

## Персистирующий тяжелый третичный гиперпаратиреоз после тотальной паратиреоидэктомии, резистентный к медикаментозному лечению

Е.М. МОХОВ\*, А.А. СУТЯГИН\*\*

Тверская государственная медицинская академия, Тверь, Российская Федерация\*

Тверская областная клиническая больница, Тверь, Российская Федерация\*\*

**Актуальность** Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ) является одним из тяжелых осложнений терминальной хронической болезни почек и заместительной почечной терапии. Несмотря на имеющиеся возможности хирургического и медикаментозного лечения, в ряде случаев ТГПТ имеет персистирующее течение, плохо поддающееся коррекции.

**Цель исследования** описание наблюдения персистирующего течения тяжелого третичного гиперпаратиреоза.

**Материалы и методы** Представлен пациент с третичным гиперпаратиреозом, находившийся на диализе с 2002 года.

**Результаты и их обсуждение** В 2008 году у пациента выявлены аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) и повышение уровня паратгормона (ПТГ) до 1580 пг/л. В сентябре 2009 года перенес паратиреоидэктомию (ПТЭ) с удалением двух аденом околощитовидных желез. В связи с ранним рецидивом гиперпаратиреоза проведен курс терапии цинакальцетом в течение 17 месяцев. В 2011 году при КТ обнаружены новые аденомы ОЩЖ, проведена повторная ПТЭ, однако в течение 3-х месяцев после вмешательства уровень ПТГ возрос с 950 до 1467 пг/л. Операции и проводимое в до- и послеоперационном периодах лечение не позволили скорректировать изменения в состоянии больного и показатели костного метаболизма.

**Выводы** Тяжелый персистирующий ТГПТ в ряде случаев нечувствителен как к инвазивным, так и к терапевтическим мероприятиям. Представленное наблюдение демонстрирует возможные трудности в своевременной диагностике ТГПТ и в выборе между консервативным и хирургическим подходом к лечению данной патологии.

**Ключевые слова** Третичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, консервативная терапия.

## Severe Persistent Tertiary HPT after Subtotal Parathyroidectomy, Resistant to Medical Treatment

Е.М. МОХОВ\*, А.А. СУТЯГИН\*\*

Tver State Medical Academy, Tver', Russian Federation\*

Tver Local Hospital, Tver', Russian Federation\*\*

**Relevance.** Tertiary hyperparathyroidism (THPT) is one of the serious complications of terminal chronic kidney disease and renal replacement therapy. Despite the opportunities of surgical and medical treatment in some cases THPT has persistent clinic and poor controlled correction.

**The purpose of the study** To describe the case of persistent serious tertiary hyperparathyroidism clinic.

**Materials and methods** The patient with serious tertiary hyperparathyroidism is described who gets extracorporeal dialysis from 2002.

**Results and their discussion** In 2008 parathyroid adenoma and high level of parathyroid hormone (PTH) - 1580 pg/l revealed. In September 2009 he underwent parathyroidectomy (PTE) with removal of two parathyroid adenomas. Because of early hyperparathyroidism recurrence he got Cinacalcet therapy course for 17 months. In 2011 CT-scan revealed new adenomas. We had to repeat PTE but within 3 months after operation PTH level increased from 950 to 1467pg/l. Operations and pre- and postoperative treatment did not allowed to correct the indexes of bone metabolism.

**Conclusion** Severe persistent THPT in some cases is refractory to both invasive and therapeutic treatments. The case demonstrates the potential difficulties in modern diagnosis and choice between conservative and surgical treatment of this pathology.

**Key words** Tertiary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, conservative treatment.

Появление аденом околощитовидных желез (ОЩЖ), или третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ), является одним из часто встречающихся осложнений уремии. Развитие ТГПТ связано с нарушением выведения фосфата из организма и абсолютным дефицитом кальцитриола, что приводит к сверхстимуляции ОЩЖ и появлению их узловых гиперплазии в течение первых 5 лет заместительной почечной терапии.

Несмотря на имеющиеся методики неинвазивной коррекции уровня паратгормона (ПТГ), хирургическое лечение по-прежнему необходимо, в первую очередь,

больным с аденоматозными изменениями в ОЩЖ [1]. Доказана прямая зависимость между высоким уровнем ПТГ и риском смерти, главным образом, из-за сосудистой и кардиальной (клапанной) кальцификации (level I evidence grade A recommendation) [4]. Смертность от сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов составляет до 50% от всех причин смерти, что значительно выше, чем в общей популяции.

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) показана при тяжелом гиперпаратиреозе, проявляющемся гиперкальциемией и гиперфосфатемией, прогрессирующей

остеодистрофией, тяжелым зудом, экстраскелетной кальцификацией или кальцифилакцией с нарастанием уровня щелочной фосфатазы. Установлено снижение относительного риска смерти в отдаленном периоде на 10–15% по сравнению с больными без ПТЭ, уменьшение риска развития кардиоваскулярных осложнений [3].

Учитывая немногочисленность наблюдений резистентного к хирургическому и медикаментозному лечению ТГПТ, приводим следующий клинический случай.

Пациент Б., 1976 года рождения, на гемодиализе с декабря 2002 г. по поводу терминальной хронической почечной недостаточности в результате сочетанной травмы (дорожно-транспортное происшествие в декабре 2002 г.): перелома остистых отростков поясничных и шейных позвонков, перелома вертлужной впадины, закрытой черепно-мозговой травмы, осложненных двусторонней окклюзией почечных артерий. Повышение уровня паратиреоидного гормона (до 1580 пг/мл) впервые зафиксировано в 2008 году. Несколько позже начал замечать появление кожного зуда, боли в коленных суставах. Получал постоянную терапию альфакальциолом 0,25 мкг и карбонатом кальция 3,0 ежедневно.

20.09.2009 г. больной госпитализирован для детального обследования и возможного хирургического лечения гиперпаратиреоза.

Общее состояние удовлетворительное. Костно-суставной аппарат без видимых изменений. Грудная клетка обычной формы, равномерно участвует в акте дыхания всеми отделами. ЧДД – 16 в минуту. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 78 уд/мин, ритмичный. АД 130/80 мм рт. ст. Живот не увеличен в размерах, при пальпации мягкий, безболезненный. Границы печени в пределах нормы. Стул регулярный. Область почек не изменена. В связи с основным заболеванием мочеиспускание практически отсутствует. Сухой вес 57 кг. Щитовидная железа при пальпации плотноватой консистенции, подвижная, безболезненная. Симптомов нарушения ее функции нет.

Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови без патологии. Кальций крови 2,35 моль/л (норма от 2,2 до 2,6 ммоль/л), фосфор 1,65 ммоль/л (норма от 0,81 до 1,62 ммоль/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 8,5 мккат/л (норма от 0,5 до 2,0 мккат/л), ПТГ 1820 пг/мл (норма от 8 до 74 пг/мл).

УЗИ ОЩЖ. Эхографические признаки гиперплазии двух верхних ОЩЖ, размер правой нижней 7x7 мм, левой нижней – 12x8 мм. Общий объем ОЩЖ 0,67 мл (при норме до 0,012 мл).

На рентгенограммах костей таза, коленных суставов определяется умеренно выраженный остеопороз с наличием субпериостальной резорбции. В мягких тканях множественные сосудистые и «облаковидные»

обызвествления. Описанные изменения соответствуют гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Консультация кардиолога. Малые аномалии развития сердца: пролапс митрального клапана 1 степени, сеть Киари, аневризма межжелудочковой перегородки, клапанно-неполноценное открытое овальное окно. Пароксизмальная форма трепетания предсердий. Симптоматическая артериальная гипертензия 3 степени, медикаментозно скорректированная до нормотонии.

Появление субъективных симптомов гиперфункции ОЩЖ, развитие признаков остеодистрофии на фоне выраженной гиперплазии ОЩЖ, неэффективность терапии метаболитами витамина Д и фосфатбиндерами в течение года послужили показанием к хирургическому лечению – паратиреоидной аденомэктомии [1,5,6].

29.09.09 г. пациенту выполнена операция – паратиреоидэктомия. Удалены два опухолевидных образования размерами 7x7 мм и 12x8 мм в области расположения нижних ОЩЖ. Увеличения верхних ОЩЖ при интраоперационной ревизии выявлено не было. При гистологическом исследовании получены данные за светлоклеточную гиперплазию ОЩЖ, аденому левой нижней ОЩЖ, что указывало на переход вторичного гиперпаратиреоза в третичный [1].

В послеоперационном периоде наблюдался парез левого возвратного гортанного нерва, проявившийся осиплостью голоса, подтвержденный осмотром отоларинголога. Сразу после операции исчезли боли в костях. Уменьшилась мышечная слабость. Уровень щелочной фосфатазы снизился до 3,7 мккат/л. Отмечался преходящий судорожный синдром (транзиторная гипокальциемия до 1,2 ммоль/л).

Выполненное через месяц контрольное обследование выявило повышение содержания паратгормона до 2328 пг/мл, щелочной фосфатазы – до 6,49 мккат/л.

Больному проводилось лечение, состоявшее в коррекции уровня кальция крови (раствор глюконата кальция 10% 100 мл + 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно; альфакальцидол (Альфа Дз Тева) по 2 мкг ежедневно; карбонат кальция по 2,0 г 3 раза в день во время еды), консервативной терапии ТГПТ препаратом Мимпара (цинакальцетом), начиная с дозы 30 мг/сутки с повышением ее через месяц до 60 мг/сутки [2,5].

Динамика ряда лабораторных показателей крови больного (кальция (Са), фосфора (Р), паратгормона (ПТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2010 году) представлена в таблице 1.

В январе 2011 г. (через 15 месяцев после операции) пациент был госпитализирован для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

По данным денситометрии, выявлен остеопороз с потерей минеральной плотности кости до 3,6 по Z критерию. На основании УЗИ и спиральной КТ установлено увеличение двух верхних паратиреоидных желез.

Динамика лабораторных показателей у больного в течение 2010 года

Показатель	Январь	Февраль	Март	Июль	Август	Октябрь	Декабрь
Са (моль/л)	2,64	2,3	2,5	2,45	2,78	2,3	2,2
P (ммоль/л)	1,5	1,4	1,9	3	3,22	1,2	2,5
ПТГ (пг/мл)	1960		1880		1385		1935
ЩФ (мккат/л)	6,5	6,98	4,96	3,95	4,8	8,4	6,5

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у больного в первом квартале 2011 года

Показатель	Январь	Февраль	Март
Са (моль/л)	2,48	2,43	2,5
P (ммоль/л)	2,92	2,3	1,3
ПТГ (пг/мл)	950	1064	1467
ЩФ (мккат/л)	0,83	2,44	5,67

21.01.2011 г. проведено повторное оперативное вмешательство – удаление двух верхних ОЩЖ размерами 18x10 и 15x8 мм. Патогистологическое заключение: диффузная гиперплазия паращитовидных желез.

Уровень ПТГ через 30 минут после операции составил 935 пг/мл.

В послеоперационном периоде продолжены лечение цинакальцетом (Мимпара) в дозировке 60 мг/сутки и прием карбоната кальция 2,0 2 раза в сутки. Оценка лабораторных показателей больного в динамике в первом квартале 2011 г. представлена в таблице 2.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о нарастании показателей паратгормона и щелочной фосфатазы, несмотря на проведение комбинированной терапии.

При УЗИ и КТ источников повышения уровня ПТГ не обнаружено.

Пациент умер через 6 месяцев после последней госпитализации. Смерть наступила внезапно. По данным патолого-анатомического исследования, причи-

ной ее явилась массивная тромбоэмболия легочной артерии, по-видимому, связанная с врожденной аномалией развития сердца.

Представленный клинический случай демонстрирует трудности ведения ярко выраженного ТГПТ, малочувствительного к проводимым оперативным вмешательствам и медикаментозному лечению. Гистологическое заключение, указывающее на узловую гиперплазию ПЩЖ, подтверждает третичный гиперпаратиреоз с присущей ему резистентностью к лечению активными метаболитами витамина Д. В соответствии с современными представлениями, препаратом выбора для лечения тяжелого ТГПТ является цинакальцет [2], однако терапия этим препаратом в течение 17 месяцев не привела к снижению ПТГ до референтных (100–200 пг/мл) значений. Развитие рецидивов ТГПТ в короткий срок после операции (менее 6 месяцев), указывает на персистирующий характер заболевания и может быть следствием наличия атипичных локализаций паратиреоидной ткани (по данным литературы, встречается до 13% аномально расположенных ОЩЖ). Стойкое повышение уровня ПТГ и нарушение костного метаболизма у данной группы пациентов существенно влияют на качество их жизни и усиливают риск кардиоваскулярных осложнений [1,2]. Выявление заболевания на стадии аденоматозного перерождения паратиреоидной ткани указывает на несвоевременность диагностики и снижает вероятность благоприятного исхода оперативного вмешательства.

Список литературы

1. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина Д. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 2: 116–124.
2. Cunningham J., Chertow G., Goodman W. et al. The effect of cinacalcet HCl on parathyroidectomy, fracture, hospitalisation, and mortality in dialysis subjects with secondary hyperparathyroidism (HPT). *41st ERA-EDTA Congress*; 15–18 May 2004; 17
3. Kestenbaum B., Seliger S.L., Gillen D.L. et al. Parathyroidectomy rates among united states dialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 65 : 282–288
4. McCulaugh P. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: Are we on target with this risk factor? *Kidney Int.* 2004; 66 : 116–119.
5. Tominaga Y., Matsuoka S., Nobuaki U. Surgical and Medical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients on Continuous Dialysis. *World J Surg.* 2009; 33 : 2335–2342.

References

1. Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Treatment with an active vitamin D metabolites. *Nephrology and dialysis*, 2004; T. 6: 2: 116–124. – (In Russian).
2. Cunningham J, Chertow G, Goodman W et al. The effect of cinacalcet HCl on parathyroidectomy, fracture, hospitalisation, and mortality in dialysis subjects with secondary hyperparathyroidism (HPT). *41st ERA-EDTA Congress*, 2004, 17 p.
3. Kestenbaum B., Seliger S.L., Gillen D.L. et al. Parathyroidectomy rates among united states dialysis patients. *Kidney Int.*, 2004; 65: 282–288
4. McCulaugh P. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: Are we on target with this risk factor? *Kidney Int.*, 2004; 66: 116–119.
5. Tominaga Y., Matsuoka S., Nobuaki U. Surgical and Medical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients on Continuous Dialysis. *World J. Surg.*, 2009; 33: 2335–2342.

Поступила 11.02.2013 г.

Recieved 11.02.2013

**Сведения об авторах**

1. Мохов Евгений Михайлович – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Тверской государственной медицинской академии; e-mail: koch2006@mail.ru
2. Сутягин Андрей Андреевич – врач-хирург отделения гемодиализа Тверской областной клинической больницы; e-mail: sutyagintver@gmail.com

**Information about the Authors**

1. Mokhov E. – MD, prof., chief of general surgery department of Tver State Medical Academy; e-mail: koch2006@mail.ru
2. Sutiagin A. – surgeon department of renal replacement therapy in Tver Local Hospital; e-mail: sutyagintver@gmail.com