

DOI: 10.16931.1995-5464.20172114-120

Хронический панкреатит, обусловленный первичным гиперпаратиреозом

*Игнатюк В.Г. *, Бритвин Т.А., Воронкова И.А.**ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация*

Представлено клиническое наблюдение хронического кальцифицирующего панкреатита тяжелого течения, обусловленного первичным гиперпаратиреозом с гиперкальциемией. Состояние пациентки осложняли хроническая почечная недостаточность, поражение костной ткани и нервной системы. Несмотря на редкое сочетание, в два этапа удалось выполнить комплексное консервативное и хирургическое лечение, что позволило значительно улучшить состояние больной. Наблюдение демонстрирует возможности современных методов диагностики и комбинированного лечения тяжелого контингента больных с редким сочетанием заболеваний.

Ключевые слова: *околощитовидная железа, паращитовидная железа, поджелудочная железа, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, хронический панкреатит, рак, лучевая диагностика, хирургическое лечение.*

Chronic Pancreatitis Caused by Primary Hyperparathyroidism

*Ignatyuk V.G. *, Britvin T.A., Voronkova I.A.**Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, str. Schepkina, Moscow, 129110, Russian Federation*

It is presented case report of severe chronic pancreatitis caused by primary hyperparathyroidism with hypercalcemia. State of the woman was complicated by chronic renal failure, bone and nervous system lesion. Comprehensive medical and surgical treatment was made within 2 stages despite a rare combination of diseases that significantly improved patient's state. Case report demonstrates the possibilities of modern diagnosis and surgical treatment of heavy contingent of patients with rare combination of diseases.

Key words: *parathyroid gland, pancreas, hyperparathyroidism, hypercalcemia, chronic pancreatitis, cancer, radiological diagnosis, surgical treatment.*

Связь гиперкальциемии с развитием острого и хронического панкреатита отмечена исследователями в середине XX века. Первое сообщение сделано в 1940 г. F.B. Smith и R.T. Cook [1]. Анализ современной зарубежной и отечественной литературы позволяет подтвердить: одним из этиологических факторов, предрасполагающих к появлению панкреатита, может быть длительно существующий первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и, как следствие, гиперкальциемия [1, 2]. Несколько экспериментальных работ подтверждают эту теорию. Показано, что гиперкальциемия может привести к активации внутрипанкреатического трипсина и вызвать панкреатит [3]. Однако очевидно, что для развития панкреатита необходим еще ряд дополнительных факторов, например, таких как генетическая предрасположенность к заболеванию [4].

Отличительной особенностью ПГПТ является высокий уровень кальция с низким уровнем фосфора в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне паратиреоидного гор-

мона. Больные, длительное время страдающие гиперпаратиреозом, могут иметь мочекаменную болезнь, хроническую почечную недостаточность, поражение костной ткани в виде остеопороза, артроза, фиброзно-кистозного остита [5]; кроме того, нередко эти пациенты страдают хроническим болевым синдромом, психическими расстройствами, такими как депрессия.

Для пациентов с хроническим панкреатитом также характерна постоянная боль, депрессия. Очевидно, что больные с подобными симптомами в первую очередь должны быть обследованы на ПГПТ [6]. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка 46 лет госпитализирована в отделение хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на выраженную общую слабость, отсутствие аппетита, потерю массы тела до 25 кг за последний год, боль в верхних отделах живота, боль в суставах, апатию, никтурию, выраженную сухость кожного покрова, шум в голове. Впервые

остро заболела в ноябре 2014 г., когда внезапно отметила выраженную боль в животе, гипертермию, тошноту, рвоту. Стационарное лечение в одной из клинических больниц, диагностирован острый панкреатит. Течение заболевания осложнилось внутрибрюшной левосторонней нижнедолевой пневмонией, двусторонним гидротораксом. Также была впервые выявлена мочекаменная болезнь, конкремент левой почки, повышение уровня ионизированного кальция до 2,7 ммоль/л, креатинина до 227 мкмоль/л, активности амилазы до 1280 Ед/л (допустимо до 100 Ед/л). Проведена интенсивная консервативная терапия, выписана в удовлетворительном состоянии. В декабре 2014 г. рецидив заболевания, повторно госпитализирована в хирургическое отделение той же больницы. В результате обследования диагностирован острый деструктивный панкреатит с формированием острых жидкостных скоплений. Интенсивная консервативная терапия с положительным эффектом, в удовлетворительном состоянии выписана. В январе 2015 г. в связи с ухудшением состояния в виде прогрессирующей общей слабости, потери массы, аппетита, боли в животе госпитализирована в клинический госпиталь. При КТ и УЗИ брюшной полости обнаружены две псевдокисты в теле и хвосте поджелудочной железы 20 и 56 мм. Отмечено повышение уровня ионизированного кальция до 2,58 ммоль/л, гипокалиемия до 2,7 ммоль/л, повышение уровня СА19-9 до 131,2 Ед/л. Проведен курс консервативной терапии с положительным эффектом, в удовлетворительном состоянии выписана. Амбулаторное лечение. В апреле 2015 г. консультирована психиатром, диагностировано органическое депрессивное расстройство, проведено соответствующее лечение. В марте 2015 г. перенесла острый инфаркт головного мозга, диагноз подтвержден при МРТ: картина ишемического нарушения кровоснабжения моста мозга, подострая стадия ишемии в бассейне базилярной артерии (переднемедиальные и переднелатеральные ее ветви), смешанная замести-

тельная гидроцефалия. Стационарное лечение в неврологическом отделении клинического госпиталя с хорошим восстановлением. В связи с сохраняющейся общей слабостью, потерей массы до 25 кг в июне 2015 г. амбулаторно выполнена КТ брюшной полости, головного мозга. Поджелудочная железа обычно расположена, контуры неровные, обнаружены кисты: в головке – 25 мм, в теле – 12 мм, в области хвоста неправильной формы двухкамерная киста 72 × 44 × 45 мм с толстыми стенками, отграниченный выпот под левым куполом диафрагмы; мастоидит, двусторонний средний отит. В июле 2015 г. очередная госпитализация в гастроэнтерологическое отделение клинического госпиталя. При УЗИ шеи щитовидная железа обычно расположена, асимметрично увеличена за счет левой доли, объем которой 22,5 см³, объем правой доли – 6,4 см³. Практически весь объем левой доли представлен узловым образованием с кистозной дегенерацией, умеренно неоднородной структуры, 5,0 × 3,0 × 3,4 см. Выполнена КТ брюшной полости – отрицательная динамика в виде увеличения размера кист поджелудочной железы до 28, 26 и 75 мм, парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. В левой половине живота осумкованная жидкость, асцит. В анализах крови сохраняется гиперкальциемия (ионизированный кальций 2,3 ммоль/л), гипокалиемия 2,8 ммоль/л, креатинин 157,0 мкмоль/л и впервые выявлено повышение уровня паратгормона до 1350 пг/мл. При рентгенографии костей скелета – поражение костной ткани в виде остеопороза, артроза тазобедренных, голеностопных суставов, сколиоза 3-й степени, фиброзно-кистозного остита правой ключицы. Проведен курс консервативной терапии в отделении терапевтической эндокринологии, однако состояние прогрессивно ухудшалось. Переведена в отделение хирургической эндокринологии МОНИКИ. Состояние тяжелое, положение лежа вынужденное, передвигается с большим трудом с помощью родственников, рост 168 см, масса тела 48 кг, кахексия

Сведения об авторах

Игнатюк Вячеслав Григорьевич – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Бритвин Тимур Альбертович – доктор мед. наук, заведующий отделением хирургической эндокринологии ГБУЗ Московской области “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Воронкова Ия Александровна – канд. мед. наук, врач отделения патоморфологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Для корреспонденции *: Игнатюк Вячеслав Григорьевич – 142000, Московская область, г. Домодедово, м-н Востряково, ул. Лесная, д. 5а. Тел.: 8-903-597-71-97 E-mail: slava864@mail.ru

Ignatyuk Vyacheslav Grigorievich – Cand. of Med. Sci., Researcher at the Department of Endocrine Surgery, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Britvin Timur Albertovich – Doct. of Med. Sci., Head of the Department of Endocrine Surgery, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Voronkova Iya Alexandrovna – Cand. of Med. Sci., Physician at the Pathomorphology Department, Endocrinology Research Center of Russian Ministry of Health.

For correspondence *: Ignatyuk Vyacheslav Grigorievich – 5a, str. Forest, m-d Vostryakovo, Domodedovo, the Moscow Region. 142000, Russian Federation. Phone: 8-903-597-71-97. E-mail: slava864@mail.ru

(индекс массы тела 17,01 кг/м²). Телосложение астеническое, неправильное, выраженный сколиоз, крупные суставы увеличены. В области правой ключицы объемное образование до 4 см, при пальпации – костной плотности. Кожный покров выражено бледный, сухой, тургор кожи резко снижен. Отеки голеней и стоп. Дыхание везикулярное, в нижних отделах слева ослабленное, отдельные сухие хрипы. Тоны сердца ритмичные, приглушены, пульс 90 в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот асимметричен, левая половина увеличена. При пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, левом подреберье – здесь пальпируется объемное смещаемое образование до 15,0 см. Симптомы раздражения брюшины отрицательные, отмечен выраженный “шум плеска”. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 2–4 см, плотноэластической консистенции. Стул неустойчивый, тенденция к запорам. Мочеиспускание самостоятельное, диурез несколько уменьшен, дизурия в ночное время. *Местный статус.* Щитовидная железа плотной консистенции, не увеличена, узловых образований нет, симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. В анализах крови анемия (гемоглобин 76 г/л), увеличение СОЭ до 45 мм/ч, гипопроотеинемия (общий белок 56 г/л), гипоальбуминемия 35 г/л, кальций общий 3,36 ммоль/л, кальций ионизированный 2,14 ммоль/л, калий 3,8 ммоль/л, креатинин 152 мкмоль/л, паратгормон 2517,40 пг/мл. Дополнительно выполнена КТ шеи с контрастированием: вдоль заднего контура левой доли щитовидной железы изолированное новообразование овальной формы 37 × 26 × 61 мм – аденома парашитовидной железы (рис. 1). На основании результатов обследования диагностирован первичный гиперпаратиреоз висцеропатической формы, тяжелого течения; аденома парашитовидной железы слева; хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, хроническая почечная недостаточность 3-й степени; хронический кальцифицирующий панкреатит, псевдокисты поджелудочной железы, панкреатогенный асцит. Также установлена дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени смешанного генеза с вестибулоатактическим и синкопальным состоянием, признаки перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Консилиум учел тяжелое состояние пациентки и принял решение разделить хирургическое лечение на два этапа. Проведен курс интенсивной предоперационной подготовки, направленный на коррекцию гиперкальциемии (внутривенное введение физиологического раствора 2400 мл/сут с последующим введением фуросемида, мимпары 30 мг/сут), железодефицитной анемии (космофер 200 мг/сут, сорбифер, эритроцитарная взвесь), гипокалиемии (внутривенно хлорид калия 4% – 50 мл/сут). Выполнена ЭГДС, установлен назоеюнальный зонд для длительного энтерального питания. Применяли сбалансированные энтеральные питательные смеси типа Нутризон с увеличенным содержанием белка и углеводов. После стабилизации

и некоторого улучшения состояния 12.08.2015 выполнен первый этап хирургического лечения – удаление опухоли левой нижней околощитовидной железы, гемитиреоидэктомия (рис. 2). Гистологическое исследование: рак околощитовидной железы, индекс пролиферации Ki-67 с максимальным значением 12% (рис. 3). Послеоперационное течение достаточно гладкое, рана зажила первичным натяжением. Уровень общего и ионизированного кальция в послеоперационном периоде уменьшился до 2,5 и 1,4 ммоль/л соответственно. Состояние больной улучшилось, расценено как средней тяжести. Выписана для продолжения амбулаторного лечения. В октябре 2015 г. повторно госпитализирована в отделение хирургической эндокринологии. Выполнена КТ (18.09.2015). Гепатомегалия (краниокаудальный размер правой доли до 198 мм), нижний контур печени на уровне входа в малый таз, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь не увеличен, стенка уплотнена, в полости мелкие конкременты. Поджелудочная железа обычно расположена, головка и тело не увеличены в размерах, контуры неровные, множество кальцинатов, проток поджелудочной железы не расширен. В области тела кистозное новообразование 12 мм, в области хвоста – неправильной формы двухкамерная кистозная опухоль 78 × 46 × 48 мм с толстыми стенками. Паранкреатическая клетчатка инфильтрирована, в левой половине живота под диафрагмой осумкованная жидкость. Селезенка увеличена, контур нечеткий. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Двусторонний нефроптоз. Почки в размерах не увеличены, контуры ровные, паренхиматозный слой не истончен, объемных образований нет, чашечно-лоханочная система и мочеточники не расширены. На уровне средней группы чашечек слева кальцинат (рис. 4). После предоперационной подготовки 01.10.2015 больная оперирована. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости с интраоперационным УЗИ в левой половине живота обнаружено мягкоэластической консистенции объемное образование до 25,0 см, состоящее из кисты хвоста поджелудочной железы, селезенки, большого сальника, спаянного с желудком и селезеночным изгибом ободочной кишки. Под диафрагмой слева порядка 150,0 мл осумкованной геморрагической жидкости и “старых” организованных сгустков крови. После рассечения желудочно-ободочной связки, вскрытия сальниковой сумки найдена двухкамерная киста хвоста поджелудочной железы до 20 см с плотными стенками. Киста пенетрирует в ворота селезенки с частичным надрывом капсулы органа. В области тела железы второй кисты (см. результаты КТ) не найдено, что расценили как локальное расширение протока поджелудочной железы. Печень увеличена, обычной окраски, желчный пузырь с утолщенной стенкой, в полости множество конкрементов. Общий желчный проток не расширен. С учетом результатов интраоперационной ревизии с техническими трудностями выполнена дистальная

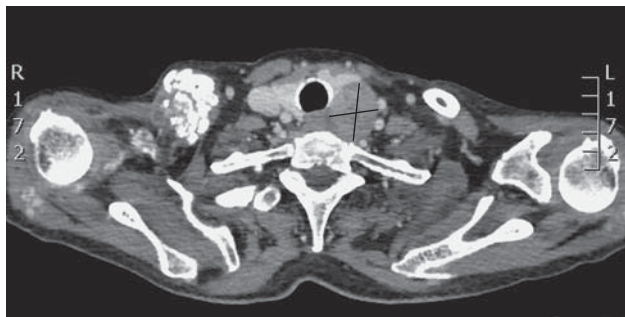


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Опухоль левой нижней околощитовидной железы.



Рис. 2. Макрофото. Удаленный препарат рака околощитовидной железы.

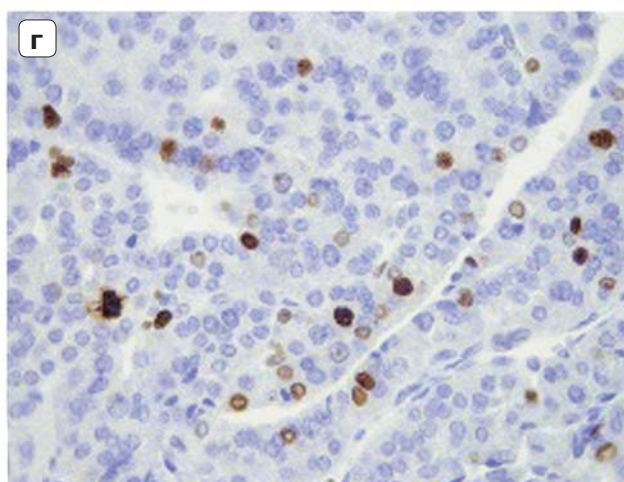
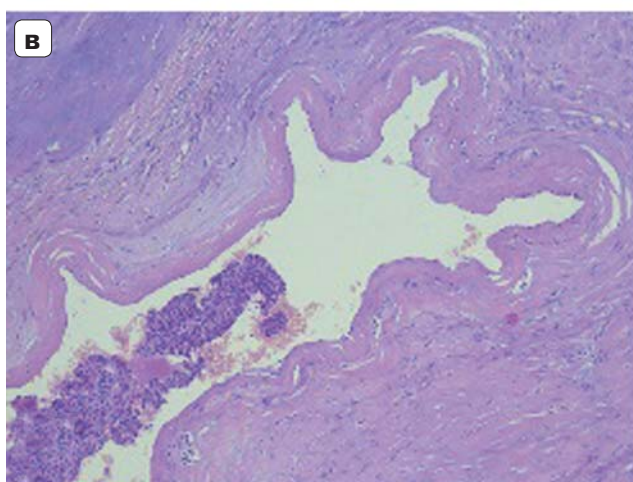
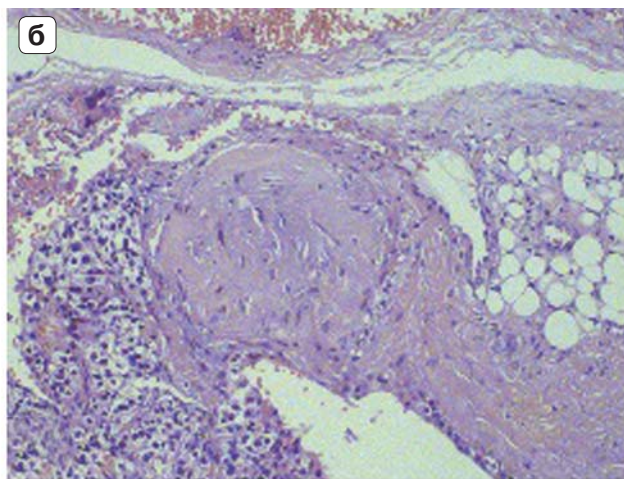
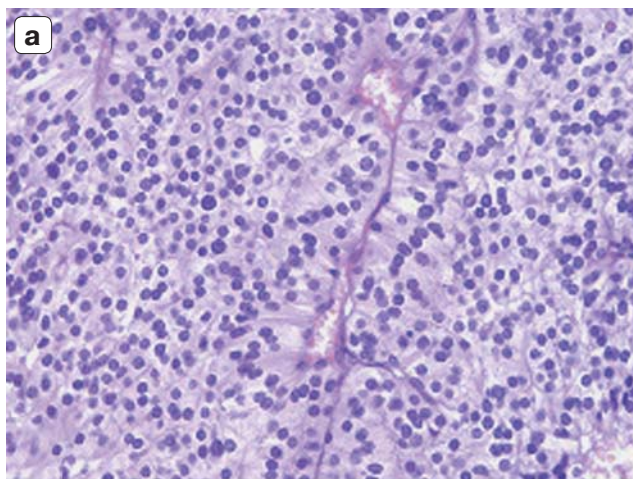


Рис. 3. Микрофото. Рак околощитовидной железы: а – рак околощитовидной железы из главных клеток; здесь и далее – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – периневральная инвазия, $\times 200$; в – сосудистая инвазия, $\times 100$; г – иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферации Ki-67 12%, $\times 400$.

субтотальная резекция поджелудочной железы: единым блоком удалены хвост, тело поджелудочной железы, псевдокиста, селезенка (рис. 5). Холецистэктомия. Брюшная полость дренирована, ушита наглухо. Гистологическое исследование (рис. 6): стенка кистозного образования представлена волокнистой соединительной тканью без эпителиальной выстилки, с диффузно-очаговой лимфо- и плазмноклеточной воспалительной инфильтрацией, с примесью немно-

гочисленных гигантских многоядерных клеток расщепления инородных тел, отложениями пигмента желтого цвета, включениями островков неизменной ткани поджелудочной железы, кистозно расширенными протоковыми структурами, в просвете которых содержится белковый секрет, очагами кровоизлияний различной давности с выпадением кристаллов холестерина, отложениями кальция. Прилежащие к капсуле лимфатические узлы нормального гисто-

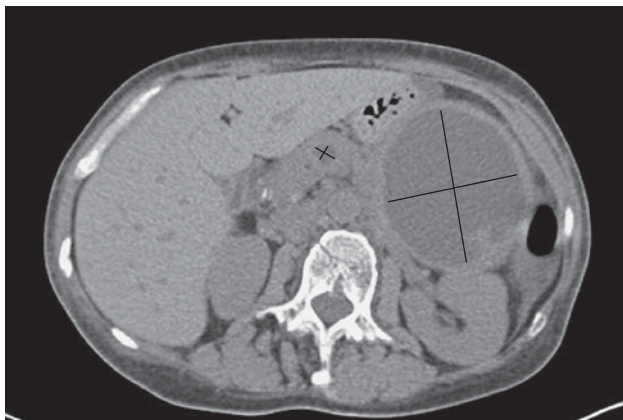


Рис. 4. Компьютерная томограмма. Псевдокиста хвоста и тела поджелудочной железы.



Рис. 5. Макрофото. Удаленный хвост, тело поджелудочной железы с псевдокистой и селезенкой.

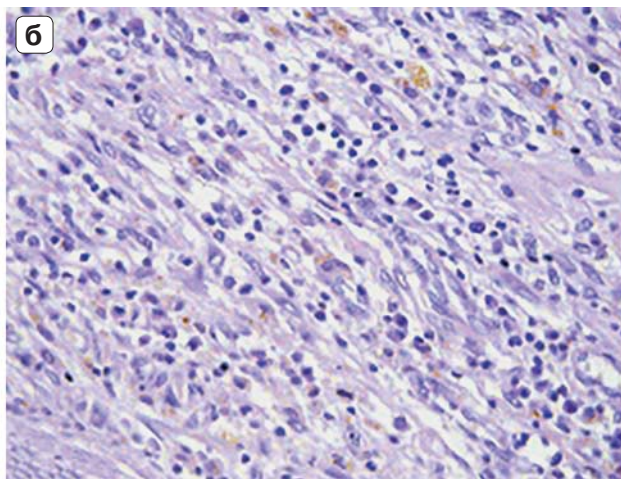
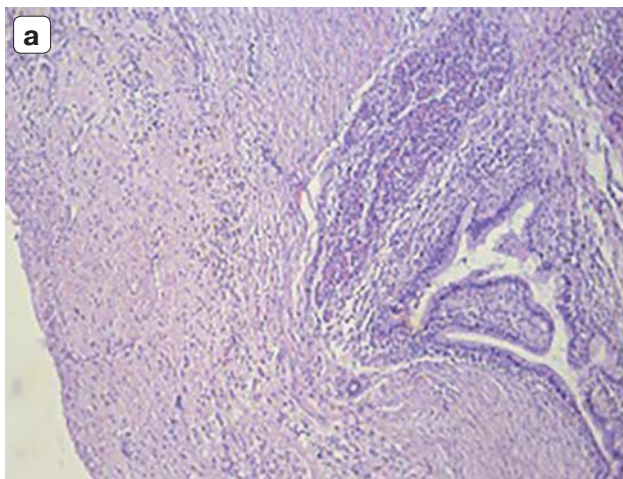


Рис. 6. Микрофото. Стенка кисты поджелудочной железы: а – стенка кисты с включением островков неизменной ткани поджелудочной железы и протоковыми структурами, $\times 100$; б – стенка кисты представлена волокнистой соединительной тканью с диффузной лимфо-, лейкоцитарной инфильтрацией, $\times 400$.

логического строения. Морфологическое строение соответствует ложной кисте поджелудочной железы. Селезенка с полнокровием красной пульпы, лимфоидные фолликулы множественные, средних размеров, часть с реактивными центрами. Желчный пузырь с гистологическими признаками хронического холецистита. Послеоперационный период протекал тяжело, осложнился двусторонней полисегментарной пневмонией, экссудативным плевритом слева. В результате соответствующего лечения пневмония и плеврит разрешились. Дренажи удалены. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты. Выписана для дальнейшей амбулаторной реабилитации под наблюдением хирурга, эндокринолога, нефролога. Назначен прием креона, омепразола, рекомендован лабораторный контроль уровня мочевины, креатинина, кальция крови. При контрольном осмотре через 3 мес состояние удовлетворительное. Прибавила 5 кг. Отмечает увеличение двигательной активности, передвигается самостоятельно без дополнительной опоры. Депрессия отсутствует, боль в животе не беспокоит.

Сохраняются признаки артроза крупных суставов с умеренным болевым синдромом, повышенный уровень мочевины до 13 ммоль/л и креатинина до 152 мкмоль/л; гемоглобин возрос до 152 г/л.

Небольшое число клинических наблюдений и данные литературы не позволяют однозначно выработать и рекомендовать тактику лечения таких больных. Однако представленное клиническое наблюдение ярко демонстрирует возможность развития острого панкреатита и переход его в хроническую кальцифицирующую кистозную форму на фоне длительно существующего первичного гиперпаратиреоза и гиперкальциемии. Современные методы лабораторной и инструментальной диагностики позволили диагностировать заболевание и локализовать опухоль околощитовидной железы. Двухэтапный подход позволил на первом этапе после удаления рака околощитовидной железы нормализовать кальциевый и минеральный обмен, нормализовать

уровень паратгормона, улучшить общее состояние пациентки и по данным предоперационной КТ брюшной полости ликвидировать две из трех кист поджелудочной железы, панкреатогенный асцит. Улучшение состояния поджелудочной железы после паратиреоидэктомии косвенно свидетельствует о влиянии гиперкальциемии на ее функцию. На втором этапе, после достаточной стабилизации состояния пациентки, удалось выполнить дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с большой ложной кистой и селезенкой. Комплексный подход к лечению и последующая послеоперационная реабилитация позволили улучшить состояние больной до вполне удовлетворительного.

Однозначно можно сделать вывод о необходимости у всех пациентов с острым панкреатитом неалкогольной и билиарной этиологии определять уровень сывороточного кальция, паратгормона, а пациентам с ПГПТ выполнять исследование органов желудочно-кишечного тракта для выявления панкреатита.

● Список литературы / References

1. Smith F.B., Cook R.T. Acute fatal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1940; 2: 650.
2. Bai H.X., Lowe M.E., Husain S.Z. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52 (3): 262–270. DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182061d75.
3. Mithofer K., Fernandez-del Castillo C., Frick T.W., Lewandrowski K.B., Rattner D.W., Warshaw A.L. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*. 1995; 109 (1): 239–246.
4. Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V., Bulut K., Werner I., Dekomien G., Klein W., Bartsch D., Schmidt W.E. Pancreatitis in primary hyperparathyroidism-related hypercalcaemia is not associated with mutations in the CASR gene. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2007; 115 (8): 527–529.
5. Heath H. 3rd. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *J. Bone Miner Res.* 1991; 6 (Suppl 2): S63–70; discussion.
6. Chauhan S., Forsmark C.E. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24 (3): 323–335. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.007.

Статья поступила в редакцию журнала 16.01.2017.
Received 16 January 2017.

Комментарий

Авторы приводят собственное клиническое наблюдение за пациенткой, у которой на фоне первичного гиперпаратиреоза, обусловленного злокачественной опухолью (раком) околощитовидной железы, возник комплекс тяжелых осложнений, включающий гиперкальциемию с развитием хронической почечной недостаточности и поражением костной ткани, развился рецидивирующий калькулезный панкреатит. Осложнением последнего явился тотальный панкреонекроз с образованием множественных постнекротических псевдокист, с некрозом ткани селезенки с повторными аррозионными кровотечениями. Несмотря на достаточно продолжительное консервативное лечение, отмечалось прогрессирование осложненного панкреатита, что заставило авторов сообщения перейти к хирургическому лечению. Вполне обоснованной оказалась выбранная авторами тактика двухэтапного хирургического лечения. Первым этапом выполнено удаление левой нижней околощитовидной желе-

зы и гемитиреоидэктомия, а вторым — левосторонняя гемипанкреатэктомия с удалением постнекротических псевдокист и спленэктомией, а также холецистэктомия в связи с холецистолитиазом. Проведенное лечение увенчалось благоприятным непосредственным и отдаленным результатом.

Таким образом, авторами проиллюстрировано необычное развитие рецидивирующего осложненного панкреатита, возникшего как следствие гиперпаратиреоза, развившегося как следствие злокачественной опухоли парашитовидной железы. Авторами совершенно справедливо подчеркнута необходимость предполагать наличие гиперпаратиреоза как этиологического фактора осложненного рецидивирующего панкреатита у пациентов при отсутствии других, более распространенных этиологических факторов — алкоголизма и желчнокаменной болезни. В статье обоснована тактика обследования подобных пациентов. Также продемонстрирована эффективность участия в лечении пациентки хирургов различной специализации — эндокринологов и панкреатологов.

Профессор М.В. Данилов