

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ, ОСЛОЖНЕННЫЙ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПОД МАСКОЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Новикова А. В.^{1,2}, Сергийко С. В.^{1,2}, Буторин А. С.², Тюльганова В. Л.³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», 454092, ул. Воровского, д. 16, корп. 3, Челябинск, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», 454092, ул. Воровского, д. 70, Челябинск, Россия

Для корреспонденции: Новикова Анастасия Владимировна, Южно-Уральский государственный медицинский университет; Городская клиническая больница № 1, e-mail: 007loool@gmail.com

For correspondence: Anastasiya V. Novikova, surgeon, South-Ural State Medical University; Chelyabinsk city clinical hospital №1, e-mail: 007loool@gmail.com

Information about authors:

Novikova A. V., <https://orcid.org/0009-0007-9216-8650>

Sergiyko S. V., <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

РЕЗЮМЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ) и сопровождающееся нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Несмотря на то, что ПГПТ в большинстве случаев протекает с умеренной гиперкальциемией и классическими проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата и мочевыделительной системы, гиперкальциемический криз может сопровождаться симптомами различных неотложных состояний, включая острый панкреатит. Механизм повреждения поджелудочной железы при первичном гиперпаратиреозе на сегодняшний день остается спорным. Нами представлен случай ПГПТ у пациентки 33 лет, вызванного аденомой околощитовидной железы. Данное заболевание манифестировало под маской острого панкреатита и сопровождалось жизнеугрожающей гиперкальциемией. Причина тяжелого состояния пациентки была установлена в ходе длительного диагностического поиска, а ввиду развившейся жизнеугрожающей гиперкальциемии и нарастающей полиорганной недостаточности, ей требовалась медикаментозная подготовка перед предстоящей паратиреоидэктомией. Для купирования гиперкальциемии применена комплексная консервативная терапия, включающая цинакальцет и деносумаб. Такой подход позволил нормализовать уровень кальция и стабилизировать состояние пациентки. После паратиреоидэктомии лабораторные показатели уровня кальция сыворотки крови снизились, а клинико-лабораторные проявления острого панкреатита устранились, что подтвердило этиологическую роль первичного гиперпаратиреоза в развитии острого панкреатита. В послеоперационном периоде пациентке требовалась длительная реабилитация, так как на фоне метаболических нарушений и продолжительного нахождения в отделении реанимации ее состояние осложнилось эмпиемой плевры и энцефалопатией. Данный случай подчеркивает важность диагностики гиперкальциемии и необходимость включения ПГПТ в список дифференциальных диагнозов при остром панкреатите неясной этиологии, особенно в сочетании с нарушениями минерального обмена.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, жизнеугрожающая гиперкальциемия, гиперкальциемический криз, аденома околощитовидной железы, гиперкальциемия.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, COMPLICATED BY LIFE-THREATENING HYPERCALCEMIA UNDER THE GUISE OF ACUTE PANCREATITIS

Novikova A. V.^{1,2}, Sergiyko S. V.^{1,2}, Butorin A. S.², Tyulganova V. L.³

¹South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk city clinical hospital №1, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk regional clinical hospital, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder caused by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) by one or more parathyroid glands (PTGs). Although PHPT most commonly presents with mild hypercalcemia and classic manifestations affecting the musculoskeletal and urinary systems, a hypercalcemic crisis can manifest as symptoms of various acute conditions, including acute pancreatitis. The mechanism of pancreatic injury in hypercalcemia remains controversial. We present a clinical case of primary hyperparathyroidism in a 33-year-old female patient caused by a parathyroid adenoma. The disease was manifested as acute pancreatitis and was accompanied by life-threatening hypercalcemia. A prolonged diagnostic workup was required before the underlying cause of the patient's severe condition was identified and the diagnosis of PHPT was established. Due to the life-threatening hypercalcemia and progressive multiple organ dysfunction, pharmacological correction

of calcium levels was urgently needed. A comprehensive medical therapy was administered, including cinacalcet and denosumab, to control hypercalcemia. This approach successfully normalized serum calcium levels and enabled the patient to undergo definitive surgical treatment. Following parathyroidectomy, laboratory parameters rapidly returned to normal, confirming the etiological role of PHPT in the development of pancreatitis. This case highlights the importance of differential diagnosis of hypercalcemia and the necessity of including PHPT in the differential diagnosis of acute pancreatitis of unknown origin, especially when associated with abdominal symptoms and disturbances in mineral metabolism.

Key words: primary hyperparathyroidism, life-threatening hypercalcemia, hypercalcemic crisis, parathyroid adenoma, hypercalcemia.

На сегодняшний день первичный гиперпаратиреоз не считается редкой патологией, занимая третье место в структуре эндокринопатий после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1]. Диагноз ПГПТ в России, по данным на 2017 год, в 67% случаев устанавливался у пациентов с манифестными формами заболевания, в 33% диагностировались бессимптомные формы ПГПТ [2]. В то же время в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [2]. Статистические данные свидетельствуют о том, что настороженность клиницистов в отношении ПГПТ в России остается низкой, а также недооценивается влияние гиперкальциемии на состояние пациента. Ограниченные диагностические возможности лечебных учреждений, низкая осведомленность врачей о данной патологии, вариабельность её клинических проявлений зачастую не позволяют своевременно установить диагноз, что влечёт за собой позднее начало патогенетического лечения и развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений гиперкальциемии.

Гиперкальциемический криз – это urgentное состояние, обусловленное резким повышением уровня кальция в сыворотке крови выше 3,49 ммоль/л. Уровень общего кальция крови >3,5 ммоль/л считается жизнеугрожающим и требует немедленного лечения. Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60% [3]. Клинические проявления криза могут быть скрыты под маской различных неотложных состояний, таких как острый панкреатит, нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, интоксикация при инфекционных заболеваниях, почечная недостаточность, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения [3].

Гиперкальциемия, возникшая в результате первичного гиперпаратиреоза, является редкой причиной острого панкреатита с зарегистрированной распространенностью 1,5-9,8% [5; 7; 10; 19]. Демонстрация клинического наблюдения пациентки с первичным гиперпаратиреозом, манифестировавшим клиникой острого панкреатита, с развитием жизнеугрожающей гиперкальциемии, с нашей точки зрения представляет интерес для клинической практики.

Описание клинического случая

Пациентка П. 33 лет обратилась в частный медицинский центр с жалобами на боль в эпигастриальной области, левом и правом подреберьях, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, выраженную общую слабость. Ранее подобных жалоб не отмечала, на учёте у специалистов не состояла, хронические заболевания и оперативные вмешательства отрицает. Консультирована специалистом медицинского центра, рекомендована консервативная симптоматическая терапия, положительного эффекта от лечения на протяжении 1,5 недель получено не было. В связи с сохраняющимся болевым синдромом 04.09.2023 г. самостоятельно обратилась в приемный покой городской больницы г. Копейска, где была осмотрена хирургом. Острая хирургическая патология органов брюшной полости исключена, принято решение о госпитализации в терапевтическое отделение с диагнозом «хронический идиопатический панкреатит, болевая форма, в стадии обострения».

При поступлении выявлены следующие отклонения по данным лабораторно-инструментальных исследований: амилазурия 945,68 (референсные значения: 10-500) Ед/л, лейкоцитурия 75,0 (0-24) ед/мкл, гематурия 300,0 (0-9) RBC/мл, лейкоцитоз 10,04 (4-9) 10⁹/л, уровень креатинина сыворотки крови 64,59 (58-127) мкмоль/л, альфа-амилаза сыворотки крови в пределах референсных значений. По данным ЭГДС от 06.09.2023 г.: слизистые оболочки тела желудка, привратника, луковицы двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемированы – хронический поверхностный гастродуоденит. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства отмечено умеренное повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы, Вирсунгов проток не расширен. В отделении получала спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, пищеварительные ферменты, прокинетики. 13.09.2023г отмечено нарастание уровней липазы 263,55 (13-60) Ед/л и альфа-амилазы сыворотки крови 342,99 (28-100) Ед/л, альфа-амилазы мочи 2390,39 (10-500) Ед/л, выполнены исследование показателей С-реактивного белка 10,31 (0-5) мг/л, креатинина 39,62 (58-127) мкмоль/л и мочевины 3,78 (2,2-

7,5) ммоль/л. Абдоминальный болевой синдром за время лечения не купирован, сохранялись рвота, слабость, в связи с чем вновь консультирована хирургом, принято решение о переводе пациентки в хирургическое отделение. Повторно выполнено УЗИ ОБП: диффузные изменения под желудочной железой по типу липоматоза. На фоне проводимой терапии положительной динамики отмечено не было. 15.09.2023 г. пациентка категорически отказывается от дальнейшей госпитализации и покидает стационар.

Спустя 2 недели доставлена бригадой скорой помощи в городскую больницу в состоянии сопора, продуктивный контакт с пациенткой невозможен. Со слов сопровождающего: в течение двух недель отмечалась рвота цвета кофейной гущи, нарастала общая слабость, самостоятельно не лечилась, за медицинской помощью не обращалась. При поступлении: альфа амилаза сыворотки крови 399,42 (28-100) Ед/л, креатинин 456,96 (58-127) мкмоль/л, мочевины 38,94 (2,2-7,5) ммоль/л, прокальцитонин 2,0 (0-0,5) нг/мл, С-реактивный белок (СРБ) 97,9 (10-5) мг/л, альбумин 40,23 (35-52) г/л, в общем анализе крови лейкоцитоз до 27,50 (4-9) 10^9 /л, гемоглобин (HGB) 179,0 (120-160) г/л, в общем анализе мочи эритроциты 5 (0-9) ед/мл, лейкоциты не обнаружены (0-24) ед/мкл, белок 0,3 (0-0,14) г/л. По данным ЭГДС от 30.09.2023 г.: слизистая пищевода в нижней трети эрозирована, покрыта налетами фибрина, легко ранимая, сосудистый рисунок смазан, в желудке небольшое количество чёрного содержимого — эрозивный эзофагит, осложненный кровотечением, на момент осмотра подтекания свежей крови нет. По результатам УЗИ ОБП: диффузные изменения поджелудочной железы. Состояние пациентки расценено как крайне тяжёлое, госпитализирована в отделение реанимации с диагнозом «Сепсис с неуточненными входными воротами. Острое почечное повреждение 3 ст. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Эрозивный эзофагит, состоявшееся кровотечение. Острый идиопатический панкреатит».

После стабилизации состояния 02.10.2023 г. пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с контрастным усилением: «в верхнем этаже среднего средостения, кзади и каудальнее от правой доли щитовидной железы определяется образование неоднородной структуры с выраженным накоплением контрастного вещества по периферии и кистозным компонентом в центре размером 20x15 мм, в плевральной полости справа определяются следы выпота, в плевральной полости слева выпот до 4 мм. (рис.1, рис.2). Заключение: Эктопированная ОЩЖ, компрессионный ателектаз задне-базальных отделов левого

легкого, следы выпота в плевральной полости с обеих сторон».

Пациентка была осмотрена эндокринологом, уровень общего кальция крови 02.10.2023г. составлял 2,61 (2,2–2,65) ммоль/л, выставлен диагноз «Объемное образование верхнего средостения неуточненное. Тимома? Аденома околощитовидной железы гормонально-неактивная?». Рекомендован контроль уровней кальция, фосфора, паратгормона (ПТГ). Однако исследование паратгормона в данном лечебном учреждении оказалось невыполнимым из-за отсутствия технической возможности лаборатории.

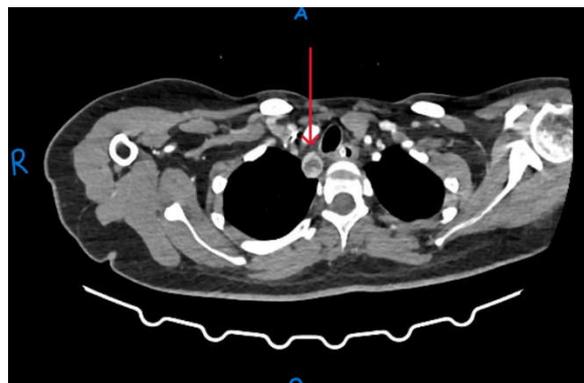


Рис. 1 Компьютерная томограмма, поперечный срез. Стрелкой обозначена околощитовидная железа (аденома).

Fig. 1. Computed tomography scan, transverse section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).



Рис. 2 Компьютерная томограмма, продольный срез. Стрелкой обозначена околощитовидная железа (аденома).

Fig.2. Computed tomography scan, longitudinal section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).

В отделении реанимации проводилась посиндромальная терапия: глюкозо-солевые растворы 1500–2000 мл/сут, антибактериальная терапия (цефтриаксон, меропенем), гемостатическая терапия (транексамовая кислота, этамзилат натрия), профилактика острых язв, стимуляция перистальтики (метоклопрамид), антисекреторная терапия (октреотид), стимуляция диуреза, вазопрессорная поддержка (норадреналин). На фоне проводимой терапии состояние пациентки ухудшалось. Учитывая длительный абдоминальный болевой синдром, принято решение о выполнении диагностической лапароскопии 05.10.2023 г.: при осмотре брюшной полости патологии не найдено.

Ввиду отсутствия эффекта от консервативной терапии и нарастающей почечной недостаточности согласован перевод пациентки в областную больницу с диагнозом «Сепсис с неустановленным источником, осложненный острым почечным повреждением». При поступлении в отделение реанимации 06.10.2023г областной больницы впервые зарегистрировано повышение уровня ионизированного кальция крови 1,40 (1,15-1,29) ммоль/л, впервые выявлена белково-энергетическая недостаточность – уровень общего белка сыворотки крови 55,00 (64-85) г/л на 06.10.2023г, а к 09.10.2023 г. снизился до 44 г/л. Концентрации креатинина 236,0 (44-110) мкмоль/л и мочевины 33,9 (1,5–8,0) ммоль/л, прокальцитонин 0,33 (0-0,5) нг/мл, СРБ 63,5 (10-5) мг/л, лейкоцитоз 12,47 (4-8,8) 10^9 /л, гематурия 500,0 (0-9) RBC/мл. Выполнено УЗИ ОБП и забрюшинного пространства: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения печени, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, диффузные изменения паренхимы почек. По данным ЭГДС: слизистая пищевода ярко диффузно гиперемирована, резко отечная, тусклая, эластичная, контактно кровоточит, с продольными полосами эрозий на всем протяжении, покрытых фибрином, просвет неизменен, в просвете жидкость с примесью крови, слизистая желудка умеренно гиперемирована, блестящая, эластичная – эрозивный рефлюкс-эзофагит D ст.

В составе консилиума осмотрена эндокринологом 09.10.2023 г., рекомендовано выполнение УЗИ щитовидной железы, определение уровней ПТГ, фосфора, кальция общего, ионизированного кальция. По лабораторным данным на 10.10.2023г фосфор неорганический крови 0,59 (0,8-1,45) ммоль/л, кальций общий сыворотки 2,88 (2,1-3) ммоль/л, кальций ионизированный 1,69 (1,1-1,35) ммоль/л, паратгормон 257 (12-65) пг/мл. Согласно УЗИ щитовидной железы: общий объем равен 24,6 куб.см., в правой доле, ближе к нижнему сегменту, определяется изоэхогенное овальное образование, размерами 17x12 мм, с участками повы-

шенной эхогенности, перинодулярный кровоток; заключение: диффузное увеличение щитовидной железы, узел правой доли TI-RADS 2-3. После дообследования впервые сформулирован диагноз «Первичный гиперпаратиреоз. Дисметаболический панкреатит на фоне гиперпаратиреоза», однако радиоизотопная визуализация паращитовидных желез оказалась невозможной ввиду тяжести состояния и нетранспортабельности пациентки.

Гиперкальциемия быстро нарастала, и к 13.10.2023 г. уровень ионизированного кальция составил 2,26 (1,1-1,35) ммоль/л. 16.10.2023 г. проведена телемедицинская консультация (ТМК) с целью согласования тактики лечения, с предварительным клиническим диагнозом «ПППТ без уточненной топики. Объемное образование в верхнем средостении, эктопированная ОЩЖ?». По итогу консультации рекомендовано назначение препарата цинакальцет 30 мг 1 раз в сутки, а также сформулировано следующее заключение: «указанные лабораторные изменения соответствуют диагнозу ПППТ, однако не объясняют тяжесть состояния пациента. Проведение однофотонная эмиссионная компьютерная томография и МСКТ с контрастированием после стабилизации состояния».

Несмотря на проводимую терапию цинакальцетом уровень кальция крови продолжает стремительно расти, достигая к 20.10.2023 г значений ионизированного кальция 2,32 (1,15-1,29) ммоль/л, общего кальция 4,40 (2,1-3) ммоль/л. В этот же день проведена повторная ТМК, диагноз «ПППТ тяжелого течения без уточненной топики. Жизнеугрожающая гиперкальциемия». Предложено применение деносумаба 60мг с учетом наличия угрозы жизни, тяжелого состояния пациентки и отсроченного эффекта цинакальцета; продолжить прием цинакальцета в дозе 90 мг/сут. Инъекция препарата «Деносумаб» выполнена 25.10.2023 г.

26 октября впервые осмотрена хирургом-эндокринологом - рекомендовано срочное оперативное лечение в объеме паратиреоидэктомии. 27 октября проведена третья ТМК, по итогу которой принято решение о необходимости проведения хирургического лечения. 31 октября, после стабилизации состояния, пациентка переведена в Челябинский областной центр эндокринной хирургии, уровень общего кальция составлял 2,65 (2,02-2,6) ммоль/л. Также на 31.10.2023 г. по данным рентгенографии органов грудной клетки «легочной рисунок усилен за счет интерстициального компонента, корни малоструктурны, в синусе справа определяется избыточное количество жидкости, растекающееся паракостально, шириной до 32 мм, тень сердца расширена, не смещена»; заключение: рентгенологические признаки правостороннего гидроторакса. 01.11.2023 г. выполнена

паратиреоидэктомия аденомы правой нижней околощитовидной железы доступом по Кохеру (рис.3), дополнительно проведена двусторонняя ревизия шеи, визуализированы 3 внешне неизмененные околощитовидные железы в типичных местах.



Рис. 3 Макропрепарат. Аденома околощитовидной железы

Fig. 3. Computed tomography scan, longitudinal section. The arrow indicates the parathyroid gland (adenoma).

На следующий день при контрольном исследовании отмечено снижение уровней общего кальция крови – 1,96 (2,02-2,6) ммоль/л и ионизированного кальция – 1,00 (1,1-1,3) ммоль/л. Контроль уровня ПТГ не проведен ввиду отсутствия технической возможности лаборатории клиники. Результат прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала: аденома околощитовидной железы 2,0*2,0*1,8 см с признаками нарушения питания и кистозной трансформацией. В раннем послеоперационном периоде состояние больной оставалось тяжелым, нарастали явления дыхательной недостаточности и лейкоцитоз до 26,17 (3,89-9,23) 10^9 /л. Отмечена отрицательная динамика рентгенологической картины, по данным МСКТ органов грудной клетки от 02.11.2023: справа купол диафрагмы приподнят до нижнего края переднего отрезка 3 ребра, правое легкое уменьшено в объеме; в верхних отделах правой плевральной полости локальный пристеночный пневмоторакс с шириной прослойки воздуха 10 мм; в задне-базальных отделах правой плевральной полости определяется умеренное количество частично осумкованной жидкости, неоднородной плотности до +30 НУ, с максимальной толщиной прослойки на уровне s6 – 50 мм. 03.11.2023г выполнено дренирование

плевральной полости справа. Проводимая в последующие дни консервативная терапия не привела к желаемому эффекту, и к 08.11.2023 года сформировалась клиничко-лабораторная картина эмпиемы плевры справа. 08.11.2023 г. выполнена торакоскопия, при осмотре: в плевральной полости рыхлый спаечный процесс, пласты фибрина и мутный выпот преимущественно в задних отделах и над диафрагмой. Удалено 600 мл выпота и фибрина, выполнена декортикация правого лёгкого.

В послеоперационном периоде требовалась длительная искусственная вентиляция легких, 10.11.2023 г. установлена временная трахеостома. В течение следующей недели состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, она находилась в состоянии медикаментозной седации, на ИВЛ через трахеостомическую трубку, гемодинамика стабильная без вазопрессорной поддержки. Через 10 дней переведена на самостоятельное дыхание через трахеостому. 29.11.2023 г. пациентка ориентирована во времени и месте, доступна для продуктивного контакта, состояние ее расценено как средней степени тяжести, удалена трахеостомическая трубка. Отмечена клиничко-лабораторная стабилизация: нормализовался уровень креатинина 42,9 (51-106) мкмоль/л, мочевины 2,4 (2,5-8,3) ммоль/л, альфа-амилазы крови 93,5 (0-100) Ед/л, сохранялся незначительный лейкоцитоз 9,97 (3,89-9,23) 10^9 /л, нивелированы протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. На фоне проводимой терапии развившейся гипокальциемии внутривенным введением хлорида кальция 10% уровень общего кальция сыворотки крови оставался пониженным 1,75 (2,02-2,6) ммоль/л, фосфора 0,76 (0,87-1,45) ммоль/л. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Однако, вследствие длительных метаболических нарушений, развилась энцефалопатия, выражавшаяся в снижении способности к самообслуживанию, в связи с чем, после выписки из хирургического стационара, пациентка длительное время находилась на лечении в отделениях паллиативной помощи и реабилитации с последующим установлением первой группы инвалидности. По данным биохимического анализа крови через год после операции (от 22.12.2024 г.) уровень ионизированного кальция составил 1,19 (1,1-1,3) ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя представленное клиническое наблюдение и литературные источники, возникает вопрос: существует ли патогенетическая связь между острым панкреатитом и гиперкальциемией? По данным ретроспективного исследования Jacob J. J., John M. с участием 1385 пациентов, установлено, что риск развития панкреатита в 28

раз выше у лиц, страдающих первичным гиперпаратиреозом [6]. А исследования Sitges-Serra A., Alonso M. подтверждают, что риск развития панкреатита прямо пропорционален уровню гиперкальциемии [20]. Один из механизмов связан с повышением уровня кальция в панкреатическом соке, что приводит к активации трипсиногена, преобразуя его в трипсин; далее происходит активация ферментов поджелудочной железы через лизосомальную систему и гидролазы, затем происходит осаждение кальция и образование белковых пробок, приводя к развитию панкреатита [9]. Однако данная модель развития острого панкреатита при гиперкальциемии у человека подтверждена лишь в исследованиях *in vitro*. Упоминается и прямое токсическое действие паратгормона на поджелудочную железу, но у пациентов, находящихся на диализе и имеющих высокий уровень ПТГ, панкреатит обычно не встречается [12]. Также был выявлен генетический фактор риска: мутация гена SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type I) и гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) чаще встречалась у пациентов с ПГПТ, у которых развился острый панкреатит [8].

Еще один вопрос остается открытым для дискуссии – это вопрос о тактике лечения пациентов с гиперкальциемическим кризом. Очевидна необходимость оперативного вмешательства [16] [19], так как показатели смертности у пациентов без своевременного хирургического лечения приближаются к 100% [13]. Учитывая тяжелые электролитные нарушения, дегидратацию, нарастающие почечную, сердечно-сосудистую и дыхательную недостаточность, обусловленные высоким уровнем кальция, всем пациентам требуется комбинированное лечение с применением лекарственных средств различного механизма действия [14]. На сегодняшний день нет единого мнения о том, какой препарат более эффективен для размыкания цепи порочного круга патогенеза гиперкальциемического криза. В нашем клиническом наблюдении использован метод инфузионной терапии изотоническим раствором натрия хлорида с последующим введением фуросемида, применялся цинакальцет и однократно введен деносумаб. По мнению Мкртумяна А. М., Нелаевой А. А. форсированный диурез является одним из эффективных методов лечения острой гиперкальциемии, комплексное применение диуретиков, регидратации и хлорида натрия позволяет увеличить выделение кальция с мочой до 500–800 мг/сут [14]. По данным одноцентрового ретроспективного исследования Oueslati I. с участием 65 пациентов с установленным диагнозом ПГПТ, осложненный гиперкальциемическим кризом, назначение фуросемида привело к повышению уровня кальция

в сыворотке крови в 63% случаев, снижению – в 34% и отсутствию изменений – в 3% случаев [16]. В представленном нами клиническом наблюдении инфузионная терапия в сочетании с введением фуросемида микроструйно 10 мг/ч не оказала положительного влияния, уровень общего кальция продолжал расти: от 2,61 ммоль/л до 2,88 ммоль/л спустя 7 дней лечения. К моменту начала приема цинакальцета 30 мг/сут уровень кальция ионизированного составлял 1,98 ммоль/л, на 4 день приема препарата ионизированный кальций 2,32 ммоль/л, общий кальций 4,40 ммоль/л. В дальнейшем дозировка цинакальцета увеличивалась до 60 мг на 5 день лечения и до 90 мг на 9 день. Стойкая тенденция к снижению кальция отмечена на 10 сутки от начала введения цинакальцета, уровень кальция общего снизился до 3,53 ммоль/л, в этот же день выполнена инъекция деносумаба подкожно 60 мг, уровень общего кальция на следующий день составлял 3,56 ммоль/л. Выраженность терапевтического эффекта от приема цинакальцета, дополненного однократной инъекцией деносумаба, достоверно оценить сложно. Возможно, достижение целевых значений кальция объясняется отсроченным эффектом цинакальцета либо эффектом суммации или потенцирования этих препаратов. Данных об использовании цинакальцета в лечении жизнеугрожающей гиперкальциемии мало, известно лишь, что нормокальциемия может быть достигнута в течение 2-16 недель [15]. В отчете Kuchay M. S. указано, что при использовании однократной дозы деносумаба 60 мг уровень кальция начал снижаться через 12-24 часа [17]. В исследовании Еремкиной А., Крупиновой Ю. установлено, что тенденция к снижению уровня кальция отмечалась на 3 день после введения деносумаба, в большинстве случаев (8/10) снижение уровня кальция в среднем до 2,8 ммоль/л или ниже наблюдалось на 7 день [4]. В терапии гиперкальциемического криза используют также препараты группы бисфосфонатов. Опыт применения Nap G. показывает, что уровень общего кальция в сыворотке крови снижался за 18,8-47,6 часов [18]. По данным Oueslati I. время, необходимое для снижения уровня кальция после приема бисфосфонатов, составило $6 \pm 3,9$ дня [16]. Важно отметить, что бисфосфонаты могут привести к снижению скорости клубочковой фильтрации, поэтому применение их у пациентов с почечной недостаточностью невозможно, в частности в обозреваемом клиническом случае.

Что же касается трудностей, возникших при установлении диагноза, то хочется обратить внимание на низкую настороженность клиницистов в отношении первичного гиперпаратиреоза. Впервые, несмотря на то, что образование, подозрительное на аденому ОЩЖ, было выявлено

при проведении МСКТ, диагноз ПГПТ установлен спустя неделю. Возможно, что наличие нормокальциемии при первичной диагностике ввело в заблуждение клиницистов. В одноцентровом ретроспективном исследовании Rashmi K. G., Kamalanathan S. так же описан случай острого панкреатита на фоне ПГПТ, вызванного аденомой ОЩЖ, когда на момент обращения у пациента наблюдалась нормокальциемия, что исследователи объяснили омылением кальция в тканях поджелудочной железы. У этого пациента был заподозрен диагноз ПГПТ ввиду отсутствия других факторов риска развития острого панкреатита, а впоследствии обнаружен повышенный уровень ПТГ в плазме крови. Таким образом, нормальный уровень кальция на момент появления первых симптомов острого панкреатита не исключает возможность наличия первичного гиперпаратиреоза [19]. Во-вторых, при поступлении в отделение реанимации областной больницы был выполнен комплексный лабораторный анализ электролитного состава сыворотки крови, где зарегистрировано повышение уровня ионизированного кальция, но внимания специалистов это не привлекло. Кроме того, небольшие лечебные учреждения сталкиваются с отсутствием технической возможности определения уровня паратгормона, а скрининговое исследование сывороточного кальция не осуществляется пациентам с острой хирургической патологией. Определение уровня кальция не входит и в программу диспансеризации, что ограничивает шансы выявить бессимптомный ПГПТ. В результате запоздалой диагностики и нетипичной картины гиперпаратиреоза у нашей пациентки развились тяжелые висцеральные осложнения и хирургическое лечение выполнялось по жизненным показаниям на высоте полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленного клинического наблюдения и анализа литературных данных, мы можем сделать вывод: консервативная гипокальциемическая терапия не может являться альтернативой паратиреоидэктомии в лечении первичного гиперпаратиреоза, вызванного аденомой околощитовидной железы. Кроме того, представленное клиническое наблюдение в очередной раз демонстрирует необходимость скрининга уровня кальция в целях раннего выявления ПГПТ, способного предотвратить развитие тяжелых осложнений данного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н. Г., Ковалева Е. В., Еремкина А. К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):4-7.
2. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2021 Aug 19;67(4):94-124. doi: 10.14341/probl12801.
3. Матвеева З. С., Карпатский И. В., Кузьмичев А. С. и др. Неотложные состояния в эндокринной хирургии: гиперкальциемический криз. *Медицина: теория и практика*. 2023;8(S):66-71. doi:10.56871/MTP.2023.41.47.033.
4. Еремкина А., Крупинова Ю., Добрева Е. и др. Деносумаб для лечения тяжелой гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе. *Endocr Connect*. 2020 Oct;9(10):1019-1027. doi:10.1530/EC-20-0380.
5. Mauro Enrique Tun-Abraham, José Luis Martínez-Ordaz, Gabriela Obregón-Guerrero et al. Pancreatitis aguda asociada con hypercalcemia. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(3):227-231. doi:10.1016/j.circir.2015.05.006.
6. Jacob J. J., John M., Thomas N., et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. 2006 Aug;76(8):740-4. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x.
7. Diallo I., Fall C. A., Ndiaye B., et al. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. *Int Sch Res Notices*. 2016 Sep 27;2016:7294274. doi:10.1155/2016/7294274.
8. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V. et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):368-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x.
9. Curto C., Caillard C., Desurmont T. et al. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons. *J Chir (Paris)*. 2009 Jun;146(3):270-4. French. doi:10.1016/j.jchir.2009.06.016.
10. Sunkara T., Caughey M. E., Rawla P., et al. Severe Acute Pancreatitis as an Index Clinical Manifestation of Parathyroid Adenoma. *Cureus*. 2018 Apr 7;10(4): e2445. doi:10.7759/cureus.2445.
11. Carsote M., Nistor C., Gheorghie A. M., et al. Turning Points in Cross-Disciplinary Perspective of Primary Hyperparathyroidism and Pancreas Involvements: Hypercalcemia-Induced Pancreatitis, MEN1 Gene-Related Tumors, and Insulin Resistance.

Int J Mol Sci. 2024 Jun 8;25(12):6349. doi:10.3390/ijms25126349.

12. Стяжкина С. Н., Котова И. В., Заривчатский М. Ф. и др. Особенности диагностики и лечения острого и хронического панкреатита при первичном гиперпаратиреозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11):15-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-15-20.

13. Гаврилова Е. Г., Храпов К. Н. Гиперкальциемический гиперпаратиреотидный криз. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(3):55-62. doi:10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62.

14. Мкртумян А. М., Нелаева А. А. Неотложная эндокринология. 2-е изд., испр, и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

15. Marcocci C., Chanson P., Shoback D. et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2766-72. doi:10.1210/jc.2008-2640.

16. Oueslati I., Kardi A., Yazidi M., et al. Management of severe hypercalcaemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid. Endocrinol Diabetes Metab. 2022 Nov;5(6):e380. doi:10.1002/edm2.380.

17. Kuchay M. S., Mathew A., Kaur P., et al. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2021 Oct 29;65(5):669-673. doi:10.20945/2359-3997000000408.

18. Han G. Y., Wang O., Xing X. P., et al. The efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of primary hyperparathyroidism complicated by hypercalcemia crisis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009 Sep;48(9):729-33.

19. Rashmi K. G., Kamalanathan S., Sahoo J., Naik D., Mohan P., Pottakkat B., Kar S. S., Palui R., Roy A. Primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis: An institutional experience with review of the literature. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2022;13(4):47-56. doi:10.4292/wjgpt.v13.i4.47.

20. Sitges-Serra A., Alonso M. Pancreatitis and hyperparathyroidism. British Journal of Surgery, Volume 75, Issue 2, February 1988;75(2):158-60. doi:10.1002/bjs.1800750224.

REFERENCES

1. Mokrysheva N. G., Kovaleva E. V., Eremkina A. K. Registries of parathyroid diseases in the Russian Federation. Problems of Endocrinology. 2021;67(4):4-7. doi:10.14341/probl12803/ (In Russ.).

2. Mokrysheva N. G., Eremkina A. K., Mirnaya S. S., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version.

Probl Endokrinol (Mosk). 2021 Aug 19;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801. (In Russ.).

3. Matveeva Z. S., Karpatsky I. V., Kuzmichev A. S., et al. Emergency conditions in endocrine surgery: hypercalcemic crisis. Medicine: theory and practice. – 2023. – Vol. 8, No. S. (In Russ.).

4. Eremkina A., Krupina Yu., Dobreva E., et al. Denosumab for the treatment of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. Endocr Connect. 2020 Oct;9(10):1019-1027. (In Russ.). doi:10.1530/EC-20-0380.

5. Mauro Enrique Tun-Abraham, José Luis Martínez-Ordaz, Gabriela Obregón-Guerrero et al. Pancreatitis aguda asociada con hypercalcemia. Cirugía y Cirujanos. 2015;83(3):227-231. doi:10.1016/j.circir.2015.05.006.

6. Jacob J. J., John M., Thomas N., et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. ANZ J Surg. 2006 Aug;76(8):740-4. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x.

7. Diallo I., Fall C. A., Ndiaye B., et al. Primary Hyperparathyroidism and Pancreatitis: A Rare Association with Multiple Facets. Int Sch Res Notices. 2016 Sep 27;2016:7294274. doi:10.1155/2016/7294274.

8. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V. et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. Am J Gastroenterol. 2008 Feb;103(2):368-74. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x.

9. Curto C., Caillard C., Desurmont T. et al. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons. J Chir (Paris). 2009 Jun;146(3):270-4. French. doi:10.1016/j.jchir.2009.06.016.

10. Sunkara T., Caughey M. E., Rawla P., et al. Severe Acute Pancreatitis as an Index Clinical Manifestation of Parathyroid Adenoma. Cureus. 2018 Apr 7;10(4): e2445. doi:10.7759/cureus.2445.

11. Carsote M., Nistor C., Gheorghie A. M., et al. Turning Points in Cross-Disciplinary Perspective of Primary Hyperparathyroidism and Pancreas Involvements: Hypercalcemia-Induced Pancreatitis, MEN1 Gene-Related Tumors, and Insulin Resistance. Int J Mol Sci. 2024 Jun 8;25(12):6349. doi:10.3390/ijms25126349.

12. Styazhkina S. N., Kotova I. V., Zarivchatsky M. F., et al. Features of diagnosis and treatment of acute and chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism. Experimental and clinical gastroenterology. 2021;195(11): 15-20. doi:10.31146/1682-8658-ecg-195-11-15-20. (In Russ.).

13. Gavrilova E. G., Khrapov K. N. Hypercalcemic hyperparathyroid crisis. Bulletin of

Anesthesiology and Resuscitation – 2019 – Vol. 16, No. 3 – P. 55–62. doi:10.21292/2078–5658–2019-16-3-55-62. (In Russ.).

14. Mkrtyumyan A. M., Nelaeva A. A. Urgent Endocrinology - 2nd ed., rev. and add. - Moscow: GEOTAR-Media\$ 2020. (In Russ.).

15. Marcocci C., Chanson P., Shoback D. et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2766-72. doi:10.1210/jc.2008-2640.

16. Oueslati I., Kardi A., Yazidi M., et al. Management of severe hypercalcaemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 Nov;5(6):e380. doi:10.1002/edm2.380.

17. Kuchay M. S., Mathew A., Kaur P., et al. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia

due to primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Oct 29;65(5):669-673. doi:10.20945/2359-3997000000408.

18. Han G. Y., Wang O., Xing X. P., et al. The efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of primary hyperparathyroidism complicated by hypercalcemia crisis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009 Sep;48(9):729-33.

19. Rashmi K. G., Kamalanathan S., Sahoo J., Naik D., Mohan P., Pottakkat B., Kar S. S., Palui R., Roy A. Primary hyperparathyroidism presenting as acute pancreatitis: An institutional experience with review of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2022;13(4):47-56. doi:10.4292/wjgpt.v13.i4.47.

20. Sitges-Serra A., Alonso M. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery*, Volume 75, Issue 2, February 1988;75(2):158-60. doi:10.1002/bjs.1800750224.