

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХОЛЕЦИСТО- И НЕФРОЛИТИАЗОМ

Комиссаренко И. А., Михеева О. М., Ефремов Л. И., Десятниченко И. Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен случай первичного гиперпаратиреоза в сочетании с хроническим панкреатитом, желчно- и мочекаменной болезнью. Описаны трудности диагностики и дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза. Приведены данные литературы, касающиеся этой проблемы. Даны рекомендации практикующим врачам.

Ключевые слова: клинический случай, первичный гиперпаратиреоз, осложнения гиперпаратиреоза

SUMMARY

The case of primary hyperparathyroidism in a combination to a chronic pancreatitis, bilious — and urolithic disease is exposed in this article. Difficulties of diagnostics and differential diagnostics of hyperparathyroidism are described there. You can find literatures, concerning this problem. Also here were made some recommendations to practising doctors.

Keywords: a clinical case, primary hyperparathyroidism, complications of hyperparathyroidism.

Гиперпаратиреоз — заболевание эндокринной системы, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и характеризующееся выраженным нарушением обмена кальция и фосфора.

Одиночная аденома одной из паращитовидных желез встречается в 80–90% случаев заболевания.

Паратиреотропный гормон (ПТГ) повышает уровень кальция в крови вследствие стимуляции образования витамина D и превращения его в кальцитриол (важен для всасывания кальция в ЖКТ), увеличения реабсорбции кальция почечными канальцами, снижения реабсорбции фосфата почечными канальцами и мобилизации кальция из костей.

В костной системе паратгормон повышает выход из кости легко растворяющейся части кальция, но основной его эффект заключается в ускорении синтеза ферментов, которые вызывают распад костного матрикса. Костная основа под воздействием паратгормона подвергается резорбции, и ионы кальция высвобождаются в кровь.

В почках паратгормон усиливает выведение фосфатов с мочой и стимулирует обратное всасывание кальция, уменьшая его выведение с мочой. Кро-

ме того, паратгормон усиливает выведение из организма натрия и калия и уменьшает выведение магния.

К клиническим формам гиперпаратиреоза относятся: 1) почечная (у 50% больных с гиперпаратиреозом имеется нефролитиаз); 2) костная; 3) пищеварительная (язва желудка, холециститы, панкреатиты); 4) сердечно-сосудистая; 5) смешанная.

Гиперпаратиреоз сочетается с пептической язвой желудка в 15%, с холецистопатией — в 15%, с диффузным или узловым нетоксическим зобом — в 11–15%, с панкреатитом — менее чем в 3%.

Приводим описание редкого случая сочетания гиперпаратиреоза с хроническим панкреатитом, желчнокаменной и мочекаменной болезнью.

Больной Д., 31 года, госпитализирован в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии 22.11.2007 с жалобами на ноющие боли в эпигастральной области, которые иррадиировали в левое подреберье и поясничную область, принимали опоясывающий характер и распространялись по всему животу, боли усиливались через час после еды; горечь во рту, на высоте болей больной самостоятельно вызывает рвоту, облегчающую состояние; запоры (стул после приема слабительных

средств или очистительной клизмы); похудание на 30 кг с сентября 2006 г., аппетит сохранен.

Из анамнеза заболевания известно следующее.

В сентябре 2006 г. появились резкие боли в эпигастриальной области с ознобом, вздутие живота, тошнота, рвота, резкая слабость. Госпитализирован в хирургическое отделение ГKB № 119, где был поставлен диагноз деструктивного панкреатита, панкреонекроза. 09.09.06 выполнена лапароскопия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. Выписан с улучшением.

Во время очередного рецидива болей в правом подреберье больной был обследован, выявлена желчнокаменная болезнь (ЖКБ), по поводу которой 16.03.07 проведена холецистэктомия.

С 15.06.07 по 20.06.07 находился в КГБ № 119 в хирургическом отделении с диагнозом: острый панкреатит, отечная форма. При биохимическом исследовании крови отмечено повышение уровня амилазы до 5854 Ед/л (с последующим снижением до 1470 Ед/л), ЩФ 635 Е/л, ГГТП до 230 Ед/л. Проводилась инфузионная консервативная терапия ингибиторами протеолитических ферментов (ингитрил 60 тыс. Ед, октреотид 2 раза в день по 0,13 п/к) с временным положительным эффектом.

С 17.08.07 по 02.09.07 больной находился в КГБ № 79, в хирургическом отделении, с диагнозом: хронический рецидивирующий панкреатит, обострение.

При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки хронического панкреатита, мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита. При колоноскопии органической патологии не выявлено. Проводилась инфузионная противовоспалительная, антибактериальная и антисекреторная терапия (ципрофлоксацин, метрогил, октреотид) с положительным эффектом.

Последнее ухудшение — за месяц до поступления в ЦНИИГ, когда появились вышеописанные жалобы.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Питание пониженное (рост 170 см, вес 48 кг, ИМТ = 16,6). Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС — 72 в мин, АД — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастриальной области. Печень и селезенка не увеличены.

За время пребывания в ЦНИИГ больному проведены инструментальные исследования:

ЭГДС. Эндоскоп свободно введен в пищевод. Слизистая пищевода бледно-розовая. Розетка кардии смыкается не полностью. В желудке умеренное количество жидкости, с примесью слизи и желчи. Слизистая желудка бледно-розовая, умеренно гиперемирована по вершинам складок. Перистальтика удовлетворительная, симметричная. Угол Гиса

не изменен. Привратник округлый. Луковица 12-перстной кишки средних размеров, слизистая бледно-розовая. Постбульбарные отделы осмотрены аппаратом с торцевым расположением оптики, слизистая бледно-розовая, складки обычного калибра. Заключение: недостаточность кардии; хронический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, бульбит; уреазный тест через 15 мин отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости. Печень не увеличена, паренхима эхооднородна, сосудистый рисунок не изменен. Общий желчный проток 1,5–2,5 мм в диаметре к дистальному отделу. По ходу гепатодуоденальной связки лимфоузел 17 х 6 мм. Желчный пузырь отсутствует. Поджелудочная железа контуры ровные, размеры не увеличены: головка — 22 мм, тело — 8 мм, хвост — 20 мм, эхогенность паренхимы немного неоднородна, в теле по ходу вирсунгова протока кальцинат 4,5 мм в диаметре без тени, по задней части головки два гиперэхогенных образования 6 и 7 мм в диаметре (кальцинаты паренхимы, вирсунгова протока и конкременты в дистальном отделе холедоха?). Почки опущены, множественные конкременты в обеих почках: в правой — до 12 мм в диаметре, в левой — до 8 мм в диаметре с тенями. Селезенка — 9 х 5,7 см, дополнительная долька — 10 мм в диаметре, эхооднородна. Заключение: увеличение лимфоузла по ходу гепатодуоденальной связки; хронический панкреатит (с наличием кальцинатов); конкременты почек; дополнительная долька селезенки.

Эндо-УЗИ. Эхоэндоскоп свободно введен в желудок, затем в луковицу ДПК. Выполнено сканирование панкреатобилиарной зоны из стандартных положений эндоскопа. Общий желчный проток — от 3,5 до 1,5 мм в диаметре к дистальному отделу, свободен. По ходу гепатодуоденальной связки л/у 16 х 10 мм. Поджелудочная железа — головка 22 мм (норма до 30), эхогенность паренхимы диффузно неоднородна, вирсунгов проток 2 мм в диаметре, в теле в просвете протока визуализируется кальцинат 4 мм в диаметре (плоский) со слабой тенью, в головке множественные мелкие кальцинаты паренхимы 1–2 мм в диаметре, в том числе в ее задней части два крупных кальцината паренхимы 6 и 7 мм в диаметре со слабыми тенями. Заключение: увеличение лимфоузла по ходу гепатодуоденальной связки; хронический панкреатит (с наличием кальцинатов).

В клиническом анализе крови обращала на себя внимание повышенная СОЭ — до 39 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня кальция — до 4,55 (при норме 2,2–2,7) ммоль/л, щелочной фосфатазы — до 769,6, затем 834,5 Ед/л



(при норме 30–120), амилазы — до 258,1, затем 1400,4 Ед/л (при норме 28–100), липазы — до 867,9 (при норме 5–190). Уровень фосфора на нижней границе нормы — 0,8 ммоль/л (0,81–1,5).

На основании жалоб, анамнеза, осмотра, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, результатов предыдущих обследований (по выпискам из стационаров) был сформулирован следующий диагноз:

Хронический рецидивирующий панкреатит в стадии обострения. Гипотрофия 3-й степени. Хронический гастродуоденит, неассоциированный с *Нр*. Недостаточность кардии. Дуодено-гастральный рефлюкс. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия от 16.03.07. Хронический гепатит С вне фазы репликации. Узел левой доли щитовидной железы. Эутиреоз. МКБ. Хронический пиелонефрит вне обострения.

Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Грыжи Шморля L1–5. Полисегментарная дорсопатия. Болевой мышечно-тонический синдром. Деформирующий полиостеоартроз.

Больной получал лечение: Стол — 5П, омез, панзинорм Н, мотилиум, ФТЛ (циркулярный душ), питательная смесь «МДМил Клинипит», нутризон, фитотерапия, мукофальк, дюфалак, ношпа, кетарол, 5%-ный раствор глюкозы с баралгином, витамин С, квамател на физиологическом растворе в/в капельно, ранитидин внутримышечно.

Эффекта от проводимой терапии не было.

Учитывая наличие в анамнезе множественного камнеобразования (ЖКБ, мочекаменной болезни), кальцинатов в поджелудочной железе, повышение уровня кальция в два раза, для исключения патологии паращитовидных желез планировалось УЗИ паращитовидных желез, определение уровня парагормона, денситометрия.

Для дальнейшего обследования и при необходимости оперативного лечения больной переведен в ГКБ имени С. П. Боткина в отделение хирургии печени и поджелудочной железы, где находился с 03.12.07 по 16.01.08.

Данные проведенного обследования:

УЗИ органов шеи — под нижним полюсом левой доли щитовидной железы определяется овальной формы гипоехогенное образование 39 x 21 мм с ровными, четкими контурами, гетерогенной структуры, при ЦДК — выраженная васкуляризация. Заключение: аденома левой нижней паращитовидной железы.

КТ органов шеи и верхнего средостения: картина объемного образования (аденома?) левой нижней паращитовидной железы, гиперпаратиреоидной остеодистрофии в мандибулярной кости.

По данным скинтиграфии определяется округлое образование в проекции нижнего полюса левой доли щитовидной железы до 2,6 см в диаметре с интенсивным захватом РФП.

Уровень ПТГ в сыворотке крови — 1028 пг/мл.

На основании результатов обследования был поставлен диагноз: аденома левой нижней паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз.

Проведено хирургическое лечение — аденомэктомия.

В послеоперационном периоде: ПТГ — 29,93 пг/мл (15–65), кальций — 2,20 ммоль/мл, ЩФ — 115 Ед/л. Послеоперационный период осложнился гипокальциемией, синдромом «голодных костей».

Лечение: диета с употреблением продуктов, богатых кальцием. Кальция D₃ никомед. Альфакальцидол.

С 28.01.07 по 07.03.08 больной находился в клинике нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра.

При обследовании выявлено:

- кальций общий 2,03 ммоль/л (2,15–2,55);
- кальций ионизированный — 0,91–1,23 ммоль/л (1,03–1,29);
- при биохимическом исследовании мочи из суточного количества: кальций общий — 0,23 ммоль/л (1,7–5,3), фосфор — 44,8 (13–42);
- при контрольной УЗИ щитовидной и паращитовидных желез гиперплазии или рецидива аденомы околощитовидных желез не выявлено;
- остеоденситометрия: начальный остеопороз поясничного отдела позвоночника (Т-критерий — 2,7), выраженный остеопороз проксимального отдела бедренной кости (Т-критерий — 4,6), лучевой кости (Т-критерий — 5,2).

На данный момент у пациента сохраняется гипокальциемия (при нормальном содержании ионизированного кальция в сыворотке крови), гипокальциурия на фоне повышенного уровня ПТГ (290,6–141,3) (с последующей тенденцией к снижению), что, скорее всего, связано с послеоперационными осложнениями, которые часто встречаются у подобного рода больных.

Подробнее остановимся на гиперпаратиреозе.

Гиперпаратиреоз — заболевание эндокринной системы, определение которого дано выше [1].

Различают первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз.

Первичный. Гиперфункция паращитовидных желез вследствие их гиперплазии или новообразования. Две трети случаев первичного гиперпаратиреоза возникают у женщин в постменопаузе.

Вторичный развивается компенсаторно и обычно обнаруживается при ХПН в условиях недостаточности витамина D и длительной гиперфосфатемии или синдроме мальабсорбции в условиях хронической гипокальциемии.

Третичный обусловлен развивающейся аденомой паращитовидных желез на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза.

Псевдогиперпаратиреоз (эктопированный гиперпаратиреоз) наблюдают при злокачественных опухолях различной локализации (бронхогенный рак, рак молочной железы и др.); связан со способностью некоторых злокачественных опухолей секретировать ПТГ.

К факторам риска относятся: возраст старше 50 лет, женский пол, ионизирующее излучение.

Аденома паращитовидной железы способна функционировать автономно, вырабатывая, несмотря на высокий уровень кальция сыворотки, избыточное количество ПТГ и приводя к первичному гиперпаратиреозу.

Клиническая картина зависит от концентрации кальция в сыворотке крови, а также от того, является ли гиперпаратиреоз изолированным (как у наблюдавшегося нами больного) или входит в состав одного из вариантов множественной эндокринной неоплазии (МЭН).

Заболевание обычно проявляется в виде легкой бессимптомной гиперкальциемии, хотя иногда наблюдают больных с классическими признаками далеко зашедшего поражения почек и костей. При содержании кальция, превышающем 11–12 мг%, появляются неврологические и желудочно-кишечные симптомы. При содержании 14–20 мг% развивается гиперпаратиреоидный гиперкальциемический криз, проявляющийся неукротимой рвотой, жаждой, болями в мышцах и суставах, симптомами острого живота, повышением температуры тела до 40 °С и нарушением сознания. Летальность — 50–60%.

Проявления собственно гиперпаратиреоза:

Почечные:

- ▶ гиперкальциурия и камни мочевых путей;
- ▶ хроническая гиперкальциемия приводит к отложению солей кальция в паренхиме почек (нефрокальциноз), возникает почечная недостаточность;
- ▶ полиурия и жажда вследствие гиперкальциурии с повреждением эпителия почечных канальцев и снижением чувствительности рецепторов почечных канальцев.

Скелетные: избыток ПТГ повышает резорбцию кости остеокластами и приводит к нарушению метаболизма костей (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, болезнь фон Реклингхаузена I типа).

Желудочно-кишечные: анорексия, похудание, запоры, тошнота, рвота, боли в животе, наблюдают язвенную болезнь и панкреатит.

Патогенез панкреатита до сих пор четко не изучен. В литературе имеются отдельные сообщения о влиянии высоких концентраций сывороточного кальция на процессы активации протеолитических ферментов как причины развития панкреатита при гиперпаратиреозе [3]. Возникновение пептической язвы связывают

с продукцией гастрина опухолями паращитовидных желез [4] или с активацией *H. pylori* в условиях гиперкальциемии [5]. В генезе артериальной гипертонии при первичном гиперпаратиреозе усматривалась роль ренин-ангиотензиновой системы. Однако все эти суждения носят гипотетический характер и нуждаются в дальнейшем изучении [2].

Неврологические и психические: эмоциональная лабильность, нарушения интеллекта, быстрая утомляемость, мышечная слабость.

Сердечно-сосудистые: артериальная гипертония, укорочение интервала Q — Т.

Суставные и околосуставные: артралгия, подагра, псевдоподагра.

Офтальмологические: кератопатия, конъюнктивит вследствие отложения кальция в конъюнктиве.

Кожные — зуд.

Лабораторные данные

- гиперкальциемия — кардинальный признак первичного гиперпаратиреоза;
- гипофосфатемия;
- соотношение хлоридов к фосфатам сыворотки обычно повышено (> 33), что объясняют увеличением содержания Cl^- в сыворотке (вследствие ПТГ-индуцированной бикарбонатурии);
- активность ЩФ сыворотки повышена только у больных со значительной костной патологией;
- гиперкальциурия; однако вследствие Ca_2^+ -реабсорбирующего действия ПТГ примерно у трети больных содержание кальция в моче нормально.

Повышение уровня ПТГ в крови при наличии гиперкальциемии — веский аргумент в пользу первичного гиперпаратиреоза.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УЗИ, КТ, МРТ и изотопное сканирование — неинвазивные методы, выявляющие аденомы паращитовидных желез в 60–80% случаев.

Селективная венозная катетеризация — производят забор образцов крови из вен, дренирующих различные области шеи и средостения. Значительное повышение концентрации ПТГ позволяет определить локализацию аденомы. Процедуру проводят больным перед повторной операцией после безуспешной ревизии области шеи.

УЗИ помогает выявить гиперплазированную паращитовидную железу в 70–80% случаев.

Радиоизотопное сканирование с двумя метками: $^{99\text{m}}$ технеций и $^{201\text{Tl}}$ таллий.



Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография — наиболее точные из всех неинвазивных методов топической диагностики.

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Единственный радикальный метод лечения гиперпаратиреоза — удаление аденом паращитовидных желез.

Единичная аденома подлежит удалению, в ходе операции необходимо осмотреть все железы, чтобы исключить возможность симметричной гиперплазии. При гиперплазии всех четырех желез выполняют субтотальную паратиреоидэктомию — удаляют три железы и часть четвертой с сохранением хорошо кровоснабжаемого участка массой до 100 мг, обеспечивающего нормальное содержание ПТГ (рецидив наступает в 5% случаев).

Консервативное лечение проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, отказе больного от операции или ее безуспешности. Повышенное потребление жидкости и физическая активность способствуют снижению уровня кальция в сыворотке крови. Фосфаты в дозах 1–2 г в день перорально. Основное осложнение — внекостная кальцификация (возникает очень редко). Эстрогены (заместительная терапия в постменопаузальном периоде) снижают умеренно повышенные уровни сывороточного кальция за счет уменьшения резорбции костей.

Неотложная терапия гиперпаратиреоидного гиперкальциемического криза:

1. Форсированный диурез (до 4 л 0,9%-ного раствора натрия хлорида в/в в сочетании с введением фуросемида в/в).
2. Бифосфонаты (памидроновая и этидроновая кислоты) вызывают снижение уровня кальция сыворотки крови в течение 1–7 дней. Памидроновая кислота 60–90 мг в/в 1 р/сут; при необходимости введение повторяют через 7 дней. Этидроновая кислота 7,5 мг/кг в/в в течение 4 ч 1 р/сут в течение 3–7 дней.
3. Нитрат галлия 200 мг/м²/сут в виде длительной инфузии в течение 5 дней. Применение ограничивает потенциальная нефротоксичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голохвостов, Н. Н. Первичный гиперпаратиреоз — патогенез, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис.... канд. мед. наук/Н. Н. Голохвостов. — СПб., 1995. — С. 36.
2. Bess, M. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or causal association//M. A. Bess, A. J. Edis, van Heerden//YAMA. — 1980. — Vol. 243, № 3. — P. 246–247.
3. Boneschi, M. Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis. A rare clinical association//M. Boneschi, M. Erba, L. Beretta et al.//Minerva Chir. — 1999. — Vol. 54, № 6. — P. 451–454.

4. Кальцитонин 4 Ед/кг в/м или п/к каждые 12 ч (действует быстрее, более кратковременно, слабее, чем пликамицин, нитрат галлия и памидроновая кислота, однако менее токсичен).

Глюкокортикоиды не влияют на уровень кальция сыворотки больных с гиперпаратиреозом.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

После удаления аденомы паращитовидной железы часто возникает транзиторная гипокальциемия, связанная с угнетением функции оставшихся желез.

Гипокальциемией осложняется до 70% резекций паращитовидных желез.

К другим послеоперационным осложнениям относятся:

- повреждение возвратного нерва;
- тетания;
- острая почечная недостаточность;
- острый панкреатит;
- транзиторная гипокальциемия.
- синдром «голодных костей» (развивается у больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией с выраженной остеопенией, может развиваться тяжелая гипокальциемия, вызванная быстрым поглощением кальция остеообластами).

Прогноз — исключительно благоприятный при первичном гиперпаратиреозе после проведения хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание приведенного клинического случая гиперпаратиреоза имеет целью обратить внимание врачей на данное редкое заболевание, при подозрении на которое диагностический поиск должен быть направлен по такому пути:

Хронический панкреатит + МКБ, ЖКБ с кальцинатами —> повышение уровня кальция > 2,7 ммоль/л. Исследование паращитовидных желез (УЗИ, КТ, МРТ). Денситометрия скелета (рентгенологическая или ультразвуковая).

4. Ouchi, K. Plasma and tumor gastrin in patients with primary hyperparathyroidism/K. Ouchi, J. Kameyama, T. Hoshikawa et al.//Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1990. — Vol. 91, № 2. — P. 262–265.
5. Sato, H. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H. pylori infection/H. Sato, K. Abe, N. Oshima et al.//Intern. Med. — 2002. — Vol. 41, № 5. — P. 377–380.