

Д.С. РОГОЗИН, С.В. СЕРГИЙКО

Южно-Уральский государственный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ С УРОЛИТИАЗОМ

Больные с ПГПТ в сочетании с уролитиазом представляют собой особую группу пациентов, для которой характерны некоторые эпидемиологические, клинические и биохимические особенности. Частота уролитиаза среди больных ПГПТ составила 28,1%. Рецидивные мочевые конкременты имели место в 38,9% случаев, при этом частота встречаемости множественных камней составила 16,7%, а коралловидных камней не было выявлено. У больных с уролитиазом отмечен достоверно более высокий уровень кальция крови (3,1 против 2,57 ммоль / л), они были в среднем моложе (49,5 против 55,4 лет), и среди них было больше мужчин (соотношение мужчин и женщин – 1: 5 против 1: 10,5).

Ключевые слова: гиперкальциемия, мочекаменная болезнь, первичный гиперпаратиреоз, уролитиаз

Рогозин Дмитрий Сергеевич - ассистент кафедры общей хирургии ЮУГМУ.
E-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Сергийко Сергей Владимирович - д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии ЮУГМУ.
E-mail: ssv_1964@mail.ru

D.S. ROGOZIN, S.V. SERGIYKO

South Ural State Medical University, Department of General Surgery

CLINICAL FEATURES OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Patients with PHPT combined with urolithiasis are a special group of patients, which is characterized by some epidemiological, clinical and biochemical features. The most notable features were hypercalcemia and male to female ratio. Both parameters were higher in the group with urolithiasis. The incidence of urolithiasis in PHPT population was 28.1%. In patients with urolithiasis calcium levels were significantly higher (3.1 vs. 2.57 mmol / l). They were younger (49.5 vs. 55.4 years) and among them there were more men (male to female ratio - 1:5 to 1:10.5).

Keywords: hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, stone disease, urolithiasis

Dmitriy Rogozin - assistant of the Department of general surgery, South Ural State Medical University. E-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Sergey Sergiyko - Doctor of Medical Science, Head of the Department of general surgery, South Ural State Medical University. E-mail: ssv_1964@mail.ru

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – широко распространенное заболевание, занимающее в структуре эндокринной патологии третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [14]. В России частота ПГПТ серьезно недооценена. Так, если за рубежом его выявляемость достигает 22 случая на 100000 населения в год [21], то в нашей стране аналогичный показатель не превышает 3 случая на 100000 населения в год [4].

Трудности диагностики во многом связаны с выраженным полиморфизмом заболевания, которое может проявлять себя самыми разнообразными клиническими «масками». Одним из наиболее распространенных висцеральных проявлений

ПГПТ является нефролитиаз, причем частую мочевые конкременты выступают единственным проявлением ПГПТ. У таких пациентов не всегда своевременно устанавливается основной диагноз, что приводит к длительному и безуспешному хирургическому лечению уролитиаза. Многие авторы описывают примеры клинических наблюдений поздней диагностики ПГПТ у больных с шизофренией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитом, стенокардией, артритами, когда годами проводится лечение указанных болезней, являющихся лишь симптомами ПГПТ [2, 9].

Среди урологов бытует стойкий миф о том, что первичный гиперпаратиреоз – редкий причинный фактор мочека-

менной болезни, и он в первую очередь характеризуется «тяжелыми» формами нефролитиаза: коралловидным, двусторонним камнеобразованием, камневыделением, неоднократными послеоперационными рецидивами [10]. Однако, согласно последним исследованиям, достоверной патогенетической связи ПППТ с коралловидными камнеобразованием и другими тяжелыми клиническими формами мочекаменной болезни не выявлено [5, 8]. Частота ПППТ как этиологического фактора нефролитиаза составила 5-8% [7, 17], что немало, учитывая широкую распространенность мочекаменной болезни среди населения.

Не совсем ясными остаются причины, по которым у одних больных ПППТ почечный синдром развивается, а у других нет. Не исключено, что в основе данного отличия лежат патоморфологические особенности ПППТ, сопровождающегося уролитиазом. Некоторые авторы даже выделяют самостоятельную «почечную форму» первичного гиперпаратиреоза [3], в то время как другие полагают, что это лишь сочетание самостоятельной почечной патологии и бессимптомного ПППТ [11].

Цель исследования: изучение эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей первичного гиперпаратиреоза у больных с сопутствующим уролитиазом.

Материалы и методы

Материалом для проспективного исследования послужили истории болезни 64 пациентов с ПППТ, проходивших лечение в МБУЗ ОТКЗ ГКБ №1 Челябинска в 2012-2014 годах.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую составили 18 больных ПППТ в сочетании с мочевыми конкрементами. У 13 из них диагноз ПППТ устанавливали при дополнительном обследовании в урологическом отделении при участии эндокринолога. Всем больным уролитиазом проводилось скрининговое определение уровня кальция крови. При выявлении гиперкальциемии диагноз ПППТ подтверждался путем определения уровня паратиреоидного гормона крови и проведения ультрасонографии околощитовидных желез (ОЩЖ). После устранения неотложной урологической патологии лечение ПППТ продолжалось в условиях специализированного центра хирургической эндокринологии. 5 больных первой группы изначально поступали с диагнозом ПППТ в отделение хирургической эндокринологии, где наличие мочевого конкремента регистрировалось при сборе анамнестических данных и УЗИ почек.

Вторую группу составили 46 пациентов, у которых в анамнезе не было уролитиаза, а также отсутствовали мочевые конкременты по данным УЗИ. Включенным в исследование больным проведено хирургическое лечение ПППТ. Анализируются возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона и креатинина сыворотки крови, а также максимальный размер околощитовидной железы, удаленной в ходе операции, и ее морфологический вариант. При наличии мочевого конкремента, т.е. у пациентов 1 группы изучены особенности клинического течения уролитиаза.

Статистическая обработка результатов и сравнение статистических параметров изучаемых групп выполнены при помощи программы MS Excel 2013. Рассчитаны стандартное отклонение средних величин и достоверность различий при помощи t-теста.

Результаты

Среди 64 больных ПППТ, включенных в исследование, мочевые конкременты обнаружены у 18 (28,1 %) человек. В 11 (61,1 %) случаях мочевые конкременты были локализованы в мочеточнике, в 4 (22,2 %) – в полостной системе почки, у 3 (16,7 %) пациентов имели место множественные камни. Коралловидных камней ни у одного пациента выявлено не было. У 11 (61,1 %) больных уролитиаз был диагностирован впервые, тогда как у 7 (38,9 %) заболевание носило рецидивирующий характер. Описанные характеристики мочевого конкремента отражены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика мочевого конкремента у больных П

Распространенность уролитиаза среди больных ПППТ, n (%)		18 (28,1 %)
Локализация:	Мочеточник, n (%)	11 (61,1 %)
	ЧЛС почки, n (%)	4 (22,2 %)
	Множественные камни, n (%)	3 (16,7 %)
Давность заболевания:	Первичный эпизод, n (%)	11 (61,1 %)
	Рецидив, n (%)	7 (38,9 %)
	«Стаж» уролитиаза (лет)	5,1 ± 8,7
	Оперативное лечение в анамнезе, n (%)	6 (33,3 %)

Пациенты с уролитиазом были в среднем моложе ($49,5 \pm 13,6$ лет), чем больные ПГПТ без мочевых конкрементов ($55,4 \pm 10,9$ лет). Однако это отличие хоть и стало заметным, но не было статистически достоверным ($p = 0,06$). Частота распределения больных по возрасту в сравниваемых группах представлена на рисунке 1.

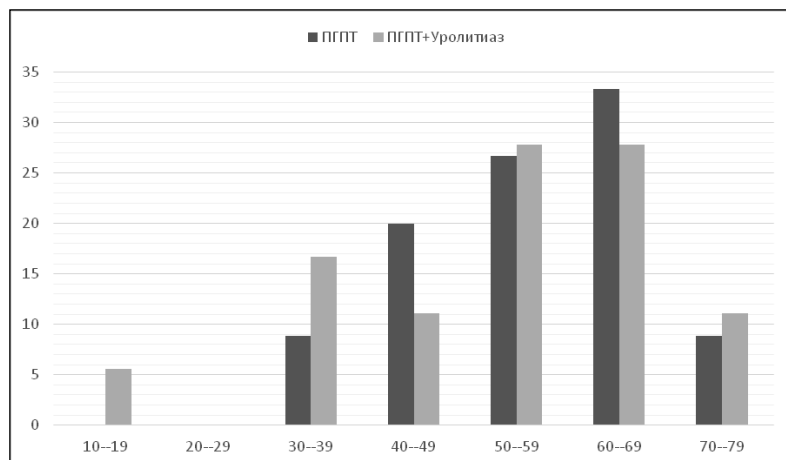


Рис. 1. Распределение больных по возрасту в исследуемых группах

Среди больных с мочевыми конкрементами было 3 мужчин, что составило 16,7%, тогда как в группе без уролитиаза – 4 (8,7%). Таким образом, соотношение мужчин и женщин различалось двукратно и составило в 1 группе 1 : 5, а во 2 группе – 1 : 10,5.

При изучении показателей кальциево-фосфорного обмена у больных ПГПТ выявлены некоторые особенности, характерные для пациентов с мочевыми конкрементами. Результаты лабораторных исследований отражены в таблице 2.

Наиболее значимой находкой стал достоверно более высокий уровень общего кальция крови у больных ПГПТ с уролитиазом – $3,1 \pm 0,65$ ммоль / л против $2,57 \pm 0,41$ ммоль / л среди пациентов с ПГПТ без мочевых конкрементов ($p = 0,009$). Уровень ионизированного кальция в группе с уролитиазом был несколько выше ($1,34 \pm 0,25$ против $1,28 \pm 0,19$ ммоль / л), а неорганического фосфора, напротив, незначительно ниже ($0,96 \pm 0,32$ против $1 \pm 0,24$ ммоль / л), чем у больных без диагностированного уролитиаза. Данные различия не стали статистически достоверными.

Уровень паратормона в обеих сравниваемых группах был значительно повышен и составил $497,3 \pm 186,5$ пг / мл у больных ПГПТ с уролитиазом и $360,7 \pm 270,4$ пг / мл в группе без уролитиаза.

Морфологически удаленные по поводу ПГПТ околощитовидные железы в 47 случаях (73,4 %) были представлены аде-

номой из главных паратиреоцитов, при этом в 1 случае (1,6 %) выявлен оксифильный вариант аденомы из главных паратиреоцитов. У 6 пациентов (9,4 %) имели место светлоклеточные аденомы, у 3 (4,7 %) – аденомы смешанного состава. В 8 случаях (12,5 %) выявлена гиперплазия околощитовидной железы. Подробно ре-

зультаты морфологических исследований отражены в таблице 3.

Аденома из главных паратиреоцитов была наиболее частым морфологическим вариантом удаленной околощитовидной железы в обеих группах пациентов, хотя в группе больных ПГПТ с уролитиазом данный вариант встречался реже – в 12 (66,7%) случаях, тогда как в группе больных ПГПТ без мочевых

конкрементов аденома из главных паратиреоцитов была обнаружена у 35 (76,1%) больных. Оксифильная аденома зарегистрирована лишь у 1 (2,1%) пациента в группе больных ПГПТ без уролитиаза. Аденомы смешанного гистологического строения также не встречались среди больных ПГПТ с уролитиазом, тогда как в группе больных ПГПТ без мочевых конкрементов выявлено 3 (6,5%) таких случая. Между тем в группе ПГПТ с уролитиазом значительно чаще встречались светлоклеточные аденомы и гиперплазия ОЩЖ. Светлоклеточные аденомы обнаружены у 3 (16,7%) больных ПГПТ с уролитиазом и у 3 (6,5%) пациентов с ПГПТ без мочевых конкрементов. Гиперплазия ОЩЖ выявлена также в 3 (16,7%) случаях ПГПТ с уролитиазом и у 5 (10,9%) больных ПГПТ без уролитиаза.

Таким образом, установлено, что в сравниваемых группах больных достоверно различается уровень общего кальция крови, который был существенно выше у больных ПГПТ с уролитиазом. Кроме того, данная группа пациентов была моложе с преобладанием мужчин. Морфологически при исследовании удаленных околощитовидных желез у больных ПГПТ с уролитиазом чаще встречались светлоклеточные аденомы и гиперплазия околощитовидных желез.

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что далеко не все авторы выделяют самосто-

Таблица 2

Результаты лабораторного исследования кальциево-фосфорного обмена в сравниваемых группах

Параметр	ПППТ + Уролитиаз (n = 18)	ПППТ (n = 46)	Достоверность отличия (p)
Кальций (ммоль / л)	3,1 ± 0,65	2,57 ± 0,41	0,009
Кальций ион. (ммоль / л)	1,34 ± 0,25	1,28 ± 0,19	0,48
Фосфор (ммоль / л)	0,96 ± 0,32	1 ± 0,24	0,67
Паратормон (пг / мл)	497,3 ± 186,5	360,7 ± 270,4	0,37

Таблица 3

Морфологические варианты удаленных ОЩЖ в изучаемых группах

	ПППТ + Уролитиаз n (%)	ПППТ n (%)	Всего n (%)
Аденома из главных паратиреоцитов	12 (66,7 %)	35 (76,1 %)	47 (73,4 %)
Оксифильная аденома	0 (0 %)	1 (2,1 %)	1 (1,6 %)
Светлоклеточная аденома	3 (16,7 %)	3 (6,5 %)	6 (9,4 %)
Аденома смешанного строения	0 (0 %)	3 (6,5 %)	3 (4,7 %)
Гиперплазия ОЩЖ	3 (16,7 %)	5 (10,9 %)	8 (12,5 %)

ятельную «почечную форму» первичного гиперпаратиреоза. Литературные данные в отношении частоты уролитиаза среди больных с ПППТ крайне противоречивы. Одни авторы сообщают о частоте уролитиаза среди больных ПППТ не более 7-15% [13, 19, 20]. Другие отмечают, что мочевые конкременты выявляются в 40-70% случаев ПППТ [1, 6, 18]. Низкая частота уролитиаза регистрировалась чаще в экономически развитых странах, что вероятно обусловлено налаженным скринингом ПППТ на ранних стадиях.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мочевые конкременты сопутствуют ПППТ в 28,1% случаев. Ранее считалось, что первичный гиперпаратиреоз преимущественно ассоциирован с рецидивными и коралловидными камнями, камневыделением. В наших исследованиях частота рецидивных камней среди больных ПППТ не превышает 38,9% [7]. Коралловидных камней мочевыводящих путей у этих больных обнаружено не было, что подтверждают результаты и других ранее проведенных исследований, не обнаруживших патогенетической связи между гиперпаратиреозом и коралловидным камнеобразованием [5, 8].

Некоторые авторы отмечают, что ПППТ у больных с уролитиазом клинически манифестирует раньше, чем другие его формы [6]. Возраст этих пациентов значительно меньше, чем в общей популяции больных ПППТ [15], с преобладанием мужчин [15, 16], что подтверждают результаты и нашего исследования.

Существенным лабораторным различием сравниваемых групп оказался более

высокий уровень общего кальция крови у больных с уролитиазом на фоне ПППТ. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [6, 13]. В то же время ряд авторов не выявили значимых различий кальций-фосфорного обмена у этих пациентов [11, 12].

Менее изученным и освещенным в литературе вопросом остается взаимосвязь патоморфологических изменений околощитовидных желез с клинической картиной ПППТ, в частности с наличием или отсутствием мочевых конкрементов. Голохвастов Н.Н. (1995) сообщал о том, что гиперплазия ОЩЖ встречается только при «почечной форме» ПППТ [3]. Результаты наших исследований свидетельствуют также о том, что гиперплазия ОЩЖ у больных ПППТ с уролитиазом встречается значительно чаще - 16,7% (против 10,9% у больных ПППТ без уролитиаза), так же, как и светлоклеточные аденомы - 16,7% (против 6,5% в группе с ПППТ без уролитиаза).

Заключение

Больные с уролитиазом, развившимся на фоне ПППТ, представляют собой особую группу пациентов с характерными эпидемиологическими, клиническими и биохимическими особенностями, которые нуждаются в дальнейшем изучении. Перспективным направлением исследования этого вопроса является углубленный морфологический анализ околощитовидных желез у больных ПППТ с уролитиазом, поиск клинико-морфологических параллелей с целью лучшего понимания лежащих в их основе патогенетических механизмов.

Список литературы

1. Алаев Д.С., Котова И.В. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе // Альманах клинической медицины. 2013. № 28. С. 58 – 60.
2. Белобородов В.А. “Трудные” случаи первичного гиперпаратиреоза / В.А. Белобородов, С.А. Догадин, В.А. Маньковский и др. // Сибирское мед. обозрение. 2006. № 3 (40). С. 91 – 92.
3. Голохвастов Н.Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., СПбГМУ им. И.П. Павлова. 1995. – 36 с.
4. Дедов И.И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, С.С. Мирная и др. // Проблемы эндокринологии. 2011. №3. С. 3 – 10.
5. Дзеранов Н.К. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с мочекаменной болезнью при наличии и отсутствии первичного гиперпаратиреоза / Н.К. Дзеранов, Л.В. Егшатын, Н.Г. Мокрышева и др. // Урология. 2013. №6. С. 14 – 18.
6. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. 2011. – 225 с.
7. Рогозин Д.С., Сергийко С.В., Привалов В.А., Азаров А.А. Частота гиперкальцемии (маркера первичного гиперпаратиреоза) у больных с мочевыми конкрементами // Сучасні медичні технології. 2013. №3 (19). С. 176 – 178.
8. Рогозин Д.С., Сергийко С.В., Родина Е.С. Первичный гиперпаратиреоз и мочекаменная болезнь // «Актуальные вопросы хирургии», сб. научно-практических работ. Мин. здрав. и соц. развития РФ, Региональная дирекция мед. обеспечения на Южно-Уральской железной дороге, ГБОУ ВПО ЮУТМУ Минздрава РФ. – Челябинск, 2014. С. 157 – 159.
9. Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Сморщок В.Н., Рожинская Л.Я. Трудности и ошибки диагностики первичного гиперпаратиреоза. Клинические случаи // Остеопороз и остеопатии. 2008. № 1. С. 17 – 20.
10. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб., «Питер», 2000. – 384 с.
11. Berger A.D. Patients with primary hyperparathyroidism--why do some form stones? / A.D. Berger, W. Wu, B.H. Eisner et al. // J. Urol. 2009. №181 (5). P. 2141 – 2145.
12. Black C.E., Berg R.L., Urquhart A.C. 24-hour urinary calcium in primary hyperparathyroidism // Clin. Med. Res. 2013. №11 (4). P. 219 – 225.
13. Cassibba S. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features / S. Cassibba, M. Pellegrino, L. Gianotti et al. // Endocr. Pract. 2014. №20 (11). P. 1137 – 1142.
14. Clarke B.L. Epidemiology of primary hyperparathyroidism // J. Clin. Densitom. 2013. №16 (1). P. 8 – 13.
15. Elkoushy M.A. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / M.A. Elkoushy, A.X. Yu, R. Tabah et al. // Urology. 2014. №1. P. 22 – 26.
16. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. №96 (8). P. 2377 – 2385.
17. Rodman J.S., Mahler R.J. Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders (Hyperparathyroidism and sarcoidosis) // Urol. Clin. North. Am. 2000. №27. P. 275.
18. Shah V.N., Bhadada S., Bhansali A., Shah V.N. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years // Indian J. Med. Res. 2014. №139 (5). P. 694 – 699.
19. Starup-Linde J. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables / J. Starup-Linde, E. Waldhauer, L. Rolighed et al. // Eur. J. Endocrinol. 2012. №166(6). P. 1093 - 1100.
20. Suh, J.M., Cronan J.J., Monchik J.M. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? // Am. J. Roentgenol. 2008. №191 (3). P. 908 – 911.
21. Wermers R.A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993 – 2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R.A. Wermers, S. Khosla, E.J. Atkinson et al. // J. Bone Miner. Res. 2006. №21 (1). P. 171 – 177.