

# Первичный гиперпаратиреоз в сочетании с метаболическим синдромом и синдромом апноэ во сне

Швангирадзе Т.А.\*, Бурчаков Д.И., Дзеранова Л.К., Ким И.В., Кузнецов С.Н., Солдатова Т.В., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва  
(директор – академик И.И. Дедов)

В статье представлен случай первичного гиперпаратиреоза с широким спектром метаболических нарушений и сопутствующим синдромом апноэ во сне. Своевременное хирургическое лечение позволяет улучшить не только параметры минерального обмена, но и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений за счет нормализации ночного дыхания.

*Ключевые слова:* первичный гиперпаратиреоз, ожирение, апноэ во сне

## Primary hyperparathyroidism in combination with metabolic syndrome and sleep apnea

Shvangiradze T.A.\*, Burchakov D.I., Dzeranova L.K., Kim I.V., Kuznetsov S.N., Soldatova T.V., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A.  
Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

This paper presents a case of primary hyperparathyroidism with a broad spectrum of metabolic disturbances and concomitant sleep apnea syndrome. As shown a timely surgical treatment helps to improve the mineral parameters and alleviate the risk of possible cardiovascular complications in future.

*Keywords:* primary hyperparathyroidism, obesity, sleep apnea.

\*Автор для переписки/Correspondence author – teona.endo@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2014351-55

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это эндокринное расстройство, характеризующееся гиперкальциемией вследствие избыточной продукции паратгормона (ПТГ), причиной которой может служить аденома одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ) (80–85%), их гиперплазия (15–20%) или рак ОЩЖ (<1%). [1–3]

До конца прошлого века ПГПТ считался заболеванием, имеющим яркую клиническую картину, проявляющуюся тяжелой костной патологией, рецидивирующим нефролитиазом, в связи с чем все пациенты подвергались хирургическому лечению. В 60% случаев заболевание манифестировало патологией почек, в 25% – костными нарушениями, и лишь в 2% наблюдалась асимптомная форма. В последние годы, после того как в ряде стран в алгоритм рутинного обследования было введено определение кальция крови, представление о клинической картине этого заболевания претерпело существенные изменения [4]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с развернутой клинической картиной ПГПТ должны подвергаться паратиреоидэктомии [5]. В то же время, увеличение частоты диагностики ПГПТ, продемонстрировавшее связь метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, ассоциированных с ПГПТ, может свидетельствовать о повышении риска развития и про-

грессирования сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов, не подвергающихся паратиреоидэктомии. Метаболические изменения при ПГПТ включают инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, а также нарушения, связанные с ожирением, в составе метаболического синдрома [5–9].

Пациент Ш., 45 лет, находился на стационарном лечении в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ. При поступлении предъявлял жалобы на повышение АД максимально до 225/110 мм рт.ст, одышку при подъеме на 3-й этаж, отеки ног, слабость, головокружение, ломоту в суставах, боли в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза известно, что повышение АД до 140/90 мм.рт.ст. стал отмечать с 18 лет. При амбулаторном обследовании предположен диагноз нейроциркуляторной дистонии, рекомендован прием гипотензивных препаратов при эпизодах повышения АД. В дальнейшем пациент не обследовался. В 2009 г. в связи с участвовавшими эпизодами повышения АД пациенту назначена многокомпонентная антигипертензивная терапия, включавшая β-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, тиазидные диуретики, агонисты I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов. На этом фоне АД стабилизировалось на уровне



Рис. 1. Внешний вид больного.

140/80 мм рт.ст. Несмотря на проводимую терапию, к 2012 г. цифры АД достигли 200/140 мм рт.ст. В последующем на фоне повышения АД развились речевые нарушения, которым пациент не придал должного значения. На амбулаторном приеме в связи с наличием указанных нарушений рекомендована госпитализация в неврологическое отделение. При госпитализации по данным клинико-инструментального обследования диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. На фоне проведенного консервативного лечения речевые нарушения регрессировали.

В 2009 г. развился приступ почечной колики – обследовался амбулаторно, на фоне консервативной терапии приступ купирован. В середине мая 2012 года у пациента развился приступ почечной колики, осложненный пиелонефритом. Приступ купирован, в дальнейшем проведена дистанционная литотрипсия.

Осенью 2011 г. пациент отметил появление ноющих боли в эпигастральной области, состояние расценено как проявление язвенной болезни, самостоятельно принимал антацидные препараты в течение 2 месяцев, на этом фоне боли регрессировали. В апреле 2012 г. боли в эпигастральной области вновь возобновились. При ЭГДС диагностирована язва двенадцатиперстной кишки, по данным контрольной ЭГДС на фоне проведенной терапии ингибиторами протонного насоса отмечена положительная динамика в виде эпителизации язвы.

Учитывая совокупность заболеваний, имеющих у пациента, эндокринологом по месту жительства заподозрен первичный гиперпаратиреоз. Рекомендовано определение уровня ПТГ, кальция, фосфора. По полученным результатам анализов – повышение уровня ПТГ до 11,3 пмоль/л (1,6–6,9) и ионизированного кальция до 1,64 ммоль/л (1–1,3), уровень фосфора в пределах референсных значений.

Пациент обратился в ФГБУ ЭНЦ. При проведении УЗИ околощитовидных желез выявлена аденома правой верхней околощитовидной железы размерами 3,0×1,8×1,4 см.

Учитывая комплекс клинико-лабораторных изменений, имеющих у пациента, рекомендована госпитализация в ФГБУ ЭНЦ для подготовки к оперативному лечению. При поступлении в ФГБУ ЭНЦ общее со-



Рис. 2. Макропрепарат – аденома околощитовидной железы.

стояние относительно удовлетворительное. Конституция гиперстеническая. Рост 173 см. Масса тела 120 кг. ИМТ 40,09 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, преимущественно по абдоминальному типу.

Клинико-лабораторные данные, полученные при обследовании пациента (повышение уровня ПТГ до 166 пг/мл, гиперкальциемия, гипофосфатемия, визуализация аденомы правой верхней околощитовидной железы при УЗИ и МСКТ), позволили подтвердить наличие ПГПТ. Также при УЗИ визуализировались узлы в правой доле щитовидной железы – по данным ТАБ выявлен коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб с регрессивными изменениями. В связи с выявляемыми изменениями, 21.11.12 выполнено оперативное лечение – удаление аденомы правой верхней околощитовидной железы, правосторонняя гемитиреоидэктомия. Интраоперационно отмечено снижение уровня ПТГ с 244 пг/мл до 14 пг/мл к 15 минуте после удаления аденомы околощитовидной железы. В послеоперационном периоде назначены активные метаболиты витамина D и препараты кальция.

Кроме того, при обследовании выявлено нарушение различных видов обмена веществ. Проведение ОГТТ, а также определение уровня гликированного гемоглобина позволили диагностировать у пациента сахарный диабет 2 типа. По данным биохимического анализа крови выявлена гиперлипидемия IIb (повышение уровня ЛПНП, триглицеридов), гиперурикемия.

Учитывая жалобы пациента на храп и дневную сонливость, а также избыточный вес, проведено сомнологическое обследование. При сборе анамнеза пациент затруднился уточнить, в течение какого срока он храпит, так как сам он не слышал собственного храпа. При этом, со слов соседей по палате, храп был не только громким, но и прерывистым. Подобные особенности ночного дыхания требуют исключения синдрома апноэ во сне. Данные анкетирования (шкала сонливости Эпворт – 12 баллов, берлинский опросник апноэ во сне – 5 баллов) усилили клиническую настороженность. Пациенту было проведено ночное кардиореспираторное обследование. Оно включало в себя регистрацию пульсоксиметрии, дыхательных усилий и назального потока воздуха в течение всего времени ночного сна. Анализ данных проведен в ручном режиме.

У пациента выявлены многократные повторяющиеся эпизоды нарушения дыхания во сне. В большинстве случаев это были гипопноэ, то есть затруднения дыхания длительностью не менее 10 секунд вкуче со снижением уровня насыщения крови кислородом на 4% и более того. Также у пациента были отмечены апноэ, то есть полные остановки дыхания. Учитывая общую клиническую картину и характер дыхательных усилий, было сделано заключение об обструктивном генезе нарушений дыхания. Индекс апноэ-гипопноэ,

DOI: 10.14341/OMET2014351-55

то есть среднее количество дыхательных нарушений, составил 16 в час сна. Суммарная длительность всех эпизодов нарушения дыхания составила 23 минуты за ночь. В соответствии с принятыми стандартами таким пациентам может быть показана терапия положительным давлением воздуха в дыхательных путях (СиПАП-терапия). Решение вопроса об инициации СиПАП-терапии было отложено до послеоперационного периода.

На основании проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования сформулирован диагноз: Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма. Состояние после удаления аденомы правой верхней околощитовидной железы от 21.11.2012. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит. Микрокиста правой почки. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Ожирение 3 степени. Синдром апноэ во сне. Гипертоническая болезнь, 2 ст., 3 ст., риск 4. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу от мая 2012г. Сахарный диабет 2 типа (впервые выявленный). Состояние после правосторонней гемитиреоидэктомии от 21.11.2012. Эутиреоз. Гиперурикемия. Варикозная болезнь. ХВН II ст. Гепатомегалия, жировой гепатоз. Гемангиома и кисты селезенки.

При повторной оценке состояния пациента отмечена положительная динамика лабораторных показателей (улучшение показателей гликемического профиля, снижение уровня триглицеридов), снижение массы тела на 5 кг, на фоне проводимой антигипертензивной терапии АД стабилизировалось на уровне 120–130/80 мм.рт.ст.

Проведено второе кардиореспираторное исследование, по результатам которого отмечено снижение индекса апноэ-гипопноэ до 6 в час, что обозначило переход апноэ во сне в легкую форму. Субъективно пациент отметил улучшение самочувствия в утреннее время.

Метаболические расстройства часты при ПГПТ, однако истинная роль ПТГ и/или кальция в формировании вышеописанных изменений не ясна [10].

ПГПТ является дополнительным фактором риска прогрессирования ожирения, сопровождающегося развитием инсулинорезистентности. В свою очередь, избыточная масса тела является дополнительным фактором риска возникновения сосудистых осложнений. Исследования показали, что повышенный уровень артериального давления встречается у 56–80% пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ [11–13]. По мнению некоторых авторов, к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений приводит кальцификация сердца и сосудов вследствие непосредственного влияния гиперкальциемии, однако убедительных данных в пользу этой теории пока не получено [14]. Гиперкальциемия часто сопровождается повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на повышенный риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с манифестной формой ПГПТ, после проведения паратиреоидэктомии риск возникновения инфаркта миокарда снижался [15].

Учитывая тот факт, что избыточный вес играет важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в ходе исследования проведенного на базе ФГБУ ЭНЦ оценена динамика веса и риск развития ожирения на фоне ПГПТ. По полученным данным, увеличение веса на фоне ПГПТ наблюдалось только в 9% случаев. Динамика веса в большей степени зависела от тяжести гиперпаратиреоза, нежели от уровня гиперкальциемии. На фоне мягкой формы ПГПТ увеличение веса наблюдалось в 15% случаев, а при манифестной форме – в 8% случаев. Отмечено, что относительный риск формирования ожирения на фоне мягкой формы заболевания в 1,4 раза превосходил таковой при манифестной форме. Вероятной причиной увеличения веса, по мнению автора, явилось снижение физической активности пациентов при сохраненном пищевом поведении, в следствие появления неспецифических жалоб, начальных нарушений опорно-двигательного аппарата, а также влияние гиперкальциемии на ЦНС, приводящего к стимуляции центра голода и возникновению депрессивных состояний, способствующих бесконтрольному увеличению потребления высококалорийной пищи [4].

Значимую роль в увеличении массы тела играет характерное для ПГПТ нарушение углеводного обмена, находящееся в прямой зависимости от тяжести гиперкальциемии. Относительный риск развития СД 2 типа при ПГПТ возрастает в 2,6 раза, в то время как частота нарушения гликемии натощак сопоставима с таковой в группе контроля [4]. Также развиваются проатерогенные нарушения липидного спектра крови. Их выраженность коррелирует с уровнем кальция, сохранностью фильтрационной функции почек и динамикой веса на фоне ПГПТ. Существуют доказательства, что повышение уровня внутриклеточного кальция в адипоцитах приводит к инсулинорезистентности и препятствует липолизу [16]. Также возможно влияние непосредственно ПТГ на дифференцировку адипоцитов [17]. Таким образом, вышесказанное подразумевает, что ПГПТ может способствовать увеличению объема жировой ткани [17]. В таком случае хирургическое лечение ПГПТ, после которого нормализуются обменные процессы в организме, связанные с болезнью, будет способствовать снижению массы тела. В то же время в ходе исследований продемонстрирована связь между концентрацией ПТГ и массой тела пациентов в отсутствие гиперкальциемии, при этом связь между уровнем 25(ОН)витD и массой тела оказалась обратно пропорциональной [17]. Как известно, дефицит витамина D способствует формированию вторичного гиперпаратиреоза [17].

Вместе с тем, в рамках метаболических нарушений у пациентов с ПГПТ могут отмечаться нарушения пуринового обмена. По некоторым данным, отмечено повышение относительного риска развития гиперурикемии на фоне ПГПТ в 1,5 раза, как на фоне ХПН, так и без таковой [4]. По-видимому, гиперурикемия является следствием сокращения канальцевой секреции и дисфункции постсекреторной реабсорбции в результате недостаточной перфузии капиллярной сети на фоне снижения СКФ в сочетании с пониженной экскрецией как кальция, так и урата.

В настоящее время активно изучается вопрос влияния паратиреоидэктомии на сопутствующие метаболические нарушения. Однако результаты этих исследований противоречивы. В ходе ряда исследований отмечено, что снижение уровня ПТГ после успешно выполненной паратиреоидэктомии приводило к снижению артериального давления, глюкозы крови натощак, уровня триглицеридов и холестерина (ХС) и сокращению распространенности метаболического синдрома (с 38% до 28%) [18]. В то же время анализ других исследований достоверных данных, указывающих на положительную динамику массы тела, показателей углеводного и липидного обмена, не выявил [19].

В этой связи представляется интересной гипотеза о синдроме апноэ во сне, как возможном конфаундере

в подобных исследованиях. Опыт показывает, что снижение количества дыхательных нарушений в ряде случаев ведет к улучшению метаболических показателей, в частности гликемии и уровня холестерина. У пациентов с апноэ во сне на фоне лечения зачастую возникает спонтанное, без диеты или физических нагрузок, снижение веса. Один из возможных механизмов такого снижения связан с нормализацией циркадианного паттерна секреции гормона роста, который нарушен у больных апноэ во сне.

Ключевым вопросом в настоящее время остается определение причинно-следственной связи между ПГПТ и метаболическими расстройствами. Однако на этот счет до сих пор не существует единого мнения.

## Литература

- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2(2):18-23. PMID: 12412773.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004 Apr;350(17):1746-1751. doi: 10.1056/NEJMcп032200.
- Garcia de la Torre, N. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocrine Related Cancer* 2003;10(2):309-322. doi: 10.1677/erc.0.0100309.
- Мокрышева Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): дис. – М, 2011. [Mokrysheva N.G. Pervichnyy giperparatireoz (Epidemiologiya, klinika, sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya) [Dissertation]. Moscow: Endocrinology Research Centre; 2011.]
- Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 2001;130(6):978-985. PMID: 11742326. doi: 10.1067/msy.2001.118377.
- Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, Mawer EB, France M, Hosker JP, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1994;40(1):47-53. PMID: 8306480. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02442.x.
- Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*;26(11):1136-1142. doi: 10.1007/BF03345264.
- Lundgren E, Ljunghall S, Åkerström G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998;124(6):980-986. PMID: 9854572. doi: 10.1016/S0039-6060(98)70038-8.
- Schiff H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence. *International Journal of Endocrinology* 2011;2011:1-6. doi: 10.1155/2011/974647.
- Curione M, Amato S, Bona S, Di , Petramala L, Cotesta D, Letizia C. Parathyroidectomy erases increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism. *International Journal of Cardiology* 2010;141(2):201-202. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.067.
- Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6):1042-1047. PMID: 19958931. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.024.
- Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2010;162(5):925-933. doi: 10.1530/EJE-09-1067.
- Rossi GP. Hyperparathyroidism, arterial hypertension and aortic stiffness: a possible bidirectional link between the adrenal cortex and the parathyroid glands that causes vascular damage. *Hypertens Res* 2010;34(3):286-288. PMID: 21160479. doi: 10.1038/hr.2010.251.
- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *European Heart Journal* 2004;25(20):1776-1787. PMID: 15474692. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010.
- Vestergaard P. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003;327(7414):530-534. doi: 10.1136/bmj.327.7414.530.
- McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*;61(5-6):535-542. PMID: 14592784.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(3):1525-1530. doi: 10.1210/jc.2004-1891.
- Luigi P, Chiara FM, Laura Z, Cristiano M, Giuseppina C, Luciano C, et al. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *International Journal of Endocrinology* 2012;2012:1-10. PMID: 22719761. doi: 10.1155/2012/408295.
- Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of Surgery on Cardiovascular Risk Factors in Mild Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94(7):2255-2261. doi: 10.1210/jc.2008-2742.

---

Швангирадзе Т.А.	аспирант ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: teona.endo@gmail.com
Бурчаков Д.И.	аспирант ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: eversmith.msk@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Ким И.В.	к.м.н., врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: ilyakim@yandex.ru
Кузнецов С.Н.	врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kuznetsov_enc@mail.ru
Солдатова Т.В.	к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Мокрышева Н.Г.	д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Пигарова Е.А.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com

---