечение. С 2003г. у пациентки диагностирована мочекаменная болезнь с приступами двухсторонних почечных колик, в 2006г. выполнена литотрипсия справа. В течение жизни наблюдалась амбулаторно по месту жительства и неоднократно лечилась в стационарах по поводу вертеброгенных цервикалгии и люмбагии, болей в суставах.

Анамнез жизни. Работает транспортировщицей на заводе. Инвалид 3-ей группы с детства по поводу приобретенной глухонемоты в результате лечения пневмонии аминогликозидами в возрасте 1,5 лет. В детском возрасте удалены аденоиды, полипы носа. Меструальный цикл регулярный. Имеет двоих здоровых детей 10 и 14 лет. В течение 3 лет отмечает повышение АД до 160/100 мм рт. ст., за последний год стала прибавлять в массе тела (более 10 кг).

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение нормостеническое, повышенного питания. Рост 159 см, вес 83 кг, индекс массы тела $32,8 \text{ кг/м}^2$. Зев – чистый, дыхание через нос затруднено, выделения слизистые. Пальпируется щитовидная железа, увеличена до 1 ст., безболезненна, эластична, однородна. Легкие: перкуторно легочной звук, при аускультации везикулярное дыхание, ЧД 15 в 1 минуту. Сердце: границы в пределах нормы, тоны приглушены, ритм правильный, короткий систолический шум с эпицентром на верхушке, ЧСС 96 в 1 минуту, АД 150/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области положительн с обеих сторон. Диурез 2-2,5 л. При ходьбе хромота на левую ногу. Мышечная сила конечностей ослаблена. Суставы верхних конечностей: движения в полном объёме, боль в конце движений. Тазобедренные суставы: справа - сгибание до 100° , боль в конце движений при ротации, объём ротационных движений полный, слева – сгибание до 80° , ограничена внутренняя ротация до

10°, движения болезненны. Коленные суставы: при осмотре внешне не изменены, признаков синовита нет, боль при пальпации латеральных и медиальных энтезисов с обеих сторон, особенно выражена в латеральных энтезисах левого колена, дистанция ягодица-пятка справа - 12 см, слева - 17 см. Суставы стопы: норма. Позвоночник: при осмотре физиологические изгибы несколько сглажены, симптом Томайера – 35 см, симптом Шобера - 10/14 см, при пальпации боли в грудном отделе позвоночника паравертебрально слева на уровне Th5-Th6 без корешковых симптомов. Точки фибромиалгии: положительны 17 точек (из 17 возможных), а также точки контроля, что характерно для вторичной фибромиалгии.

Инструментальное обследование по данным госпитализации за период декабрь 2009- январь 2010. Общие анализы крови и мочи – без патологии.

Биохимический анализ крови: общий белок 78 г/л; общий билирубин 7,15 мкмоль/л; АСТ 30 Ед/л; АЛТ 38 Ед/л; КФК 92 Ед/л; ГГТ 30 Ед/л; СРБ 4,1 мг/дл; мочевины 12,4 ммоль/л; креатинин 120 мкмоль/л; калий 4,1 ммоль/л; натрий 145 ммоль/л; общий холестерин 5,9 ммоль/л; глюкоза 5,5 ммоль/л; уровень общего кальция колебался в пределах 3,6-4,2 ммоль/л. Проба Реберга-Тареева: мочевины 12,7 ммоль/л; креатинин крови 141,7 мкмоль/л; креатинин в моче 3000 мкмоль/л; клубочковая фильтрация-44 мл/мин; реабсорбция 95%. Расчетная СКФ (формула Кокрофт-Голт) 62,7 мл/мин.

Таблица 1. Показатели костного метаболизма у пациентки Ж. от 23.12.2009

Показатель	Значение показателя у пациентки Ж.	Границы нормы
Кальций общий, ммоль/л	3,7	2,1-2,6
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,56	1,12-1,32
ПТГ, пг/мл	1650	15-65
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2091	53-119
Остеокальцин, нг/мл	174,2	11-46
β Cross-laps, нг/мл	2,8	0,162-0,436

ЭКГ: выраженная синусовая тахикардия 100-108 ударов в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации. Эхо-КГ (заключение): недостаточность митрального клапана 2 ст., диастолическая дисфункция левого желудочка по 1 типу, сократительная способность левого желудочка сохранена.

Рентгенография черепа: костный дефект больших размеров затылочно-теменной области; в проекции правой лобной области неправильной формы округлое образование с чётким контуром, неоднородной структуры, с чёткими плотными включениями; утолщение слизистой внутричерепных пазух, больше справа (рис. 1). Рентгенография поясничного отдела позвоночника и костей таза: спондилартроз в сегментах L4-L5-S1. Рентгенография верхней половины большеберцовой кости слева: определяется очаг резорбции костной ткани эллипсовидной формы 5х2 см (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенография черепа.



Рис. 2. Рентгенография левого коленного сустава и верхней трети берцовых костей.

По данным ультрасонографии выявлены камни в проекции желчного пузыря; камень в проекции правой почки; медуллярный кальциноз почек. Щитовидная железа увеличена, контуры ровные, структура однородная. Между нижним полюсом левой доли щитовидной железы и дугой аорты мягкотканое образование 33x27x22 мм с кистозными включениями, контуры ровные, чёткие.

В результате проведенной двойной рентгеновской абсорбционной костной денситометрии (ДРА) у пациентки выявлен системный остеопороз с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренных костей (табл.2).

Таблица 2. Показатели ДРА у пациентки Ж. от 23.12.2009

Регион	МПК, г/см ²	В сравнении с нормой у молодых взрослых		В сравнении с возрастной нормой	
		%	T-критерий	%	Z-критерий
Поясничный отдел позвоночника					
L1	1,009	89	-1,1	84	-1,6
L2	0,949	78	-2,2	74	-2,7
L3	0,942	78	-2,2	74	-2,8
L4	0,889	74	-2,6	70	-3,1
L1-L4	0,942	79	-2,0	75	-2,6
Проксимальная часть правого бедра					
Neck	0,530	54	-3,7	52	-4,0
Upper Neck	0,469	57	-2,9	55	-3,2
Wards	0,391	43	-4,0	42	-4,1
Troch	0,477	60	-2,8	57	-3,3
Schaft	0,675	-	-	-	-
Total	0,576	58	-3,5	55	-3,9
Проксимальная часть левого бедра					
Neck	0,637	65	-2,9	63	-3,1
Upper Neck	0,539	66	-2,4	63	-2,6
Wards	0,489	54	-3,2	53	-3,3
Troch	0,610	77	-1,6	72	-2,1
Schaft	0,800	-	-	-	-
Total	0,708	71	-2,4	68	-2,8

С учётом представленных данных ДРА у пациентки выявлен системный остеопороз, наиболее выраженный в проксимальных отделах бедренных костей, больше в правом (Z-критерий -4.1).

С учетом выявленных классических проявлений ПГПТ (мышечная слабость, боли в костях и суставах, тошнота, гипертермия, артериальная гипертензия); гиперкальциемия, остеопороз в сочетании с кистозными изменениями костей; конкременты желчного пузыря и почек, нефрокальциноз, нарушение функции почек и др.) было высказано предположение о наличии у пациентки ПГПТ, в связи с чем проведено исследование уровня ПТГ, уровень которого при исследовании в дублях составил 1650 пг/мл (норма-15-65 пг/мл). Высокие уровни биохимических показателей костного метаболизма, характеризующих костеобразование (щелочная фосфатаза и остеокальцин) и резорбцию кости (β Cross-laps) подтвердили наличие высокой скорости обмена кости с активацией остеосинтеза и резорбции кости (табл.1).

По результатам клинических проявлений и обследования установлен диагноз: Первичный гиперпаратиреоз, обусловленный аденомой паращитовидной железы слева. Множественные очаги фиброно-кистозной остеодистрофии, вторичный диффузный остеопороз с преимущественной потерей костной массы в проксимальной части бедра, Z-критерий $-4,1$. Рецидивирующая мочекаменная болезнь, камень правой почки, нефрокальциноз, хроническая почечная недостаточность, интермиттирующая стадия. Желчно-каменная болезнь. Артериальная гипертензия 2, риск 4. N1. Экзогенно-конституциональное ожирение 1 ст.

Пациентка была направлена в отделение эндокринной хирургии 10-ой клинической больницы г.Минска, где была проведена сцинтиграфия паращитовидных желез с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ двухфазным методом, подтвердившая наличие аденомы паращитовидной железы справа и проведена операция удаления аденомы левой паращитовидной железы. Гистологическое заключение: «аденома паращитовидной железы, преимущественно из главных паратироцитов, гормонально активная».

При выписке пациентке рекомендованы препараты кальция, дигидротахистерол для купирования транзиторной гипокальциемии.

При осмотре через 1 месяц после операции 16.03.2010 пациентка отмечает существенное улучшение самочувствия. Боли в суставах и костях значительно уменьшились. При объективном осмотре отмечено улучшение со стороны костно-суставных проявлений.

Среди лабораторных показателей следует отметить снижение уровней ПТГ, щелочной фосфатазы и нормализацию β Cross-laps (табл.3). Выраженное снижение уровня кальция ниже нормы 1,53 ммоль/л является следствием резкого снижения уровня ПТГ на фоне нарушенной сформировавшейся резистентности к его действию кальций-чувствительных рецепторов. Поскольку удалена только одна патологически измененная паращитовидная железа, гипокальциемия в данном случае является транзиторной и по мере восстановления чувствительности рецепторов уровень кальция придет к норме. Однако в ранний послеоперационный период требуется назначение достаточно больших доз препаратов кальция и витамина Д или его аналогов.

После оперативного лечения у пациентки сохранился повышенный уровень мочевины 14,2 ммоль/л и креатинина 160 мкмоль/л, что является результатом нефрокальциноза и необратимых нарушений функции почек.

Таблица 3. Показатели костного метаболизма пациентки Ж. от 20.03.2010.

Показатель	Значение показателя у пациентки Ж.	Норма
ПТГ, пг/мл	181,9	14-65
Кальций общий, ммоль/л	1,53	2,1-2,60
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,90	1,12-1,32
Щелочная фосфатаза, Е/л	372	53-119
Остеокальцин, нг/мл	180,2	11-46
β Cross-laps, нг/мл	0,340	0,162-0,436

Приведенный случай представляет интерес с позиций наличия классических клинических проявлений ПГПТ и отсутствия своевременной диагностики в связи с тем, что врачи разных специальностей, к которым

обращалась пациентка, не включили в план обследования оценку уровня кальция крови. Описанная ситуация свидетельствует о необходимости включения исследования уровня кальция (общего и / или ионизированного) в качестве первого этапа скрининга, который должен проводиться врачами различных специальностей у пациентов с различными патологическими состояниями, которые могут оказаться маркером манифестного и асимптоматического ПГПТ и определить необходимость дальнейшего специального обследования (исследования уровня ПТГ, ультрасоно- и сцинтиграфии области шеи и др.) [2,3,6,9]. В таблице 4 приведены сведения о том, в каких случаях и врачам каких специальностей следует проводить исследование уровня кальция крови (общего и/или ионизированного), для того чтобы не пропустить патологию паращитовидных желез.

Таблица 4. Симптомы и синдромы, наличие которых требует исследования кальция крови

Симптомы и синдромы, наличие которых требует исследования кальция крови	Специальность врача
Остеопороз, остеопения, рентгенологические признаки костных дефектов	Ревматолог, травматолог, терапевт, эндокринолог
Нефролитиаз, нефрокальциноз, ХПН	Уролог, нефролог
Язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, панкреатит, панкреокалькулез	Терапевт, гастроэнтеролог, хирург
Мышечная слабость, проксимальная миопатия	Невролог
Нарушения проводимости и ритма сердца	Кардиолог

Алгоритм обследования для врачей различных специальностей включает определение пациентов с гиперкальциемией по уровню общего и ионизированного кальция с последующим привлечением эндокринолога для окончательной верификации диагноза и определения тактики лечения.

Список литературы

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT on behalf of the Third International Workshop on Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism:

- Summary Statement from the Third International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, No.2. – P. 335-339.
2. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective // *Arch Pathol Lab Med.* – 2008. – Vol. 132, No.8. – P. 1251-1262.
 3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, No.2. – P. 340-350.
 4. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical Management of Primary Hyperparathyroidism // *Mayo Clin Proc.* – 2007. – Vol. 82, No.3. – P. 351-355.
 5. Khan A, Grey A, Shoback B. Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, No.2. – P. 373-381.
 6. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia // *Hormones.* – 2009. – Vol. 8, No.2. – P. 83-95.
 7. Richert L, Trombetti A, Herrmann FR, Triponez F, Meier C, Robert JH, Rizzoli R. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy // *Swiss Med Wkly.* – 2009. – Vol. 139, No.27-28. – P. 400-404.
 8. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, No.2. – P. 351-365.
 9. Suliburk JW, Perrier ND. Primary Hyperparathyroidism // *The Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, No.6. – P. 644-653.
 10. Tordjman KM, Yaron M, Izhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, Stern N. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, No.5. – P. 925 - 933.
 11. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological Features in Primary Hyperparathyroidism: A Prospective Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, No.6. – P. 1951-1958.
 12. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism // *J Endocrinol Invest.* – 2008. – Vol. 31, No.10. – P. 925-931.