

Клинический случай прогрессирования хронической болезни почек у пациента с первичным гиперпаратиреозом с последующей трансплантацией почки

Мирная С.С.*, Мокрышева Н.Г.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

В последнее время эндокринологи все реже встречаются со случаями тяжелого течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). ПГПТ в большинстве случаев выявляется на более ранней стадии, что связано с улучшением информированности врачей разных специальностей об этом заболевании.

Представлен клинический случай крайне тяжелого поражения почек у пациента с мочекаменной болезнью с ПГПТ с исходом в терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП), при котором прогрессирование ХБП продолжилось и после проведения хирургического лечения и привело к необходимости проведения заместительной почечной терапии и последующей трансплантации почки.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, ПТГ хроническая болезнь почек, трансплантация почки.

Chronic kidney disease progression in a patient with primary hyperparathyroidism

Mirnaya S.S.*, Mokrysheva N.G.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Nowadays cases of severe primary hyperparathyroidism (PHPT) are rare. Doctors of different specialties are informed better about PHPT “masks” and overall PHPT is diagnosed much earlier. We present a case report of a patient with nephrolithiasis and primary hyperparathyroidism with both bone and visceral complications, who showed deterioration of renal function up to chronic kidney disease stage 5 and was referred to renal transplantation.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, PTH, chronic kidney disease, renal transplantation.

*Автор для переписки/Correspondence author – svetlanamirnaya@yahoo.com

DOI: 10.14341/OMET20163

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, развитие которого связано с избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушением фосфорно-кальциевого обмена с развитием синдрома гиперкальциемии. Распространенность ПГПТ составляет 0,05–0,1%, при этом у женщин он встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин [1, 2].

В большинстве случаев причиной гиперпродукции ПТГ является солитарная аденома околощитовидной железы (80–89%), реже – множественные аденомы (2–3%), гиперплазия (2–6%) и рак околощитовидных желез (0,5–3%) [3].

Околощитовидные железы вырабатывают два гормона – ПТГ и кальцитонин, которые вместе с витамином D обеспечивают регуляцию кальциевого обмена. Секреция ПТГ находится в четкой зависимости от концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови по типу отрицательной обратной связи,

посредством кальций-чувствительного рецептора: повышение концентрации ионизированного кальция снижает секрецию ПТГ, снижение – повышает [4, 5]. Рецепторы к ПТГ обнаружены в большом количестве тканей, а наибольшая их плотность – в почках, костной ткани, желудочно-кишечном тракте.

По степени выраженности клинических проявлений ПГПТ подразделяется на манифестную и мягкую форму. Благодаря широкому распространению скринингового исследования кальция в рамках биохимического анализа крови в конце XX века стали чаще выявлять мягкую форму заболевания, имеющую стертую клиническую картину. Она не сопровождается классической высокой гиперкальциемией, тяжелым поражением костей, образованием камней в почках, поражением нейромышечного аппарата, развитием язвенной болезни [6, 7].

Одним из основных симптомов ПГПТ является поражение костей, встречающееся у 15% пациентов [8]. Патология почек обусловлена прямым влиянием ПТГ

и гиперкальциемии и проявляется от широко известного рецидивирующего нефролитиаза до снижения концентрационной и фильтрационной функции почек [9]. По зарубежным данным, нефролитиаз встречается у 15–20% больных ПГПТ, и риск образования конкрементов в мочевыводящих путях остается повышенным и после достижения ремиссии заболевания в результате хирургического лечения. Нефрокальциноз встречается значительно реже, однако прогноз при данных состояниях различен [10].

Снижение фильтрационной функции почек, как предполагается, связано с прямым действием ПТГ на почки, но нельзя исключить значение гиперкальциемии и гиперкальциурии на фоне более тяжелого течения заболевания, и сопровождается худшим прогнозом, высоким риском смерти. Однако точный механизм развития нарушения фильтрационной функции при ПГПТ не известен. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечается не у всех пациентов с ПГПТ, при этом прямой связи с наличием нефролитиаза или нарушением концентрационной функции почек не отмечено. По данным зарубежной литературы, снижение СКФ менее 60 мл/мин обнаруживается примерно у 17% пациентов с ПГПТ [11]. По данным ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, до 18% пациентов имеют уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Терминальная стадия ХБП выявлена у 8% пациентов [6].

В последнее время, в связи с расширением спектра диагностических и лечебных мероприятий, появилась возможность консервативного ведения пациентов с ПГПТ, однако наличие любого вида патологии почек должно оцениваться согласно Консенсусу, принятому на Четвертой международной конференции по ведению пациентов с асимптомным ПГПТ, организованной Национальным институтом здоровья США в 2014 г. [12]. По этим рекомендациям, при наличии нефролитиаза или снижении СКФ до 60 мл/мин/1,73 м² и ниже должно проводиться хирургическое лечение ПГПТ. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют с уверенностью заключить, что паратиреоидэктомия приводит к значимому улучшению фильтрационной функции почек или останавливает ее снижение [13].

Клинический случай

Представляем вниманию коллег клинический случай крайне тяжелого поражения почек у пациента с ПГПТ, при котором прогрессирование ХБП продолжилось и после проведения хирургического лечения и достижения ремиссии ПГПТ.

Пациент Л., 1950 г.р., в сентябре 2006 г. обратился в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России (ЭНЦ) с жалобами на выраженные боли в ногах, боли в спине, общую слабость, мышечную слабость, особенно в области нижних конечностей, повышение артериального давления (АД) до 170–180/100 мм рт.ст. Вышеизложенные жалобы появились в течение последнего года (с 2005 г.).

Из анамнеза – наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена. С 1987 г. – рецидивирую-

щая мочекаменная болезнь, частые почечные колики. С 1998 г. – артериальная гипертензия. При обращении к врачу по месту жительства был поставлен диагноз «остеохондроз», назначена физио- и мануальная терапия. Состояние прогрессивно ухудшалось. В июне 2006 г. при амбулаторном обследовании в ФГБУ ЭНЦ выявлен остеопороз, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) околощитовидных желез: образование левой нижней околощитовидной железы (2,7×2,3×1,2 см), повышение уровня ПТГ крови до 5447 пг/мл (норма 15–65), кальций общий крови 3,17 ммоль/л (норма 2,15–2,55), что свидетельствовало о ПГПТ, требующем срочного хирургического лечения. При обследовании выявлено выраженное снижение СКФ (13 мл/мин/1,73 м²), ХБП 5-й стадии, в связи с чем пациент был госпитализирован в отделение нефрологии ГКБ №52 для компенсации почечной патологии. Проводились антибактериальная, гипотензивная терапия (атенолол 25 мг утром), коррекция анемии (венофер, эритропоэтин).

После коррекции азотемии пациент госпитализирован в ФГБУ ЭНЦ для дообследования, подготовки и проведения хирургического лечения ПГПТ.

Объективно при поступлении: рост 170 см, вес 57,4 кг, ИМТ 19,8 кг/м². Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, суховаты. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление 160/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На момент госпитализации у пациента на фоне СКФ 15 мл/мин/1,73 м² сохранялась анемия легкой степени тяжести, выраженная гиперфибриногенемия, гиперкальциемия (кальций общий 2,9 ммоль/л). Гиперфосфатемия до 2,1 ммоль/л явилась следствием снижения фильтрационной функции почек, что нивелировало характерное для ПГПТ снижение уровня фосфора крови.

Наличие образования околощитовидной железы подтверждено при повторном УЗИ околощитовидных желез, уточнено, что оно располагалось книзу от нижних полюсов щитовидной железы, на передней поверхности трахеи, и имело размеры 3,4×1,2 см, характеризовалось четкими контурами и пониженной эхогенностью.

При обследовании выявлены следующие висцеральные осложнения ПГПТ: нефролитиаз (по данным УЗИ почек коралловидный камень правой почки на фоне ее сморщивания, мелкие конкременты в левой почке), диапедезное кровотечение слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта, булбит.

Костные нарушения характеризовались наличием гиперпаратиреоидной остеодистрофии с рентгенологическими признаками «ноздреватого» остеопороза, выраженной субпериостальной резорбцией в ногтевых фалангах I–II пальцев и в меньшей степени остальных пальцев. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) подтвержден выраженный остеопороз в поясничном отделе

Таблица 1

Дата	Прирост МПК на фоне приема препаратов кальция и активных метаболитов витамина D					
	L2-L4 T-score	Бедренная кость T-score	Лучевая кость T-score	Суммарный процент прироста МПК в L2-L4	Суммарный процент прироста МПК в бедренной кости	Суммарный процент прироста МПК в лучевой кости
2006 г.	-3,9	-4,3	-6,8			
2007 г.	-4,8	-3,1	-5,4	-15,9%	29,6%	42,1%
2008 г.	-3,3	-2,1	-3,7	25,8%	17,9%	33,7%

позвоночника (-3,9SD по T-критерию), проксимальном отделе бедренной кости (-4,3 SD по T-критерию) и с максимальной потерей минеральной плотности кости (МПК) до -6,8SD по T-критерию в дистальном отделе лучевой кости. Также у пациента выявлено обызвествление стенок сосудов в мягких тканях, что характерно в большей мере для нарушения фосфорно-кальциевого обмена в результате вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХБП.

В предоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия (ципрофлоксацин), коррекция анемии препаратами железа и эритропоэтина, терапия блокаторами протонной помпы.

21.09.06 года выполнено удаление аденомы правой нижней околощитовидной железы. При интраоперационном УЗИ дополнительных изменений околощитовидных желез не выявлено.

В послеоперационном периоде развились признаки тяжелой гипокальциемии (кальций общий снизился до 0,96 ммоль/л) с судорожным синдромом. Учитывая снижение СКФ до 12 мл/мин/1,73 м², для коррекции гипокальциемии проводилась заместительная терапия большими дозами препаратов кальция (до 5000 мг в сутки). Однако купировать судорожный синдром удалось только при добавлении к терапии активных метаболитов витамина D (до 3 мкг в сутки). При этом наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению СКФ (8 мл/мин/1,73 м²) и гиперкалиемии, в связи с чем пациенту было рекомендовано наблюдение у нефролога в ГКБ № 52.

При контрольном обследовании в ФГБУ ЭНЦ через 6 месяцев после хирургического лечения пациент отмечал улучшение общего состояния, уменьшение мышечной слабости и болей в костях, но по данным денситометрии выявлена отрицательная динамика в поясничном отделе позвоночника, снижение плотности кости до -4,8 SD по T-критерию. При этом в области лучевой кости и проксимальном отделе бедренной кости отмечалась выраженная положительная динамика (табл. 1).

Потребность в заместительной терапии послеоперационной гипокальциемии на фоне синдрома «голодных костей» сохранялась, предпринимались попытки применения различных схем коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена. С целью предотвращения прогрессивного снижения фильтрационной функции почек терапия активными метаболитами витамина D отменена и предпринята попытка компенсации нарушенного фосфорно-кальциевого обмена и патологии костной ткани только за счет потребления препаратов кальция. На фоне приема 2000 мг кальция в сутки клинических признаков гипокальциемии не наблюдалось (табл. 2).

Это позволило стабилизировать уровень СКФ на 10 мл/мин/1,73 м², однако сопровождалось выраженной гипофосфатемией и постепенным нарастанием вторичного гиперпаратиреоза (в пределах целевых значений для ХБП 5С). В связи с этим к терапии добавлены активные метаболиты витамина D, проведена коррекция артериальной гипертензии и дислипидемии, и в связи с выраженной уремической интоксикацией в сентябре 2007 г. начато лечение гемодиализом. Во время сеанса диализа 1.10.07 у пациента возник приступ болей в области сердца, одышка, кардиологом диагностирован острый инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, верхушки с формированием аневризмы верхушки. В связи с постоянно возникающими приступами стенокардии на сеансах гемодиализа с 31.10.07 больной переведен на перитонеальный диализ. 16.11.07 произошло острое нарушение мозгового кровообращения в корковых ветвях левой средней мозговой артерии по ишемическому типу. В остальном процедуры перитонеального диализа переносил хорошо.

Через 1 год после хирургического лечения ПГПТ, по данным денситометрии, подтверждена дальнейшая положительная динамика состояния костной ткани. Сохранялись гипокальциемия и признаки вторичного гиперпаратиреоза, признаки уремической интоксикации, анемия. Уровень ПТГ превысил целевые значения

Таблица 2

Дата	Прирост МПК на фоне приема препаратов кальция и активных метаболитов витамина D					
	Кальций общий, ммоль/л (2,15–2,55)	Ионизированный кальций, ммоль/л (1,03–1,29)	Фосфор, ммоль/л (0,87–1,45)	ПТГ, пг/мл (15–65)	Креатинин, мкмоль/л (62–106)	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
До операции	2,9	1,84	2,1	5447	361	15
1-е сутки после операции	1,89	1,02	-	-	431	12
5-е сутки после операции	1,18	0,74	-	-	651	8
7-е сутки после операции	0,96	0,64	1,64	156,1	568	9
3 недели после операции	2,11	1,3	0,73	25,7	532	10
1 месяц после операции	2,5	-	0,57	-	513	10
6 месяцев после операции	1,9	0,91	1,3	305,4	626	8
1 год после операции (на перитонеальном диализе)	1,43	0,71	2,34	561,8	700	7
2 года после операции	1,82	0,87	1,7	648,1	808	6
5 лет после трансплантации	2,2	-	1,1	65	105	66

(ПТГ 561,8 пг/мл (норма 150–300)), что сопровождается гиперплазией одной околощитовидной железы до 0,5×0,3×0,3 см по данным УЗИ. Для коррекции гипокальциемии (кальций общий 1,61 ммоль/л) пациенту рекомендован прием препаратов кальция (карбонат кальция по 1/2 чайной ложке 3 раза в день) и добавлена небольшая доза активных метаболитов витамина D по 0,25 мкг ежедневно (альфакальцидол) для коррекции уровня ПТГ.

В 2008 г. спустя 2 года после удаления опухоли околощитовидной железы у пациента сохранялись жалобы на слабость, скованность в суставах и боли в поясничном отделе позвоночника. Несмотря на регулярный прием вышеуказанной терапии при обследовании сохраняются гипокальциемия и гиперфосфатемия, ПТГ 648 пг/мл (норма 150–300). Доза карбоната кальция повышена до 1 чайной ложки 3 раза в день, доза активного метаболита витамина D (альфакальцидол) до 0,75 мкг 3 раза в неделю, под контролем уровня кальция и фосфора крови. На фоне проведения перитонеального диализа произошла нормализация общеклинических показателей крови.

Через 4 года после хирургического лечения ПГПТ, 06.06.2010 года, пациенту выполнена трансплантация трупной почки, что позволило восстановить почечную функцию и нормализовать показатели фосфорно-кальциевого обмена и уровень ПТГ (см. табл. 2). В настоящий момент установлен диагноз ХБП С2г, СКФ составляет 66 мл/мин/1,73 м², уровень креатинина крови 105 мкмоль/л. В терапии препаратами активного метаболита витамина D и кальция в настоящее время не нуждается. Весной 2015 г., через 9 лет после удаления опухоли околощитовидной железы и через 5 лет после трансплантации почки, наблюдаются нормокальциемия, нормофосфатемия, нормализация уровня ПТГ (уровень кальция общего 2,2 ммоль/л, фосфор 1,1 ммоль/л, ПТГ на верхней границе нормы 65 пг/мл).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует практически полное восстановление пациента после крайне тяжелого случая ПГПТ, благодаря многолетнему кропотливому труду врачей и пациента с привлечением современных возможностей.

Grube M. и соавт. [14] (Дания) в 2012 г. опубликовали описание похожего клинического случая. 64-летний мужчина был госпитализирован в связи с хронической почечной недостаточностью. По данным УЗИ и компьютерной томографии почек, выявлен выраженный двусторонний нефрокальциноз. При обследовании обнаружена аденома околощитовидной железы, гиперкальциемия, повышение ПТГ, снижение плотности костной ткани. После удаления аденомы околощитовидной железы уровень кальция в плазме нормализовался, но функция почек ухудшалась, в связи с чем пациент направлен на гемодиализ и трансплантацию почки [14].

Заключение

Данный клинический случай является одним из немногих примеров крайне тяжелого течения манифестной формы первичного гиперпаратиреоза. В наше время ПГПТ в большинстве случаев выявляется на более ранней стадии, что связано с улучшением информированности врачей разных специальностей, введением и широкой доступностью диагностических, лабораторных и инструментальных методик.

Дополнительная информация

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о вкладе каждого автора:

Мирная С.С. – сбор и обработка материала, написание текста.

Мокрышева Н.Г. – внесение изменений и проверка текста.

Литература

- Mihai R, Wass JAH, Sadler GP. Asymptomatic hyperparathyroidism ? need for multicentre studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;0(0):070725144954001-??? doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02970.x.
- Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., и др Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // Проблемы Эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №5 – С. 16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, Rostomian LG, Mirnaia SS, Pronin VS, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):16-20. (In Russ.)] doi:10.14341/probl201258516-20
- Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol*. 2010;65(4):278-287. doi: 10.1016/j.crad.2009.12.005.
- Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, et al. Primary Hyperparathyroidism and the Presence of Kidney Stones Are Associated with Different Haplotypes of the Calcium-Sensing Receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):277-283. doi: 10.1210/jc.2006-0857.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009;374(9684):145-158. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60507-9.
- Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): Дис. ... док. мед. наук. – Москва; 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz (epidemiologiya, klinika, sovremennyyeprintsipydiagnostikiilecheniya) [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
- Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT. The Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):333-334. doi: 10.1210/jc.2008-1757.
- Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, et al. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 1999;14(10):1700-1707. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1700.
- Borretta G, Gianotti L, Baffoni C, et al. Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. 2010:P2-241-P242-241. doi: 10.1210/endo-meetings.2010.PART2.P5.P2-241.
- Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002;325(7368):807-807. doi: 10.1136/bmj.325.7368.807.
- Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, et al. Kdigo Categories of Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Secretion in Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2015;21(6):629-633. doi: 10.4158/ep14537.or.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
- Hendrickson CD, Castro Pereira DJ, Comi RJ. Renal Impairment as a Surgical Indication in Primary Hyperparathyroidism: Do the Data Support This Recommendation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2646-2650. doi: 10.1210/jc.2014-1379.
- Grube M., Bech JN, Pedersen EB. Primary hyperparathyroidism as a cause of chronic renal failure. *Ugeskrift for Laeger*. 2012;174(8):502-503.

DOI: 10.14341/OMET20163:71-75

Информация об авторах [Authors Info]

Мирная Светлана Сергеевна, аспирант [**Elena S. Mirnaya**, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. eLibrary SPIN: 1968-7706
Email: svetlanamirnaya@yahoo.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н. [**Natal'ya G. Mokrysheva**, MD, ScD]. eLibrary SPIN: 5624-3875

Цитировать:

Мирная С.С., Мокрышева Н.Г. Клинический случай прогрессирования хронической болезни почек у пациента с первичным гиперпаратиреозом с последующей трансплантацией почки // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 71-75. doi: 10.14341/OMET2016371-75

To cite this article:

Mirnaya SS, Mokrysheva NG. Chronic kidney disease progression in a patient with primary hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2016;13(3):71-75. doi: 10.14341/OMET2016371-75
