

ТЕМА НОМЕРА

Трудности дифференциальной диагностики тяжелого гиперпаратиреоза, выявленного на стадии терминальной почечной недостаточности

(Клиническое наблюдение)

О.Н. Ветчинникова^{1,2}, Л.Б. Денисова³, Л.Е. Гаганов⁴

¹ Отделение трансплантологии и диализа ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Москва, Россия

² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Москва, Россия

³ Рентгенологический отдел ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Москва, Россия

⁴ Патологоанатомическое отделение ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Москва, Россия

The difficulties of differential diagnosis of severe hyperparathyroidism detected in esrd patient

(Clinical observation)

O.N. Vetchinnikova^{1,2}, L.B. Denisova³, L.E. Gaganov⁴

¹ Department of Transplantology and Dialysis, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Institute for Clinical Research («MONIKI»), 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation

² Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs; M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Institute for Clinical Research («MONIKI»), 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Roentgenological Department, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Institute for Clinical Research («MONIKI»), 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation

⁴ Department of Pathology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Institute for Clinical Research («MONIKI»), 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation

Ключевые слова: Околощитовидные железы, аденома, первичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек

Резюме. Клиническое наблюдение за 57-летней женщиной: в возрасте 46 лет холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; через 4 г. – коралловидные камни обеих почек и хроническая болезнь почек (ХБП) (креатинин крови 272 мкмоль/л.) Выполнялись нефролитотомия, нефростомия, нефрэктомия слева. В возрасте 54 лет диагностирован рак левой молочной железы (Т3N0M0), оперирована (простая мастэктомия). В предоперационном периоде ионизированный кальций 1,46 ммоль/л, общий – 2,47 ммоль/л, паратиреоидный гормон (ПТГ) 1486 пг/мл, альбумин 42 г/л; скintiграфия щитовидной железы с тех-

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова

Телефон: +7 (916) 532-49-00 E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

нетрилом: очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в области нижнего сегмента правой доли размерами 27×20 мм. Через 5 месяцев начато лечение гемодиализом, тогда же диагностирован тяжелый гиперпаратиреоз (ГПТ): ПТГ 1278 пг/мл, кальций 2,7 ммоль/л, фосфор 2,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза 152 ед/л (норма 30-115 ед/л). Ультразвуковое исследование: в проекции правой нижней околощитовидной железы (ОЩЖ) узловое гипоэхогенное образование с четкими контурами 26×16×10 мм (V=2177 мм³). Мультиспиральная КТ: образование вдоль задней поверхности правой доли щитовидной железы, размеры 27 мм (переднезадний), 18 мм (поперечный) и 31 мм (кранио-каудальный); коралловидный камень правой почки; кальциноз коронарных артерий, кальцинаты в печени и селезенке. Денситометрия: остеопороз в дистальном отделе костей предплечья (-2,5 SD по T-критерию). Эхо-кардиография: кальциноз аортального и митрального клапанов. Произведена паратиреоидэктомия: удалено единичное узловое образование. Заключение патолога: инкапсулированный узел массой 6 г, размерами 3,5×2,5×1,0 см; при гистологическом исследовании – аденома ОЩЖ из главных клеток с фолликулярно-трабекулярным типом роста. В послеоперационном периоде проявления «синдрома голодной кости», ПТГ 81 пг/мл, через полгода формирование вторичного ГПТ.

ГПТ может быть не только осложнением, но и причиной ХБП, хотя дифференциальная диагностика этих состояний на далеко зашедших стадиях ХБП представляет значительные трудности.

Astract. Clinical observation of a 57-year-old woman who underwent cholecystectomy performed for calculous cholecystitis in the age of 46 years is reported. Four years later staghorn stones were found in both kidneys and chronic kidney disease (CKD) was diagnosed (blood creatinine level 272 μM). Then nephrolithotomy, nephrostomy, left nephrectomy were performed. At the age of 54 years, cancer of the left breast (T3N0M0) was diagnosed and operated. In preoperative checkup, the total and serum ionized calcium were 2.47 mM and 1.46 mM, respectively. Parathyroid hormone (PTH) was 1486 pg/ml, albumin 42 g/L. 99mTc-sestamibi scintigraphy shown a zone of hyperfixation of radiopharmaceutical agent in the lower segment of the right lobe (27×20 mm). Five months later the patient was transferred to hemodialysis, however then she was diagnosed with severe hyperparathyroidism (HPT): PTH 1278 pg/ml, serum calcium 2.7 mM, phosphorus 2.2 mM, alkaline phosphatase 152 u/l (norm 30-115). Neck ultrasonography revealed a hypoechoic nodular formation with clear margins (26×16×10 mm, V=2177 mm³) in the projection of the right lower parathyroid gland (PTG). Computer tomography revealed an elongated formation in the posterior surface of the right lobe of the thyroid gland: 27 mm (antero-posterior) x 18 mm (transverse) x 31 mm (cranio-caudal); staghorn stone in the right kidney; calcification of the coronary artery; calcified focuses in liver and in spleen. Bone mineral densitometry revealed osteoporosis in the 1/3 of radial bone (T-score -2.5). Echocardiography have shown a calcification of the aortic and mitral valves. Surgical parathyroidectomy was performed. A single nodal education was detect and removed. Pathologist conclusion: an encapsulated unit (weight 6 g, 3.5×2.5×1.0 cm); histologically – PTG adenoma made of the main type cells with follicular and trabecular growth type. The «hungry bone syndrome» was observed postoperatively with PTH 81 pg/ml. Six months later secondary HPT has developed.

Key words: Parathyroid gland, adenoma, primary hyperparathyroidism, chronic kidney disease

Первичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – это первичное заболевание околощитовидных желез (ОЩЖ), характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) с развитием синдрома гиперкальциемии.

Интересна история открытия ОЩЖ. Первое сообщение о найденной им у индийского носорога структуре, которую позже назовут ОЩЖ, сделал R. Owen на заседании Зоологического общества в феврале 1850 г.; лекция была опубликована в 1862 г. в «Transactions of the Zoological Society» [18]. Описание гласило: «небольшой (~2,267 кг), компактный, желтого цвета железистый орган был прикреплен к щитовидной железе, в месте выхода вены». Окончательное открытие ОЩЖ в 1877 г. принадлежит в то время студенту-медику I. Sandström. В 1980 г. в шведском журнале «Uppsala Läkartidningens Förhandlingar

for 1879-1880» [22] он описал свою находку: «три года назад (1877) я нашел на щитовидной железе (ЩЖ) собаки небольшой орган, не больше конопляного семени, который был заключен в такую же соединительную капсулу, как и щитовидная железа, но был светлее её. Поверхностный осмотр показал, что орган имеет совершенно иную структуру, чем ЩЖ и богатое кровоснабжение». I. Sandström продолжил свои исследования на животных, а затем, проведя 43 аутопсии, дал подробное анатомическое и гистологическое описание этих структур у человека. В большинстве случаев он обнаружил 4 железы (по две с каждой стороны щитовидной железы), в 7 – меньшее количество. При микроскопическом исследовании I. Sandström обратил внимание на наличие в них большого количества сосудов («сосудистые железы»), трабекул и железистых клеток, обра-

зующих иногда фолликулы, содержащие коллоид, но не имеющие протоков. Опираясь на известные к тому времени данные, I. Sandström предположил, что обнаруженные им железы представляют собой участки эмбриональной ткани ЩЖ, не претерпевшей соответствующего развития в ходе онтогенеза, и поэтому он назвал их «околощитовидными железами».

Спустя десятилетие после описания ОЩЖ I. Sandström профессор физиологии медицинской школы в Париже E. Gley [10] в своих экспериментах на кроликах показал, что одновременное удаление ЩЖ и ОЩЖ приводит к летальной тетании в 90% случаев, а удаление только двух ОЩЖ без ЩЖ не вызывает тетании. На основании полученных результатов, E. Gley сделал ошибочный вывод о существовании функциональной зависимости между ЩЖ и ОЩЖ. И хотя E. Gley, также как и I. Sandström, относил ОЩЖ к эмбриональной ткани ЩЖ, он был первым исследователем, высказавшим предположение о важной роли этих желез, хотя четко определить её не смог.

Исследования A. Kohn [15], показавшие существование 4-х ОЩЖ у кролика – 2-х «внешних» на задней поверхности ЩЖ и 2-х «внутренних» в каждой доле ЩЖ и иначе объяснившие результаты экспериментальных наблюдений E. Gley, позволили ему высказать убеждение о самостоятельной роли ОЩЖ. Итальянские исследователи G. Vassale и F. Generali [27], проведя серию экспериментов по удалению ОЩЖ и ЩЖ в различных вариациях, четко сформулировали вывод о том, что ОЩЖ являются самостоятельными органами и не могут рассматриваться как эмбриональные остатки ЩЖ, а какая-либо функционально-компенсаторная зависимость между ОЩЖ и ЩЖ отсутствует.

Первое высказывание об участии ОЩЖ в обмене кальция, сделанное на рубеже XIX-XX веков, принадлежит J. Erdheim – патологоанатому из Вены. В экспериментах на животных J. Erdheim [8] ещё раз показал, что тотальная паратиреоидэктомия (ПТЭ) приводит к развитию тетании. При обследовании на 10-е сутки выживших животных он обнаружил изменения эмали и дентина в постоянно растущих резцах грызунов, в то время как коренные зубы оставались без изменения. Через три месяца после операции помутнение зубной эмали и дефицит кальция в дентине резцов был подтвержден гистологическим исследованием.

Выводы J. Erdheim о роли ОЩЖ в метаболизме кальция послужили толчком к изучению взаимосвязи функции желез и костной патологии. Сам исследователь, проанализировав результаты аутопсии и серии экспериментов, показал, что при остеомаляции и рахите ОЩЖ были увеличены, в одном случае обнаруживалась опухоль ОЩЖ, при микроскопическом исследовании – очаги пролиферации железистого эпителия. J. Erdheim стал рассматривать

ОЩЖ как важное звено в патогенезе рахита и остеомаляции, однако, согласно его теории, увеличение ОЩЖ является результатом, а не причиной этих состояний. Некоторые авторы, относившие фиброзный остейт к варианту остеомаляции, приняли эту теорию и в отношении фиброзного остейта.

Надо отметить, что к тому времени подробное описание различных случаев заболеваний костей, в том числе и фиброзного остейта, было сделано Von Recklinghausen [19], но установить связь между фиброзным остейтом и опухолью ОЩЖ ему не удалось. Уже в 1933 г. A. Jung [14] пересмотрел два вскрытия умерших с фиброзным остейтом, выполненных Von Recklinghausen, и в одном из протоколов обнаружил запись о найденном ниже ЩЖ лимфатическом узле, который возможно и был аденомой ОЩЖ. В 1904 г. он опубликовал классический случай фиброзного остейта у 51-летней пациентки, впоследствии умершей. При аутопсии им было найдено увеличение правой доли ЩЖ и мягкотканая красно-белая опухоль 4,5×2×2 см на задней поверхности левой доли ЩЖ, не расцененная как опухоль ОЩЖ.

Впервые правильность теории J. Erdheim в отношении фиброзного остейта подверглась сомнению F. Schlagenhauser [23] в 1915 г. Он представил результаты двух аутопсий, обнаруживших опухоли ОЩЖ у пациентов, страдавших остеомаляцией, у одного – с признаками фиброзного остейта основания черепа. Им же было предложено удаление опухоли ОЩЖ как вариант лечения. К 1925 г. S. Hoffheinz [12] представил описание 17 вскрытий пациентов, страдавших фиброзным остейтом; в 12 – была обнаружена одна увеличенная ОЩЖ, в остальных – от двух до четырех, но не было установлено, в каких железах была гиперплазия, а в каких аденома. Автор сделал заключение, что «компенсаторная теория» J. Erdheim не может быть применима к фиброзу остейту.

Практическое доказательство такого заключения представил F. Mandl [16]. Он наблюдал 38-летнего пациента, страдавшего тяжелой формой фиброзного остейта в течение 5 лет. Опираясь на теорию J. Erdheim, для лечения были использованы сначала экстракт ОЩЖ, затем трансплантация ОЩЖ от погибших в результате несчастного случая, однако состояние больного продолжало ухудшаться. При проведенном обследовании не удалось диагностировать увеличенную ОЩЖ. Во время операции, на которую решился F. Mandl, он обнаружил опухоль ОЩЖ 25×15×12 мм и удалил её. При тщательном осмотре происхождение опухоли из ОЩЖ подтвердилось. После операции состояние пациента улучшилось: он стал передвигаться на костылях, при рентгенологическом обследовании отмечено увеличение костной плотности, уменьшилась суточная экскреция кальция с мочой. Это было первым доказательством существования причинно-следственной связи между опухолью ОЩЖ и фиброзным

остентом, которая оказалась противоположной предположению J. Erdheim.

Таким образом, через 50 лет после открытия ОЩЖ у человека были установлены патогенетические взаимосвязи между патологией этих желез и костной патологией.

На сегодняшний день значение ОЩЖ и физиологическая роль вырабатываемого ими ПТГ хорошо изучены [5]. К органам-мишеням этого гормона относятся почки, кости и тонкий кишечник. На уровне почек ПТГ уменьшает экскрецию кальция с мочой, оказывает фосфатурический эффект и увеличивает продукцию кальцитриола, на уровне костной системы – участвует в её обновлении путем высвобождения необходимого количества кальция и фосфора, на уровне тонкого кишечника – способствует усвоению диетарного кальция, поддерживая его гомеостаз.

Морфологическим субстратом первичного ГПТ чаще является солитарная паратиреома (80-85%), реже (10-15%) – множественные аденомы (4%), гиперплазия одной или нескольких ОЩЖ (10%), ещё реже – аденокарцинома ОЩЖ (3%). Распространенность первичного ГПТ в общей популяции составляет в среднем 1-2%, наибольшая приходится на старшую – после 60 лет – возрастную группу. Заболевание имеет ярко выраженные гендерные различия – женщины страдают данным заболеванием в 2-3 раза чаще, чем мужчины [20].

Поскольку ПТГ имеет несколько органов-мишеней, то первичный ГПТ характеризуется полисистемностью поражения и многоликостью клинических проявлений [5]. Различают мягкую и манифестную формы первичного ГПТ. По данным зарубежных исследований, первая встречается чаще и характеризуется повышенным уровнем в крови ПТГ и кальция, но стертой симптоматикой. Манифестная форма подразделяется на костно-суставную, висцеральную и смешанную (костно-висцеральную). Поражение костной системы (гиперпаратиреоидная остеодистрофия) проявляется развитием остеопороза, который локализуется преимущественно в костях с кортикальным типом строения, диагностируется более чем у половины болеющих и приводит к деформации и низкотравматичным переломам костей. Поражение висцеральных органов – желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем – в большинстве случаев связано с гиперкальциемией.

Интерес нефрологов к проблеме первичного ГПТ обусловлен тем, что данное заболевание зачастую манифестирует различной стадией хронической болезни почек (ХБП). Характерные для первичного ГПТ повышение уровня ПТГ, гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к развитию либо мочекаменной болезни, либо нефрокальциноза, либо хронического тубулоинтерстициального нефрита [5]. В частности, реци-

дивирующий нефролитиаз встречается более чем у 60% пациентов с первичным ГПТ. Нефрокальциноз и гиперпаратиреоидная тубулопатия, подтвержденные результатами прижизненной биопсии почек, нередко сопровождаются нарушением процесса концентрирования мочи и клинически проявляются полнурией и полидипсией [9]. Последние могут привести к обезвоживанию организма и развитию острого почечного повреждения. Известно также, что первичный ГПТ может инициировать нарушение пуринового обмена, и почечными проявлениями развивающейся вторичной подагры в этом случае вероятны мочекаменный нефролитиаз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит [3]. В настоящее время результаты проведенных исследований позволили предположить, что вариант почечного повреждения в ответ на гиперкальциемию и гиперкальциурию зависит от полиморфизма гена, кодирующего кальций-чувствительные рецепторы, которые активируются ионами кальция в различных отделах нефрона [24, 25, 28].

В отечественной периодике описаны отдельные клинические наблюдения за больными с различными формами первичного ГПТ – костной, висцеральной, смешанной [2, 4]. Характерной особенностью этих наблюдений является установление диагноза первичного ГПТ на поздней стадии заболевания, через несколько лет после первого обращения за медицинской помощью и перенесенных повторных оперативных вмешательств. В одном из наблюдений диагноз первичного ГПТ и удаление аденомы были выполнены у пациента с развившейся уже ХБП 3 стадии. Отсутствие обязательного определения сывороточной концентрации кальция в целом ряде лечебных учреждений и недостаточное знание разнообразных проявлений первичного ГПТ рассматриваются специалистами в качестве основных причин запоздалой диагностики первичного ГПТ.

В зарубежной литературе также представлены несколько клинических наблюдений первичного ГПТ у пациентов с ХБП [7, 9, 11, 13, 21]. В частности, итальянские авторы описали интересный случай первичного ГПТ у пациентки с преддиализной ХБП длительностью 5 лет, особенностями которого явились нормокальциемия (сывороточная концентрация кальция 2,35 ммоль/л), нетипичное место развития коричневой опухоли (верхняя область вертлужной впадины) и эктопическая локализация аденомы ОЩЖ (передне-верхнее средостение слева) [21]. В другом наблюдении первичный ГПТ у пациентки с сочетанной почечной патологией (нефрокальциноз, нефролитиаз и ишемическая болезнь почек) протекал с гипокальциемией [7]. Нормокальциемическое (асимптомное) течение первичного ГПТ обсуждается специалистами на протяжении многих лет. Предполагается, что развитие такой ситуации при ХБП обязано формирующемуся у этих больных дефициту витамина D [26].

Приводим собственное клиническое наблюдение тяжелого течения первичного ППТ, приведшего к развитию мочекаменной болезни, ХБП 5 стадии и диагностированного на этапе лечения программным гемодиализом.

Пациентка П. 1956 г.р. В 2002 г. по поводу камня желчного пузыря перенесла холецистэктомию. Тогда же диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Тяжущие боли, чувство тяжести в поясничной области и эпизоды фебрильной лихорадки появились в 2007 г. При обследовании выявлены коралловидные камни в обеих почках и хроническая болезнь почек (креатинин крови 272 мкмоль/л). В 2008-2009 гг. выполнялись повторные операции на левой почке: нефролитотомия, нефростомия, нефрэктомия в связи с пионефрозом и отсутствием функции почки. В тот период креатинин крови колебался в пределах 218-221 мкмоль/л, мочевины – 8,2-13,3 ммоль/л, мочевиной кислоты 304 мкмоль/л, альбумин – 36 г/л, кальций – 2,5 ммоль/л (кальций, корригированный на альбумин – 2,58 ммоль/л), фосфор – 0,96 ммоль/л, информация о ППТ крови отсутствует. С этого же времени умеренно выраженная артериальная гипертензия, медикаментозно корригируемая.

При анализе «задним числом» описанная ситуация укладывалась в характерные для висцеральной формы первичного ППТ проявления, но сывороточная концентрация кальция находилась на верхней границе нормального диапазона и целенаправленного обследования пациентке не проводилось.

В декабре 2009 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе. В связи с семейными обстоятельствами за медицинской помощью обратилась в июне 2010 г. Направлена в ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», где диагностирован рак левой молочной железы Т3N0M0. Обследована: кальций ионизированный 1,46 ммоль/л, кальций общий 2,47 ммоль/л (10.06.2010 г.); ППТ 156 пмоль/л (1486 пг/мл) (23.06.2010 г.). УЗИ ЩЖ (17.06.2010 г.): диффузные изменения паренхимы, узловой зоб. Сцинтиграфия ЩЖ и ОЩЖ с технетрилом (12.07.2010 г.): очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в области нижнего сегмента правой доли ЩЖ размерами 27×20 мм. Заключение: сцинтиграфических признаков патологии ОЩЖ не выявлено; узел нижнего сегмента правой доли ЩЖ.

4.08.2010 г. госпитализирована в хирургическое отделение ФГУ «РНЦРР» для проведения хирургического этапа лечения, но в связи с выявленным обострением язвенной болезни желудка выписана на амбулаторное лечение. 27.09.2010 г. повторная госпитализация; 27.10.2010 г. выполнена операция простая мастэктомия слева (гистологическое исследование: меулярный рак молочной железы). Перед выпиской (25.11.2010 г.): Нв 127 г/л, СОЭ 35 мм/час; мочевины 10,5 ммоль/л, креатинин 252 мкмоль/л, кальций 2,88 ммоль/л, альбумин 42 г/л, щелочная фосфатаза 143 ед/л.

В послеоперационном периоде проводилась гормональная (аримидекс) и лучевая терапия. С 17.01.2011 по 25.02.2011 г. находилась в отделении лучевых и комбинированных методов лечения ФГУ «РНЦРР», где проведен курс послеоперационной лучевой терапии на левую половину передней грудной клетки. Результаты обследования (21.02.2011 г.): Нв 122 г/л, мочевины 14,5 ммоль/л, креатинин 231 мкмоль/л, кальций 2,81 ммоль/л, альбумин 3 г/л, мочевиной кислоты 411 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 146 ед/л.

У пациентки впервые документированная гиперкальциемия совпала с диагностикой рака молочной железы. Поскольку не было данных за отдаленные метастазы опухоли (Т3N0M0), её направили на УЗИ ЩЖ, определение ППТ в крови, сцинтиграфию ЩЖ и ОЩЖ. Представляется маловероятным, что полученный уровень ППТ – 1486 пг/мл – имел иную причину, нежели аденома ОЩЖ. Результат УЗИ ЩЖ и ОЩЖ оказался ложно-отрицательным в плане визуализации узлового образования в проекции правой нижней ОЩЖ, что иногда встречается при наличии сопутствующей патологии ЩЖ, атипичном расположении ОЩЖ или недостаточной ориентированности исследователя. Заключение сцинтиграфии ЩЖ и ОЩЖ также оказалось неубедительным, хотя был выявлен большой очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции правой нижней ОЩЖ, к сожалению, расплывчатый как узел ЩЖ. Таким образом, на том этапе диагноз первичного ППТ не был поставлен.

16 марта 2011 г. госпитализирована в экстренном порядке в АПУ по месту жительства в связи с сильнейшей болью в правой поясничной области, гипертермией (39-40°C), выделением небольшого количества гнойной мочи. Сразу же выполнено стентирование правого мочеточника, на фоне чего отмечено восстановление диуреза до 2 л/сут. Проводилась инфузионная, антибактериальная и симптоматическая терапия. Однако состояние пациентки ухудшалось, отмечено необратимое нарастание азотемии, в связи с чем 23 марта пациентка переведена в хирургическое отделение трансплантологии и диализа ГБУЗ МО «МОНПКИ им. М.Ф. Владимирского» для введения в программу диализной терапии. Диагноз: Мочекаменная болезнь. Коралловидные камни обеих почек. Состояние после левосторонней нефрэктомии (2009 г.). Хронический пиелонефрит единственной правой почки. Стентирование правого мочеточника (16.03.2011 г.). Хроническая болезнь почек 5 стадии. Уремия. Артериальная гипертензия. Анемия.

При поступлении состояние пациентки тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Пастозность нижних конечностей. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС 89 уд./мин. АД 120/80-80/50 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный; в левой поясничной области – послеоперационный рубец. Правая почка не пальпируется, диурез за предыдущие сутки 2200 мл. Резуль-

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациентки П. на этапе диализной терапии до ПТЭ

Показатель крови*	2011	2012		2013	
	7-12 мес	1-6 мес	7-12 мес	1-6 мес	7-11 мес
ПТГ, пг/мл	1278	2411	1381	1976	2335
Кальций общий (корректированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Фосфор, ммоль/л	2,2	2,1	2,6	2,2	2,3
Кальций х фосфор, ммоль ² /л ²	5,9	5,7	2,6	5,7	6,0
Щелочная фосфатаза, ед/л (N=30-115)	152	188	355	526	710
Мочевая кислота, мкмоль/л	451	362	358	369	270
Магний, ммоль/л	1,14	1,27	1,18	1,09	1,12
Мочевина, ммоль/л	17,5	17,8	29,6	20,5	17,9
% снижения мочевины	76	78	74	66	72
Kt/V urea, /процедура	1,4	1,4	1,3	1,3	1,4
Креатинин, ммоль/л	0,7	0,8	0,9	0,98	0,78
Гемоглобин, г/л	117	108	98	97	99
Альбумин, г/л	38	36	33	31	30

Примечание: * – использованы средние значения показателей за указанный период

таты обследования: Hb 95 г/л, общий белок 73 г/л, мочевины 67 ммоль/л, креатинин 1670 мкмоль/л, натрий 124 ммоль/л, калий 6,7 ммоль/л. Пациентке имплантирован двухходовой катетер в левую подключичную вену и проведен экстренный сеанс гемодиализа продолжительностью 2 часа с введением маннита, на следующий день – повторный сеанс гемодиализа. Проводилась также инфузионная терапия, введение альбумина, донорской крови. Состояние пациентки несколько улучшилось. Сформирована артериовенозная фистула, введена в программу гемодиализа (12 час/нед.), состояние стабильно удовлетворительное, переведена на амбулаторное лечение (табл. 1).

Тогда же диагностирован гиперпаратиреоз (вторичный) и проведено дополнительное обследование. УЗИ передней поверхности шеи: щитовидная железа с четкими ровными контурами, увеличена в размерах с неоднородной структурой; в обеих долях определяются множественные узловые образования с диаметром от 3 до 8 мм. В проекции правой нижней ОЩЖ определяется узловое гипоксизгенное образование с четкими контурами 26×16×10 мм ($V=2177 \text{ мм}^3$). Рентгенография кистей: умеренно выраженный распространенный остеопороз; субпериостальная резорбция медиальных поверхностей средних фаланг 2-5 пальцев обеих кистей (рис. 1). Двухэнергетическая абсорбциометрия скелета: остеопороз



Рис. 1. Рентгенограммы кистей

а) 14.12.2012 г: умеренно выраженный распространенный остеопороз; субпериостальная резорбция медиальных поверхностей средних фаланг 2-5 пальцев обеих кистей

б) 03.12.2013 г: распространенный остеопороз; выраженная субпериостальная резорбция медиальных поверхностей средних фаланг 2-5 пальцев, основных фаланг 5 пальцев и латеральной поверхности основных фаланг 1-го пальцев обеих кистей

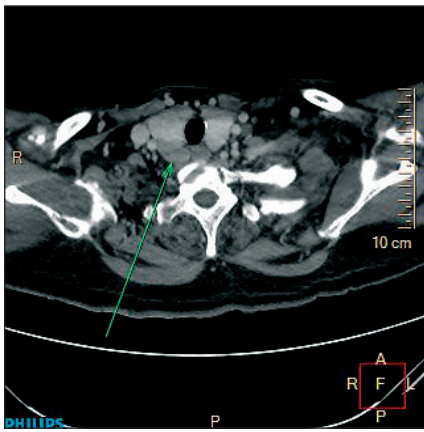


Рис. 2. Мультиспиральная КТ шеи

Дополнительное образование неправильной овальной формы (указано стрелкой), мягкой тканой плотности при нативном исследовании позади правой доли щитовидной железы; размеры 27 мм (переднезадний), 18 мм (поперечный) и 31 мм (кранио-каудальный)

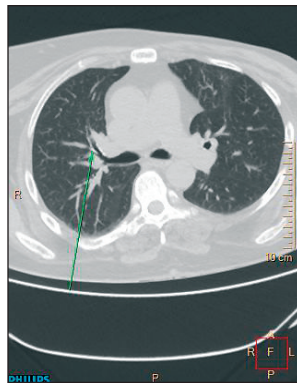
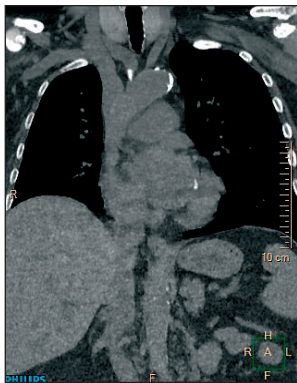


Рис. 3. Мультиспиральная КТ органов грудной клетки

- а) кальцинаты в проекции коронарных артерий
б) фрагментарное кальцинирование стенок крупных бронхов

в дистальном отделе костей предплечья – минеральная плотность костной ткани (МПКТ) по Т-критерию $-2,5$ SD от возрастной нормы. Эхо-кардиография: уплотнение и утолщение стенок корня аорты; включение кальция в фиброзное кольцо аортального клапана и в основание задней створки митрального клапана. Результаты клинко-лабораторно-инструментального обследования подтвердили наличие тяжелого гиперпаратиреоза, но от предложенного хирургического лечения (паратиреоидэктомии – ПТЭ) пациентка некоторое время отказывалась.

Повторная госпитализация в хирургическое отделение трансплантологии и диализа ГБУЗ МО «МОНИКИИ им. М.Ф. Влади-

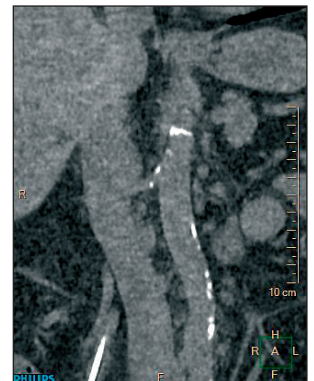
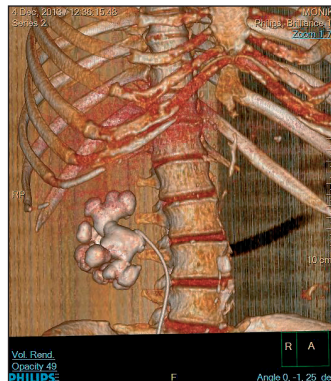
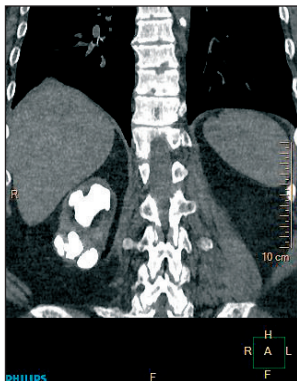


Рис. 5. Мультиспиральная КТ забрюшинного пространства

- а) крупный коралловидный конкремент и стент в чашечно-лоханочной системе правой почки
б) 3D реконструкция правой почки
в) кальцинат в устье правой почечной артерии

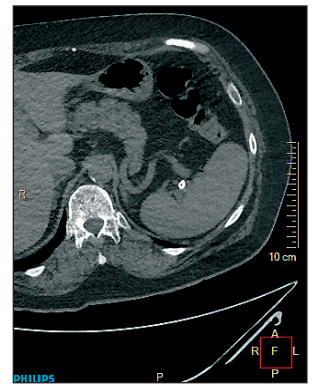
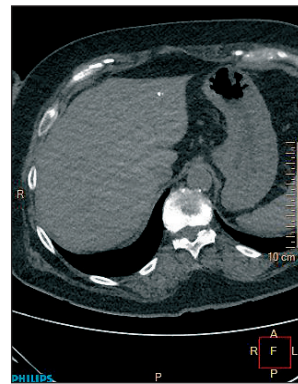


Рис. 4. Мультиспиральная КТ брюшной полости

- а) кальцинат в левой доле печени
б) кальцинат в селезенке

мирского» для ПТЭ 10 декабря 2013 г. Пациентка отмечала усиление интенсивности болевого костно-суставного синдрома, особенно при передвижении, сохранялись высокий плазменный уровень ПТГ, гиперкальциемия, гиперфосфатемия, регистрировалось прогрессирующее нарастание активности щелочной фосфатазы. При динамической рентгенографии кистей определялась отрицательная динамика в виде усиления остеопороза и субпериостальной резорбции медиальных поверхностей средних фаланг 2-5 пальцев обеих кистей с распространением на медиальную поверхность основных фаланг 5 пальцев и латеральную поверхность основных фаланг 1 пальцев (рис. 1). При повторной двухэнергетической абсорбциометрии скелета зафиксировано усиление степени остеопороза в дистальном отделе костей предплечья – МПКТ по Т-критерию составила $-3,7$ SD от возрастной нормы.

С целью топической диагностики ОПШЖ выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) шеи, при которой обнаружено умеренное увеличение толщины правой доли щитовидной железы; позади правой доли щитовидной железы – дополнительное образование неправильной овальной формы, мягкой тканной плотности при нативном исследовании, имеющее размеры 27 мм (переднезадний), 18 мм (поперечный) и 31 мм (кранио-каудальный) (рис. 2).



Рис. 6. Мультиспиральная КТ в костном режиме

- а) позвоночник: S-образный сколиоз; участки уплотнения и разряжения костной ткани; снижением высоты тел 6-7 грудных и 5-6 поясничных позвонков
 б) нижняя челюсть: кистовидные разряжения костной ткани

Дополнительно при МСКТ органов грудной клетки: фрагментарное кальцинирование стенок крупных бронхов; в проекции коронарных артерий визуализируются кальцинаты (рис. 3). МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: в левой доле печени и в селезенке визуализируются по одному кальцинату (с диаметром 3-4 мм), в чашечно-лоханочной системе правой почки — крупный коралловидный конкремент, занимающий весь её объем и стент, проведенный ниже по мочеточнику; в устье правой почечной артерии визуализируются одиночные кальцинированные бляшки без гемодинамически значимого стеноза (рис. 4, 5). При анализе данных в костном режиме: костная ткань всех позвонков диффузно уплотнена с наличием на этом фоне немногочисленных участков разрежения, выраженные дегенеративные изменения позвоночника с формированием грыж Шморля с равномерным снижением высоты тел 6-7 грудных и 5-6 поясничных позвонков и межпозвоноковых промежутков, S-образный сколиоз; в нижней челюсти кистовидные разрежения костной ткани с четкими ровными контурами, размерами до 13-14 мм каждое (рис. 6).

Заключение. Состояние после левосторонней нефрэктомии (2009 г.), левосторонней мастэктомии по поводу

Cr (2010 г). Состояние после стентирования правой почки. Образование вдоль задней поверхности правой доли щитовидной железы, с учетом клиники — вероятно аденома паращитовидной железы. Коралловидный камень правой почки. Остеохондроз, спондилез шейного и грудного отделов позвоночника. Радикалярные кисты 37 и 47 зубов. Одиночные кальцинаты в печени и селезенке. Кольцевидная обызвествленная структура в воротах селезенки. Участки плевротнвмофиброза в легочной ткани с обеих сторон.

18 декабря 2013 г. выполнена ПТЭ. В ходе операции в местах типичного расположения ОЩЖ не обнаружены. В области нижнего полюса правой доли щитовидной железы обнаружено единичное узловое образование (аденома?), имеющее размеры 3×2×1 см, которое удалено.

Тщательная ревизия всех возможных мест нахождения ОЩЖ без результата. Заключение патологоанатомического исследования: операционный материал представлен инкапсулированным узлом бледно-коричневого цвета, массой 6 г, размерами 3,5×2,5×1,0 см; при гистологическом исследовании — аденома ОЩЖ из главных клеток с фолликулярно-трабекулярным типом роста (рис. 7).

Течение послеоперационного периода без осложнений, заживление раны первичным натяжением. Динамика лабораторных показателей до и после ПТЭ представлена в табл. 2.

Выраженная гипокальциемия (синдром «голодной кости») развилась через сутки после ПТЭ, проводилась коррекция внутривенным введением глюконата кальция 60-80 мл/сут, альфакальцидолом 1,5-2,0 мкг/сут, карбонатом кальция 5-8 г/сут и увеличением концентрации кальция в диализирующем растворе с 1,25 до 1,75 ммоль/л (рис. 8).

Выписана из стационара через 12 дней для продолжения лечения амбулаторным гемодиализом с рекомендацией продолжить прием альфакальцидола 1,0 мкг/сут и карбоната кальция 5-6 г/сут под контролем сыровоточных концентраций кальция, фосфора и ПТГ. При динамическом наблюдении через полгода регистрировались

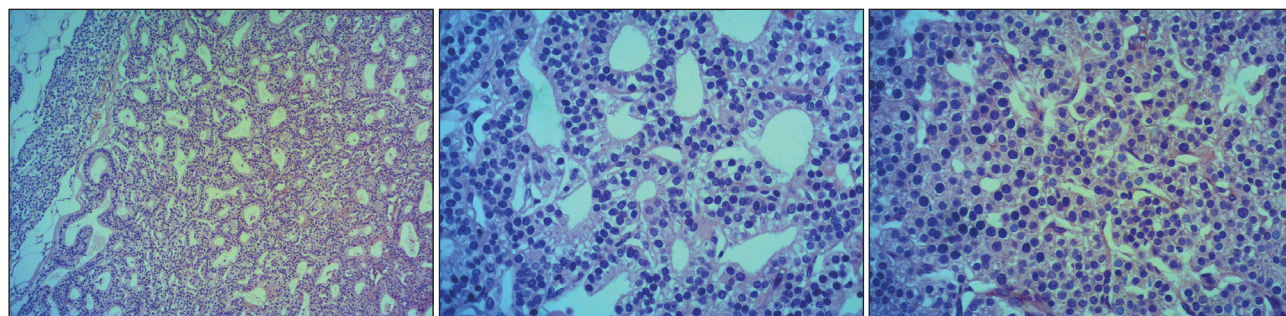


Рис. 7. Аденома ОЩЖ из главных клеток с фолликулярно-трабекулярным типом роста. Гематоксилин-эозин

- а) сохранившаяся неопухолевая ткань ОЩЖ. Ув.х100 б) тот же препарат: фолликулярный тип роста. Ув.х400
 в) тот же препарат: трабекулярный тип роста. Ув.х400

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациентки П. перед и после ПТЭ

Показатель крови	До ПТЭ	После ПТЭ					
		1 сут	7 сут	12 сут	1 мес	3 мес	6 мес
ПТГ, пг/мл	2229	119	–	81	157	542	492
Кальций (иониз.), ммоль/л	1,6	0,69	0,81	0,93	0,98	0,97	1,15
Кальций общий (корректированный на альбумин), ммоль/л	2,8	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,3
Фосфор, ммоль/л	2,1	1,2	1,2	1,3	1,5	1,5	2,0
Кальций x фосфор, ммоль ² /л ²	5,9	2,4	2,5	2,7	3,2	2,9	4,6
Щелочная фосфатаза, ед./л (N=30-115)	928	921	957	1091	410	326	144
Мочевая кислота, мкмоль/л	328	265	266	213	370	345	214
Магний	1,04	0,75	0,69	0,72	0,78	0,97	1,11
Мочевина, ммоль/л	18,0	17,2	17,5	19,4	21,2	20,0	23,1
% снижения мочевины	71	67	71	74	73	74	72
КТ/V urea, /процедура	1,4	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
Креатинин, ммоль/л	0,77	0,66	0,71	0,73	0,79	0,83	0,89
Гемоглобин, г/л	98	77	87	95	92	89	93
Альбумин, г/л	32	30	33	35	33	31	35

нормокальциемия, гиперфосфатемия и развитие легкого вторичного ГПТ; альфакальцидол и высоко-кальциевый диализат отменены, продолжен прием карбоната кальция, назначен цинакальцет (30 мг/сут).

Итак, анализ историй болезней нашей пациентки позволяет высказаться в пользу первичного ГПТ, приведшего к двустороннему нефрокальцинозу, терминальной стадии почечной недостаточности, потребовавшей заместительной диализной терапии. Диагностическими критериями первичного ГПТ служат:

- начало заболевания (холецистэктомия по поводу камня желчного пузыря, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, коралловидные камни обеих почек);

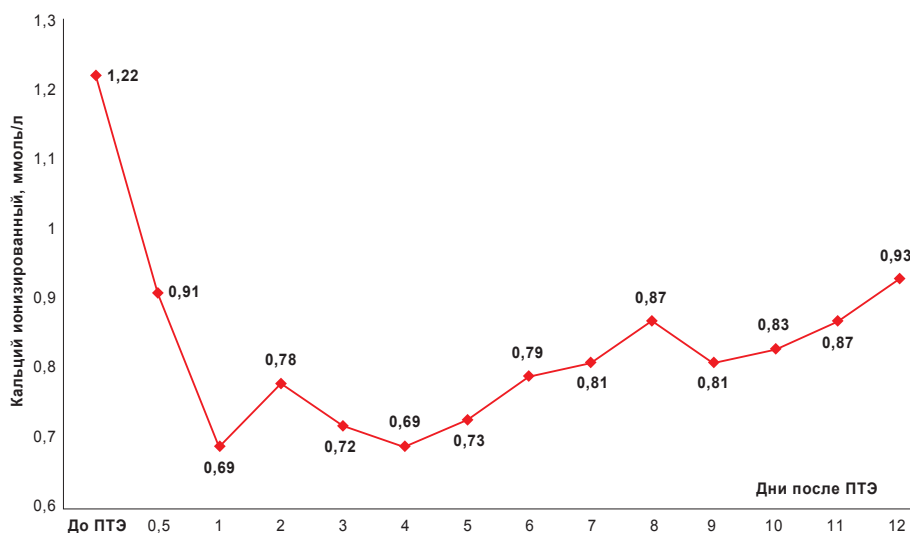


Рис. 8. Динамика сывороточной концентрации ионизированного кальция у пациентки П. в раннем послеоперационном периоде

- документированные на додиализной стадии ХБП стойкая гиперкальциемия, высокий уровень ПТГ и узловое образование в проекции нижнего сегмента правой доли ЩЖ (к сожалению, не описанного как вероятная аденома правой нижней ОЩЖ);
- обнаружение единичного узлового образования при топической диагностике (УЗИ, КТ) на этапе диализной терапии в предоперационном периоде и тщательной интраоперационной ревизии мест анатомической локализации ОЩЖ (гипоплазия остальных), включая вилочковую железу (наиболее частое расположение эктопированных ОЩЖ);
- снижение ПТГ с 2229 до 119-81 пг/мл после удаления узлового образования (признак радикальности проведенной операции);

- результаты патологоанатомического (инкапсулированный узел) и гистологического исследований (аденома ОЩЖ из главных клеток с фолликулярно-трабекулярным типом роста).

Однако в представленном наблюдении ГПТ тяжелого течения (высокий уровень ПТГ, гиперкальциемия и фосфатемия, поражение костной системы, множественные очаги внескелетной кальцификации, узловое образование в проекции правой нижней ОЩЖ) был диагностирован на этапе диализной терапии. В этот мо-

мент уточнение происхождения ПТГ – первичный, вторичный, третичный – представляет определенные трудности. В качестве клинических дифференциально-диагностических критериев первичного ПТГ у больных с ХБП рассматриваются а) гиперкальциемия и б) высокий уровень ПТГ в крови при небольшой длительности почечного заболевания. В то же время, как указывалось выше, первичный ПТГ у больных с ХБП может протекать с нормо- и даже гипокальциемией. Другой подход к диагностике первичного ПТГ при ХБП включает определение в крови содержания общего и интактного ПТГ и их соотношения [17, 26].

Для диализной популяции привычнее развитие вторичного ПТГ вследствие сопутствующих ХБП гормонально-метаболических нарушений: гиперпродукции фактора роста фибробластов-23, задержки в организме фосфора, гипокальциемии, дефицита активной формы витамина D и аномального кальциемического ответа кости на действие ПТГ. Вторичный ПТГ может трансформироваться в третичный в результате перехода диффузной (полноклональной) в узловую (моноклональную) гиперплазию с образованием аденомы в одной или нескольких ОЩЖ, однако, как показывает наш опыт, какие-либо специфические клинические и лабораторные критерии третичного ПТГ у диализных больных весьма неопределенны [1]. Вместе с тем, Wlazejewska A. и соавт. [6] считают, что динамическое определение сывороточных концентраций кальция и фосфора на каждой стадии ХБП позволит диагностировать первичный и дифференцировать его с третичным ПТГ.

На этапе диализной терапии, вероятно, не столь принципиально установление происхождения ПТГ, сколько важен выбор правильной терапевтической тактики. Для нашей пациентки методом выбора была ПТЭ. Последняя, наряду с диагностикой первичного ПТГ, выполнены с опозданием. Сохраняющаяся почечная недостаточность, продолжение терапии программным гемодиализом и легкая гипокальциемия в послеоперационном периоде обусловили у пациентки развитие легкого вторичного ПТГ, по поводу которого она получала альфакальцидол в титруемой дозе под контролем сывороточных концентраций кальция и фосфора с последующим назначением цинакальцета. Диагностика первичного ПТГ важна в ранние сроки до развития необратимой ХБП. Клиницисты, наблюдавшие таких пациентов, указывают на нормализацию в крови кальция и ПТГ после выполненной аденомэктомии, но не почечных нарушений [9, 11].

Представленное клиническое наблюдение, во-первых, подчеркивает разнообразие почечной патологии, приводящей к диализ-зависимой ХБП, и, во-вторых, свидетельствует о том, что ПТГ не обязательно является осложнением ХБП, а может иметь первичное (аденома ОЩЖ) по отношению

к почечной патологии происхождения, хотя дифференциальная диагностика этих состояний на далеко зашедших стадиях ХБП представляет значительные трудности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ветчинникова О.Н., Калинин А.П., Казанцева П.А. и соавт. Клинико-морфологические ассоциации при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе. Материалы XX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Казань, 2012: 59-63.
2. Комиссаренко А.И., Михеева О.М., Ефремов А.И., Десляниченко П.Г. Первичный гиперпаратиреоз, ассоциированный с хроническим панкреатитом, холецисто- и нефролитиазом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. 7: 124-128.
3. Мокрышева Н.Г., Токмакова А.Ю., Воронкова П.А. и соавт. Нарушение пуринового обмена у пациента с первичным гиперпаратиреозом и сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2010. 3: 43-48.
4. Ростомлян А.Г., Мокрышева Н.Г., Смороцков В.Н., Рожинская А.Я. Трудности и ошибки диагностики первичного гиперпаратиреоза. Клинические случаи. Остеопороз и остеопатии. 2008. 1: 17-20.
5. Эндокринология. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Потемкина. М.: Медицинское информационное агентство, 2013: 237-275.
6. Wlazejewska A., Flisiński M., Rypkowski J., Manitus J. Patient with chronic kidney disease and primary or tertiary hyperparathyroidism – case report. Pol Merkur Lekarski. 2009. 27(162): 484-487.
7. Dusilova Sulkova S., Horacek J., Zivny P. et al. Primary hyperparathyroidism associated with hypocalcemia in a patient presenting with kidney disease. Int Urol Nephrol. 2010. 42(3): 835-839.
8. Erdheim J. Tetania parathyreopriva. Mitt a d Grenzgeb d Med u Chir. 1906. 16: 632-744.
9. Fu Q.Y., Ma L., Yang Z.B., Pao T. Multiple organ dysfunction caused by parathyroid adenoma-induced primary hyperparathyroidism. Niger J Clin Pract. 2014. 17(1): 122-124.
10. Gley M.E. Effects de la Thyroidectomie chez le lapin. Arch de Physiol. 1892. 4: 135-147.
11. Grube M., Bech J.N., Pedersen E.B. Primary hyperparathyroidism as a cause of chronic renal failure. Ugeskr Laeger. 2012. 174(8): 502-503.
12. Hoffheim S. Über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern. Virch Arch f pathol Anat. 1925. 256: 705-735.
13. Jimbo-Saito R., Ubara Y., Kadoguchi H. et al. A case of primary hyperparathyroidism with severe bone and renal changes. J Bone Miner Metab. 2009. 27(6): 727-732.
14. Jung A.M. Étude clinique de l'hyperparathyroïdisme. Cong fr Chir. 1933. 42: 199-268.

15. *Kohn A.* Studien über die Schilddrüse. Arch f mikr Anat. 1895. 44: 366-422.
16. *Mandl F.* Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels extirpation eines Epithelkörperchentumors. Wien Klin Wchenschr. 1925. 38: 1343-1344.
17. *Mizumura Y., Mukaiyama Y., Osada H. et al.* The reversed ratio of 1-84 PTH (whole PTH)/intact PTH in a patient on hemodialysis associated with primary hyperparathyroidism. Clin Nephrol. 2008. 69(4): 310-312.
18. *Owen R.* On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornus, L.). Trans Zool Soc Lond. 1862. 4: 31-58.
19. *Recklinghausen v F.* Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in Ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift R. Virchow zu seinem 71. Geburtstage. G. Reimer. Berlin, 1891.
20. *Ruda J.M., Hollenbeak C.S. Stack B.C. Jr. et al.* A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005. 132: 359-372.
21. *Ruggeri R.M., Calamoneri E., Russo A. et al.* Supra-acetabular brown tumor due to primary hyperparathyroidism associated with chronic renal failure. Scientific World Journal. 2010. 4(10): 799-805.
22. *Sandström I.* Om en ny körtel hos menniskam och atskilliga däggdjur. Ups Läkarefören Förh. 1880. 15: 441-471.
23. *Schlagenhauser F.* Zwei Fälle von Parathyreoidatumoren. Offizielles Protokoll der k.k. Gesellschaft der Aerzte in Wien Sitzung von 3 Dezember 1915. Wien Klin Wchenschr. 1915. 28(2): 1362.
24. *Scillitani A., Guarnieri V., Battista C. et al.* Primary hyperparathyroidism and presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2007. 92(1): 277-283.
25. *Scillitani A., Guarnieri V., De Geronimo S. et al.* Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2004. 89: 5634-5638.
26. *Silverberg S.J., Leniewski E.M., Mosekilde L. et al.* Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009. 94: 351-365.
27. *Vassale G., Generali F.* Sur les effets de l'extirpation des glandes parathyroïdiennes. Arch Ital Biol. 1896. 26: 61-65.
28. *Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L. et al.* Influence of the calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone forming patients. J Am Soc Nephrol. 2002. 13: 2517-2523.

Дата получения статьи: 05.01.2015

Дата принятия к печати: 13.04.2015