

УДК 616.447-008.61-021.5-079.4

DOI: 10.17816/pmj381161-167

ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

*С.Г. Шулькина, Д.О. Сирин, Е.Н. Смирнова, В.Г. Желобов,
Н.Ю. Коломеец, Е.А. Лоран, А.Н. Перевошиков, В.С. Корягин*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PROBLEMS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

*S.G. Shulkina, D.O. Sirin, E.N. Smirnova, V.G. Zhelobov,
N.Yu. Kolomeets, E.A. Loran, A.N. Perevoschikov, V.S. Koryagin*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлен разбор клинического случая пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне поликистоза почек и дефицита витамина D. Гиперпаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией паратиреоидного гормона в главных клетках околощитовидных желез. В зависимости от причины возникновения этого заболевания выделяют первичный, вторичный (ВППТ) и третичный гиперпаратиреоз. Наиболее частыми причиной ВППТ являются недостаточность витамина D и хроническая болезнь почек (ХБП). Витамин D переходит в активную форму

© Шулькина С.Г., Сирин Д.О., Смирнова Е.Н., Желобов В.Г., Коломеец Н.Ю., Лоран Е.А., Перевошиков А.Н., Корягин В.С., 2021

тел. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Шулькина С.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии; Желобов В.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии; Коломеец Н.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Лоран Е.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии; Сирин Д.О. – студент; Перевошиков А.Н. – студент; Корягин В.С. – студент].

© Shulkina S.G., Sirin D. O., Smirnova E.N., Zhelobov V.G., Kolomeets N.Yu., Loran E.A., Perevoschikov A.N., Koryagin V.S., 2021

tel. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Shulkina S.G. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Zhelobov V.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Polyclinic Therapy; Kolomeets N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propedeutics of Children's Diseases; Loran E.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Sirin D.O. – student; Perevoschikov A.N. – student; Koryagin V.S. – student].

путем гидроксирования в почечных канальцах. Аномалии развития, хронические заболевания почек приводят к атрофии клеток канальцевого эпителия, что вызывает нарушение метаболизма витамина D и развитию ВГПТ, что в свою очередь сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена и синдромом костно-мышечных нарушений. Данный клинический случай отражает сложность дифференциальной диагностики заболевания и тактики ведения пациентки.

Ключевые слова. Клинический случай, вторичный гиперпаратиреоз, витамин D, поликистоз почек.

Hyperparathyroidism is an endocrine disease characterized by excessive production of parathyroid hormone in the main cells of the parathyroid glands. Depending on the cause of this disease, there are primary, secondary (SHPT) and tertiary hyperparathyroidism. The most common causes of SHPT are vitamin D deficiency and chronic kidney disease (CKD). Vitamin D is converted to its active form by hydroxylation in the renal tubules. Developmental abnormalities and chronic kidney diseases lead to atrophy of the tubular epithelial cells that causes a violation of vitamin D metabolism and the development of SHPT, which in turn are accompanied by a violation of calcium-phosphorus metabolism and a syndrome of musculoskeletal disorders. This article presents an analysis of a clinical case of a patient diagnosed secondary hyperparathyroidism against the background of vitamin D deficiency combined with polycystic kidney disease. This clinical case reflects the complexity of the differential diagnosis of the disease and the tactics of patient's management.

Keywords. Clinical case, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, polycystic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз – клинический синдром, возникающий либо вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ), либо вторично, на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена [1]. Наиболее частыми причинами вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) являются: хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Дефицит витамина D, по данным российских клинических рекомендаций, определяется как концентрация 25(OH) витамина D менее 20 нг/мл (5 нмоль/л), недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50–75 нмоль/л), адекватные уровни – 30–100 нг/мл (75–150 нмоль/л) [4]. Патогенез ВГПТ – сложный и многофакторный процесс. Синтез 1,25(OH)₂D из основного циркулирующего метаболита 25-гидроксивитамина D 25(OH)D₃ катализи-

руется в почках 1 α -гидроксилазой (фермент цитохрома P450, который у человека кодируется геном CYP27B1). Образующаяся активная форма 1,25(OH)₂D, называемая также D-гормоном, или кальцитриолом, способна модулировать множество биологических функций, связываясь с рецептором витамина D и образуя комплекс VDR. VDR, функционируя как облигатный гетеродимер, в комплексе с ретиноидным рецептором X (RXR) взаимодействует с консенсусной областью ДНК, известной как элемент ответа на витамин D (VDRE). Проявляя промоторную специфичность, комплекс VDR/RXR модулирует транскрипцию определенных генов и оказывает селективное действие на различные гены-мишени. Выработка почечной 1 α -гидроксилазы регулируется тремя гормонами: паратиреоидным, который стимулирует ее, фактором роста фибробластов 23 (FGF23) и самим 1,25(OH)₂D, которые обладают ингибирующим действием. Прогрессирующая потеря массы действующих нефронов вследствие ХБП приводит к снижению способности поч-

ки экскретировать фосфаты и, как следствие, к развитию гиперфосфатемии. В ответ на это происходит увеличение FGF23, синтезируемого остеоцитами и остеобластами, что в свою очередь снижает реабсорбцию фосфатов посредством воздействия на натрийзависимый фосфат ко-транспортёр NaPi2a b NaPi2c в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, ингибирует экспрессию 1 α -гидроксилазы и индуцирует экспрессию 24-гидроксилазы, ответственной за деградацию 1,25(OH)₂D и превращение его в метаболит с меньшей биологической активностью [1, 3].

Цель исследования – разбор клинического случая пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D и поликистоза почек. Данный клинический случай отражает проблемы дифференциальной диагностики заболевания и тактики ведения пациентки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Осенью 2018 г. больная С., 57 лет, была госпитализирована в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть № 1». Она обратилась с жалобами на мышечную слабость, наиболее выраженную в проксимальных группах мышц, трудности при ходьбе, удержании равновесия в стационарной позе, склонность к падениям, болезненные спазмы в бедренных мышцах, общую слабость, сухость во рту. Из анамнеза известно, что с 2016 г. отмечала изолированную скованность в мышцах, «неловкость» в ногах, с весны 2017 г. скованность в мышцах усилилась, что привело к ограничению движения – поднималась со стула при помощи рук. При магнитно-резонансном исследовании шейного грудного и поясничного отдела позво-

ночника были выявлены дегенеративные изменения. Неоднократно получала курсы противовоспалительной терапии в неврологическом отделении с диагнозом дорсопатии поясничного отдела позвоночника без длительного эффекта. К лету 2018 г. пациентка не смогла передвигаться самостоятельно. Обследована в отделении ревматологии с подозрением на ревматическую полимиалгию, полимиозит, идиопатическую генерализованную торсионную дистонию. Диагноз полимиозита отвергнут по результату биопсии кожно-мышечного лоскута (04.08.2018). При очередной госпитализации обращало на себя внимание повышение уровня креатинина до 98,5 мкмоль/л (30–90 мкмоль/л) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 55 мл/мин/1,73 м² по СКД EPI), глюкозы – 6,2–7,2 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 360 Е/л (37–150 Е/л), снижение общего кальция до 0,99–1,74 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л), в утренних порциях мочи и в пробе Зимницкого постоянно фиксировали низкую относительную плотность мочи 1010–1011 г/л (1015–1024 г/л). При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости выявлено: стеноз левой почечной артерии. Стриктура нижней трети левого мочеточника. Гидронефроз слева 3-й стадии. Киста паренхимы правой почки. Каликопиелюэктазия справа. Консультирована психиатром: конверсионное расстройство (рекомендован прием amitriптилина). Проведен консилиум, в заключении которого поставлен диагноз: редкая форма полимиозита с направлением на консультацию в НИИ ревматологии. Рекомендовано лечение: прегабалин, amitриптилин, сульперид длительно.

В сентябре 2018 г. пациентка консультирована эндокринологом, уровень витами-

на D в крови составил менее 2 нг/мл, уровень паратгормона 228 пг/мл (9,5 до 75 пг/мл). С предварительным диагнозом гиперпаратиреоза пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение с вышеописанными жалобами. При осмотре обращает на себя внимание вынужденное положение пациентки – она находится в инвалидном кресле, не может самостоятельно передвигаться. Рост 164 см, вес 75 кг, индекс массы тела = 27,9 кг/м². Кожные покровы сухие, чистые, отёков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышцы при пальпации безболезненные, сила значительно снижена. Щитовидная железа не увеличена, узловых образований не пальпируются. Артериальное давление – 140/80 мм рт. ст., пульс ритмичный, симметричный – 75 в мин. Граница сердца в пределах нормы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

При лабораторном обследовании также выявлено: повышение уровня ЩФ до 645 Е/л, снижение фосфора – 0,7 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), общий кальций – 2,0 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л), ионизированный кальций – 1,0–1,1 ммоль/л (1,15–1,32 ммоль/л), повышение глюкозы натощак – 7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 6,8 %, повышение уровня креатинина – 90 мкмоль/л (СКФ 58 мл/мин/ 1,73 м² по СКД EPI), паратгормона – до 278 пг/мл. В суточной моче выявлено снижение экскреции кальция – 2,2 мг/сут (2,5–7,5 мг/сут) и фосфора – 9,3 мг/сут (12,9–42,0 мг/сут), отношение «альбумин / креатинин» в суточной моче составило 32 мг/г. Проведена проба Реберга – Тареева: СКФ – 55 мл/мин, КР – 96 %. При инструментальном обследовании щитовидной и паращитовидных желез патологии не

выявлено. Пациентка консультирована урологом, поставлен диагноз: терминальный гидронефроз слева. Рекомендована нефрэктомия в плановом порядке.

На основании проведенного обследования пациентке был поставлен основной диагноз: вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный недостаточностью витамина D. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c 6,5 %. Осложнения: диффузный остеопороз; стриктура мочеточника слева; терминальный гидронефроз слева. ХБП С3А (СКФ 55 мл/мин), А2. Сопутствующие заболевания: тубулярный нефрит с нарушением обмена кальция и витамина D. Пациентке рекомендован прием: холекальциферол 5 тыс. МЕ в сутки, альфакальцидол 1 мг два раза в день, препараты кальция в суточной дозировке 2000 мг/сут. Определение уровня витамина D, паратгормона, ионизированного кальция, фосфора, гликемии и креатинина в динамике через 3 месяца.

Эффективность назначенной терапии была предопределена правильно поставленным диагнозом и высоким уровнем комплаентности пациентки. Через 3 месяца больная отмечает значительное повышение качества жизни, улучшение общего эмоционального фона. Появилась возможность самостоятельно подниматься по лестнице, удерживать равновесие в стационарной позе и при ходьбе, уменьшилась общая слабость, скованность и болезненность в мышцах, перестала беспокоить сухость во рту. При лабораторном исследовании наблюдалось снижение ЩФ до 400 Е/л, повышение уровня общего кальция до 2,3 ммоль/л, ионизированного кальция до 1,3 ммоль/л, витамина D до 15 нг/мл, снижение паратгормона до 200 пг/мл, гликемия натощак 5,8–6,0 ммоль/л, HbA1c – 6,1 %, креатинин

85 мкмоль/л (СКФ = 66 мл/мин/1,73 м²). Рекомендовано продолжить терапию в полном объёме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз в классическом варианте заболевания характеризуется синдромом костно-мышечных нарушений, гиперкальциемией, также описаны формы с нормальным содержанием кальция, при этом ЩФ, как маркёр костной резорбции, остается на высоком уровне. Нормокальциемический гиперпаратиреоз, как правило, развивается вторично, как результат дефицита витамина D или прогрессирования ХБП [5, 9]. Сложности дифференциальной диагностики ВГПТ в данном клиническом случае были обусловлены игнорированием врачами сочетания синдрома костно-мышечных нарушений с гипокальциемией, гипофосфатемией в сочетании с увеличенным уровнем ЩФ на фоне выраженной патологии почки: терминальной стадии гидронефроза со снижением функции до стадии ХБП 3а. Гидронефротическая трансформация почек у взрослых встречается достаточно редко, в 1 % случаев в возрасте 20–40 лет, у женщин в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [7]. Известно, что снижение уровня 1,25(OH)₂D при ВГПТ почечного генеза обусловлено прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования кальцитриола) и дополнительной супрессией 1 α -гидроксилазы ацидозом [3, 8]. Обращает на себя внимание, что клинически ВГПТ дебютирует уже на 3-й стадии ХБП [8]. В представленном клиническом случае мы наблюдаем терминальный гидронефроз левой почки (3б), в правой почке у пациентки также присутствует кистозная трансформация.

Необратимые изменения паренхимы почек в этой стадии заболевания привели к снижению ее функции СКФ (55–58 мл/мин/1,73 м²) и, очевидно, к нарушению метаболизма витамина D. Дефицит витамина в плазме крови пациентки, таким образом, обусловлен сочетанием недостаточности поступления извне и нарушением его метаболизма в почке. Известно, что тяжелый дефицит витамина D сопровождается яркими проявлениями симптомов миопатии [4], снижением уровня кальция и фосфора в крови и суточной моче [3, 8]. Данные клинико-лабораторные изменения, преобладающие у пациентки, не были адекватно и своевременно оценены, что привело к неверному алгоритму врачебного поиска. Дифференциальный диагноз ВГПТ со снижением экскреции кальция в моче необходимо проводить с семейной формой канальцевой нефропатии, характеризующейся генетически детерминированным нарушением функционирования кальцийчувствительного рецептора. Обращаем внимание специалистов, что при данной патологии уровень кальция в крови всегда остается повышенным, и клинически данная патология себя не проявляет [8, 9]. Отсутствие изменений парацитовидных желез на фоне повышенным уровнем паратормона и сниженного уровня витамина D в плазме крови подтверждает диагноз ВГПТ. Положительная динамика на комбинированной терапии витамина D с активной формой витамина D также свидетельствуют в пользу ВГПТ.

ВЫВОДЫ

1. На примере данного клинического случая представлены сложности в диагностике гипокальциемического варианта гиперпара-

тиреоза, возникшего на фоне аномалии развития почек в сочетании с ХБП и алиментарной недостаточностью витамина D.

2. Представленный пример демонстрирует недостаточное внимание врачей к клинико-лабораторным особенностям течения тяжелого дефицита витамина D.

3. Учитывая возникающие сложности в ранней диагностике гиперпаратиреоза, его гипо- и нормокальциемических вариантов, следует особое внимание уделять рутинному определению уровня витамина D.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Bilezikian J.P., Cusano N.E., Khan A.A. et al.* Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033.

2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза. Ожирение и метаболизм 2017; 14 (3): 48–53.

3. *Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E.* Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391 (10116): 168–178.

4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии 2016; 62 (4): 60–84.

5. Лаевская М.Ю. Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. Клинический случай. Российский медицинский журнал 2019; 1: 44–48

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С.,

Пигарова Е.А., Еремкина А.К., Егшатын Л.В., Мамедова Е.О., Крутинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии 2016; 62(6): 40–77.

7. Гидронефроз у взрослых: клинические рекомендации. М. 2016.

8. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Остеопороз и остеопатии 2017; 20 (2): 63–68.

9. Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Тутова Ю.А., Ефименко Т.И. дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза. Клиницист 2015; 9 (4): 47–52.

REFERENCES

1. *Bilezikian J.P., Cusano N.E., Khan A.A. et al.* Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033.

2. *Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Kovaleva E.V.* Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Ozbhirenie i metabolismm* 2017; 14 (3): 48–53 (in Russian).

3. *Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE.* Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391 (10116): 168–178.

4. *Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I.* Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy jendokrinologii* 2016; 62 (4): 60–84 (in Russian).

5. *Laevskaya M.Yu.* Correction of vitamin D level in patients with end-stage chronic kidney

disease who are on dialysis. Clinical case. *Rossijskij medicinskij zhurnal* 2019; 1: 44–48 (in Russian)

6. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Rozbinskaya L.Y., Kusnezov N.S., Pigarova E.A., Eremkina A.K., Egshatyan L.V., Mamedova E.O., Krupinova J.A. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy jendokrinologii* 2016; 62 (6): 40–77 (in Russian).

7. Hydronephrosis in adults: clinical recommendations. Moscow 2016 (in Russian)

8. Egshatyan L.V., Mokrisheva N.G., Rozbinskaya L.Y. Secondary and tertiary hy-

perparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporoz i osteopatii* 2017; 20 (2): 63–68 (in Russian).

9. Kravchun N.A., Chernyavskaya I.V., Titova Yu.A., Efimenko T.I. Differential diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism. *Klinicist* 2015; 9 (4): 47–52 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 28.11.2020