



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451

УДК [616-008.9-06:616.447-006.6]-07

EDN: CKMHFO



В.Н. Ларина, Е.В. Кудина, Д.С. Амирян,
Е.Н. Шерегова, К.А. Замятин, Л.А. Корсаева

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия

НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

V.N. Larina, E.V. Kudina, D.S. Amirian,
E.N. Sheregova, K.A. Zamyatin, L.A. Korsaevea

Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russia

Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia

Резюме

Гиперкальциемия представляет собой нарушение минерального обмена, возникающее, как правило, в результате повышения функции паращитовидных желез с развитием гиперпаратиреоза. Данное состояние могут спровоцировать различные факторы, например, развитие доброкачественной гиперплазии паращитовидных желез, облучение, употребление определенных лекарственных препаратов, снижение уровня кальция в организме, патология со стороны почек, а также нарушение функции паращитовидных желез и другие. Сложность диагностики данной патологии обусловлена как редкой встречаемостью, так и отсутствием патогномичной симптоматики. Клинические проявления гиперкальциемии многообразны и проявляются патологией желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также развитием мочекаменной болезни и остеопорозом. Важность своевременного диагностирования гиперкальциемии обусловлена не только необходимостью улучшить качество жизни пациента и предотвратить развитие осложнений, но и возможностью раннего выявления наиболее грозной причины гиперпаратиреоза — рака паращитовидных желез. В статье обсуждается история болезни пациента 46 лет, отражающая позднюю диагностику гиперкальциемии и развитие рака паращитовидной железы, несмотря на длительно существующие клинические проявления гиперкальциемии и стойкие отклонения лабораторных показателей с повышением уровня щелочной фосфатазы; свободного и ионизированного кальция. Сделан акцент на проявлениях гиперкальциемии, которые должны были насторожить врачей и направить диагностический поиск в правильное русло. Подчеркивается важность тщательного сбора анамнеза и интерпретации каждого клинического проявления.

Ключевые слова: гиперкальциемия злокачественных новообразований, паратиреоидный гормон, паращитовидные железы, кальций

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 27.05.2024 г.

Одобрена рецензентом 29.05.2025 г.

Принята к публикации 08.07.2025 г.

Для цитирования: Ларина В.Н., Кудина Е.В., Амирян Д.С. и др. НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 443–451. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451. EDN: CKMHFO

Abstract

Hypercalcemia is a disorder of mineral metabolism that typically arises due to increased parathyroid gland function, leading to hyperparathyroidism. This condition can be triggered by various factors, such as the development of benign parathyroid hyperplasia, radiation exposure, the use of certain medications, decreased calcium levels in the body, renal pathology, impaired parathyroid gland function, and others. The complexity of diagnosing this condition is attributed to its rare occurrence and the absence of pathognomonic symptoms. The clinical manifestations of hypercalcemia are diverse and include gastrointestinal and nervous system disorders, as well as the development of urolithiasis and osteoporosis. The importance of timely diagnosis of hypercalcemia lies not only in the need to improve the patient's quality of life and prevent complications but also in the early detection of the most severe cause of hyperparathyroidism—parathyroid cancer. This article discusses the case history of a 46-year-old patient, illustrating the delayed diagnosis of hypercalcemia and the development of parathyroid cancer despite long-standing clinical manifestations of hypercalcemia and persistent laboratory abnormalities, including elevated levels of alkaline phosphatase, free and ionized calcium. The clinical case analysis emphasizes the manifestations of hypercalcemia that should have alerted clinicians and guided the diagnostic process in the right direction. The importance of thorough history-taking and the interpretation of each clinical manifestation is underscored.

Key words: hypercalcemia of malignant neoplasms, parathyroid hormone, parathyroid glands, calcium

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 27.05.2024

Reviewer approved 29.05.2025

Accepted for publication on 08.07.2025

For citation: Larina V.N., Kudina E.V., Amirian D.S. et al. Untimeliness of Diagnosis of Parathyroid Cancer on The Background of Long-Term Hypercalcemia. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 443–451. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-443-451. EDN: CKMHFO

IL — Interleukin — Интерлейкин, PTHrP — parathyroid hormone-related protein — паратгормоноподобный белок, ГКЗН — гиперкальциемия злокачественных новообразований, ЗНО — злокачественное новообразование, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПЩЖ — паращитовидная железа, УЗИ — ультразвуковая диагностика, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Рак паращитовидной железы (ПЩЖ) представляет собой редкое спорадическое или наследственное эндокринное злокачественное новообразование (ЗНО), на долю которого приходится <1 % случаев первичного гиперпаратиреоза, характеризующееся нарушением обмена кальция и фосфора с поражением других систем органов [1, 2].

Гиперкальциемия встречается примерно у 1 % населения мира, среди которого у 90 % лиц она связана со ЗНО [3, 4].

Гиперкальциемия злокачественных новообразований (ГКЗН) — состояние, которое характеризуется высокой смертностью и является наиболее частым метаболическим осложнением онкологической патологии [5].

При опухолях гиперкальциемия в большинстве случаев может быть вызвана повышенной резорбцией кости с высвобождением кальция с последующей нагрузкой гиперкальциемией на почки [6].

Гиперкальциемия определяется при концентрации кальция выше 10,5 мг/дл и является относительно распространенной проблемой, которая всегда отображает наличие основного заболевания [3, 6].

Механизмы развития гиперкальциемии

Различают четыре основных механизма гиперкальциемии:

1. Избыточный синтез внепочечного 1,25[ОН]2D.
2. Гуморальная ГКЗН.
3. Локальная остеолитическая гиперкальциемия с секрецией других гуморальных факторов, связанных с повышением уровня кальция крови.
4. Эктопическая продукция ПТГ.

Первичный гиперпаратиреоз.

В 80 % случаев первичный гиперпаратиреоз возникает на фоне доброкачественной гиперплазии (аденома) одной паращитовидной железы, а в 20 % — двух-трех желез, редко — всех четырех, что приводит к избыточной секреции ПТГ. Данное состояние в менее 1 % случаях развивается при раке ПЩЖ, как у мужчин, так и у женщин.

Вторичный гиперпаратиреоз.

Состояние, при котором такие патологии, как гипокальциемия или хроническое заболевание почек, провоцируют повышенную секрецию ПТГ паращитовидными железами.

Третичный гиперпаратиреоз.

Функционирование паращитовидных желез, приобретающее автономный характер продукции ПТГ, не зависящий от экзогенной стимуляции, называется третичным гиперпаратиреозом.

Клинические проявления

Симптомы ГКЗН появляются при уровне общего кальция выше 3,0 ммоль/л и являются неспецифическими, однако, их проявление напрямую зависит от тяжести состояния, уровня кальция и наличия или отсутствия костных метастазов [5].

В зависимости от содержания кальция гиперкальциемию классифицируют на:

- легкую — концентрация кальция в сыворотке крови <10,5–12 мг/дл [3 ммоль/л];
- умеренную — Ca 12,1–14 мг/дл [3–3,5 ммоль/л];
- тяжелую — Ca >14 мг/дл [>3,5 ммоль/л] [4, 5, 7].

Клинические проявления гиперкальциемии со стороны сердечно-сосудистой системы зависят не только от уровня кальция в крови, но и от наличия сопутствующей патологии. При увеличении кальция в крови до 3,2–3,4 ммоль/л возможно снижение автоматизма и укорочение длительности систолы желудочков.

При уровне кальция выше 3,3 ммоль/л наблюдается укорочение интервала QT, при уровне 3,3–4,0 ммоль/л — атриовентрикулярная блокада, при уровне выше 4,0 ммоль/л возрастает риск внезапной остановки сердца. У пациентов возможно развитие фибрилляции желудочков, брадиаритмии и артериальной гипертензии.

Психоневрологические нарушения проявляются усталостью, вялостью, апатией, гипорефлексией, мышечной слабостью с развитием парезов и паралича, головной болью, судорогами, нарушениями восприятия и поведения, признаками подкоркового отека, сопором и комой. По мере прогрессирования неврологических расстройств на фоне полиурии и полидипсии развивается дегидратация, почечная недостаточность, прогрессирование мочекаменной болезни с нефрокальцинозом и нефролитиазом.

Такие диспепсические явления, как тошнота, рвота, запор, могут привести к развитию анорексии, язвенной болезни или кишечной непроходимости. К неспецифическим проявлениям также относят кожный зуд и боль в костях [2, 6].

Диагностика

Во время первичного обследования определяют уровень сывороточного кальция — сумму физиологически неактивного, связанного с переносчиком, и активного, ионизированного кальция. Однако повышенный уровень кальция требует повторного подтверждения с уточнением концентрации общего и ионизированного кальция. В данном случае следует учитывать факторы, влияющие на интерпретацию результатов: сывороточный белок альбумин, pH крови. При отклонении уровня альбумина от нормы уровень

сывороточного кальция необходимо скорректировать с помощью формулы:

$$\text{Скорректированный кальций} = \text{общий кальций} + [0,8 \times (4,0 - \text{альбумин})].$$

Далее измеряют ПТГ и РТНгР, повышение уровня которых не происходит одновременно, за исключением наличия более одной причины. В случае высокого уровня ПТГ на фоне гиперкальциемии возможны гипофосфатемия, гиперхлоремия и легкий метаболический алкалоз. При снижении уровня РТНгР измеряют концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D. Гиперкальциемия с обнаруженным низким уровнем ПТГ, РТНгР и 1,25 [ОН] 2D на фоне метастазирования в кости может быть рассмотрена, как причина ГКЗН.

Визуализирующие методы обследования первичного гиперпаратиреоза не относят к обязательным, однако они предоставляют информацию о локализации поражения железы для дальнейшего оперативного вмешательства. Также, применяют денситометрию для оценки минеральной плотности кости.

Рак паращитовидной железы

Встречаемость рака ПЩЖ не зависит от пола, в отличие от первичного гиперпаратиреоза, где соотношение по встречаемости заболевания у женщин и мужчин составляет 3–4:1, а также не имеет расовой предрасположенности. Заболевание дебютирует в возрасте около 50 лет на момент постановки диагноза [8–10].

Клиническая картина

Рак ПЩЖ, в большинстве случаев, представлен функционирующей опухолью, для которой характерны признаки гиперкальциемии. При ЗНО ПЩЖ наиболее выраженными являются симптомы со стороны костной и почечной системы: полиурия, полидипсия, проявления мочекаменной болезни (почечные колики), боль в костях, патологические переломы [8, 11].

Крайне редко рак ПЩЖ может встречаться в виде нефункционирующей опухоли с нормокальциемией и пальпируемым образованием на шее, которая часто определяется на поздних стадиях из-за трудностей диагностики. При данном типе опухоли наблюдается тенденция к метастазированию с разной локализацией: шейные лимфатические узлы, кости, печень и легкие [8].

Диагностика

Вследствие обезвоживания и нефролитиаза и/или нефрокальциноза на фоне гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ в сыворотке крови снижается скорость клубочковой фильтрации.

В амбулаторной практике проведение биохимического анализа крови необходимо для выявления повышенного уровня щелочной фосфатазы, что может указывать на тяжесть поражения скелета, и определения хорионического гонадотропина человека, в частности его гипергликозилированной изоформы [9, 11].

В первую очередь, для диагностики рака ПЩЖ проводят ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором обнаруживают образования больших размеров ($>3,0$ см), тенденцию к неомогенности со сниженной эхогенностью, признаки дегенерации (кистозные полости, кальцификаты, неровные края). Для исключения поражения лимфатических узлов также показано УЗИ, при необходимости — с последующей биопсией.

Для уточнения локализации поражения выполняют компьютерную томографию с контрастом.

Магнитно-резонансная томография позволяет оценить состояние мягких тканей шеи с целью выявления возможного развития эктопических желез и установления связи с окружающими структурами.

Для клеток злокачественной опухоли характерен повышенный метаболизм глюкозы из-за наличия большого количества белков-переносчиков. Поэтому, в качестве высокоинформативного метода исследования, используют позитронно-эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой, что дает возможность легко оценить первичные опухоли, однако микрометастатические поражения размером <6 мм могут быть упущены. Агрессивность опухоли ПЩЖ связана с показателем стандартизированных значений поглощения [8, 11].

Для определения первичной локализации новообразования и обнаружения метастатических поражений проводят скинтиграфию с технецием [^{99m}Tc]. Однако скинтиграфия малоинформативна для проведения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований [11, 12].

К признакам ЗНО ПЩЖ с атипичными цитологическими и архитектурными особенностями относят клеточные гнезда в соединительнотканной перегородке, выраженный фиброз ткани, опухолевые клетки, обнаруженные в опухолевой капсуле или подозрение на инвазию, а также цитологическую атипию, проявляющуюся митотической активностью $>5/10$ мм² или индексом пролиферации Ki-67 $>5\%$ [8, 9, 11, 12].

Пациентам с верифицированным раком ОЩЖ рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа с целью исключения герминальных мутаций в гене CDC73, а также иммуногистохимических исследований [13].

Несмотря на наличие достаточного диагностического арсенала для диагностики ЗНО ПЩЖ следует отметить, что в первичном звене врачам далеко не всегда удается проявить должную онконастороженность, в силу таких факторов как загруженность специалистов, кадровый дефицит и ограничение времени на прием.

Представленный ниже клинический случай пациента, 46 лет, наблюдающегося у врача-терапевта с 2014 г., наглядно демонстрирует важность учета и вдумчивого анализа всех клинических и лабораторных проявлений конкретного заболевания, что особенно важно для диагностики заболеваний, редко встречающихся в обычной работе врача общей практики.

В январе 2017 г. пациент обратился к участковому врачу-терапевту, с жалобами на боль в эпигастрии, вздутие живота, изжогу, темный стул в течение

2 месяцев на фоне приема висмута трикалия дицитрата. Проведена ЭГДС, выявлен поверхностный гастрит, умеренно выраженный бульбит. Со слов пациента, ранее диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, однако документального подтверждения диагноза нет. При фиброколоноскопии (ФКС) подтверждена дискинезия по гипертоническому типу, органической патологии не выявлено. УЗИ гепатобилиарной системы: гепатомегалия, признаки жирового гепатоза. В анализах крови отмечалось умеренное повышение трансаминаз (АЛТ 79 Ед/л, АСТ 81 Ед/л (в норме до 40 Ед/л)), гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,1 ммоль/л, в норме 3,4–6 ммоль/л), повышение СОЭ (77 мм/час, в норме — 1–30 мм/час). Пациент консультирован гастроэнтерологом. Диагноз: хронический поверхностный гастрит, хронический дуоденит, обострение, стеатогепатит, синдром раздраженной кишки без диареи. Рекомендовано соблюдение диеты, прием ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов и пробиотиков.

При сборе анамнеза гастроэнтеролог отметил ранее диагностированную мочекаменную болезнь, что не было указано в осмотре терапевта.

В 2018 г. пациент трижды (январь, апрель, май) был госпитализирован в связи с рецидивирующими почечными коликами.

В истории болезни приведены данные УЗИ почек от мая 2021 — патологии не выявлено.

В декабре 2018 г. на рентгенограмме был подтвержден перелом, полученный в быту (во время борьбы на пальцах), с последующей иммобилизацией до 3-х недель.

30 мая 2019 г. пациент обратился к участковому терапевту с жалобами на тремор левой ноги, скованность и ухудшение зрения с тенденцией к прогрессированию в течение полугода. Была назначена консультация невролога.

6 июня 2019 г. пациент консультирован неврологом. При сборе анамнеза было уточнено, что с 20-летнего возраста тремор возникал при волнении, однако в течение последних лет он усилился. Также появились и стали прогрессировать слабость, снижение памяти. После осмотра был выставлен предварительный диагноз «Экстрапирамидное и двигательное расстройство неуточненное. Эписиндром». Назначен курс лечения гопантеновой кислотой и этилметилгидроксипиридина сукцинатом продолжительностью 2 месяца. Пациент направлен в Центр экстрапирамидных заболеваний ГКБ им. С.П. Боткина, однако консультация проведена не была по личным обстоятельствам пациента.

При повторной консультации пациента терапевтом по результатам обследования были выявлены отклонения в биохимическом анализе крови (Са общий и ионизированный — 3,2/1,43 ммоль/л (в норме 2,2 — 2,65/0,9 — 1,38 ммоль/л); фосфор — 0,72 ммоль/л (в норме 0,87 — 1,45 ммоль/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) — 405 Ед/л (в норме 30 — 120 Ед/л), глюкоза — 8 ммоль/л). Пациент направлен на консультацию эндокринолога.

На приеме эндокринолога 6 сентября пациент предъявлял жалобы на чувство кома в горле, частое

мочеиспускание, жжение в ногах. Предварительно установлен диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе», однако при последующем контроле повышения уровня глюкозы выявлено не было, HbA1c был в пределах нормы (5,3 %). Диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе» не был подтвержден, дополнительные обследования не проводились.

Также в сентябре был повторно консультирован неврологом, проведено обследование. На электроэнцефалограмме обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера. Дано повторное направление в Центр экстрапирамидных заболеваний ГKB им. С.П. Боткина.

В дальнейшем пациент самостоятельно наблюдался у невролога медицинского центра, со слов диагностирована болезнь Паркинсона, однако документальных подтверждений представлено не было.

В 2020 г. пациент в поликлинику не обращался.

Обратился к врачу общей практики 29.04.2021 с жалобами на головокружение, частую головную боль. При обследовании выявлено стойкое повышение артериального давления, диагностирована гипертоническая болезнь, назначена антигипертензивная терапия в виде амлодипина 5 мг. Пациент был взят на динамическое наблюдение.

В биохимических анализах крови в динамике отмечалось стойкое повышение ЩФ, умеренное (без отрицательной динамики) повышение уровня трансаминаз, незначительное повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, постепенное нарастание уровня креатинина.

В августе 2023 г. пациент обратился к врачу общей практики с жалобами на боль в шее, в ногах, голенях, в мышцах, усиливающуюся после нагрузки, онемение в руках, слабость, утреннюю скованность, тремор рук. При проведении лабораторного исследования выявлено снижение уровня витамина D (6,44 нг/мл, в норме 30 — 70 нг/мл) и неорганического фосфора (0,81 ммоль/л, в норме 0,87 — 1,45 ммоль/л), повышение креатинина (127 мкмоль/л, в норме 61 — 120 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 57 мл/мин/1,73 м²), Са ионизированного (1,49 ммоль/л), Са общего (3,24 ммоль/л) и ПТГ (58,21 ммоль/л, в норме 1,48 — 7,63 ммоль/л). С подозрением на гиперпаратиреоз пациент направлен на УЗИ ЩЖ и ПЩЖ с последующей консультацией эндокринолога. На УЗИ ЩЖ и ПЩЖ были обнаружены очаговые изменения, практически вся левая доля представлена гипоехогенным узлом размерами 52х30 мм, неоднородной структуры, с жидкостным компонентом 14 мм, с выраженным кровотоком смешанного типа, регионарные лимфатические узлы не изменены. Заключение: правая доля TI-RADS: 1, левая доля TI-RADS: 4 (узел более 1 см). На основании полученных данных эндокринолог выставил диагноз «Гиперпаратиреоз неуточненный. Многоузловой зоб, 2 степени». С предварительным диагнозом «Новообразование неопределенного или неизвестного характера щитовидной железы. Цитологическая картина подозрительна в отношении ЗНО пациента направили на консультацию к онкологу.

Для определения минеральной плотности кости выполнена рентгеновская денситометрия: Т-критерий = -2,7 стандартных отклонений на уровне L1-L4 позвонков, что соответствует остеопорозу, Т-критерий = -1,7 стандартных отклонений справа и слева на уровне шейных позвонков — остеопении.

Следует отметить, что масса тела (92 кг) и рост (178 см) не менялись за все время наблюдения. Также не было отмечено нарушения походки.

В сентябре 2023 г. пациенту амбулаторно выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), по результатам которой обнаружена ядерная атипия (Категория III. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopatology). В октябре после проведения повторной ТАБ узла левой доли щитовидной железы онкологом был выставлен диагноз «Новообразование неопределенного или неизвестного характера щитовидной железы», ввиду чего была выполнена видеоассистированная минимально инвазивная тиреоидэктомия, нервосберегающая шейная лимфаденэктомия (уровень VI) с основным диагнозом «ЗНО щитовидной железы. Папиллярный рак щитовидной железы ст. За, 1 стадия. Стадия опухолевого процесса — 1, клиническая группа: Па». Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие очага злокачественной светлоклеточной опухоли с фокальной сомнительной сосудистой инвазией и инвазией в структуры оттесненных долек ПЩЖ.

После получения результатов гистологического исследования обеих долей удаленной щитовидной железы (Левая доля размерами 5,3х4х3 см. На разрезе тотально замещена плотноэластичным сероватым узлом, с кистозной полостью диаметром 1,5 см) пациенту выставлен основной диагноз «Светлоклеточный рак левой парашитовидной железы. Состояние после хирургического лечения от 10.10.2023». В послеоперационном периоде отмечалось значительное улучшение общего состояния — уменьшилась слабость, тремор, перестали беспокоить парестезии и диспептические проявления. В биохимическом анализе крови вскоре после операции нормализовался уровень кальция. Нормокальциемия сохраняется на протяжении года после оперативного вмешательства.

Этапы анамнеза пациента от появления первых симптомов до постановки диагноза и проведения оперативного лечения представлены на рисунке 1.

В настоящее время пациент наблюдается онкологом и эндокринологом. Диагноз: послеоперационный гипотиреоз, гипопаратиреоз. Учитывая отсутствие метастатического распространения опухоли и полное ее оперативное удаление высокостепенно благоприятный клинический исход у данного пациента, хотя несвоевременное выявление гиперкальциемии могло привести к частично необратимой патологии, прежде всего, неврологической, что существенно снижает качество жизни. Пациент подлежит пожизненному диспансерному наблюдению с регулярным медицинским обследованием для предупреждения развития осложнений, выявления рецидивов и прогрессирования заболевания, а также своевременной коррекции лечения.

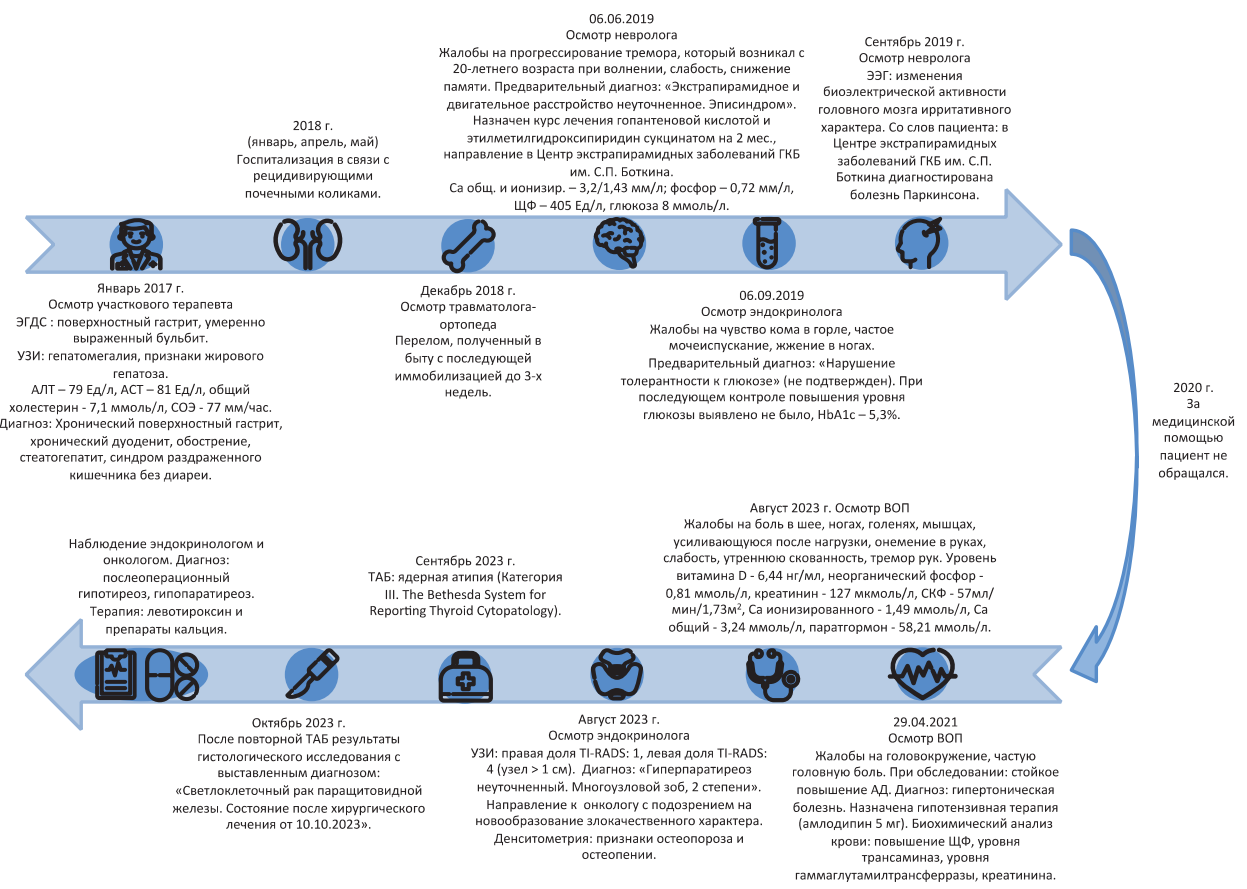


Рисунок 1. Временная шкала наблюдения пациента с раком параситовидной железы

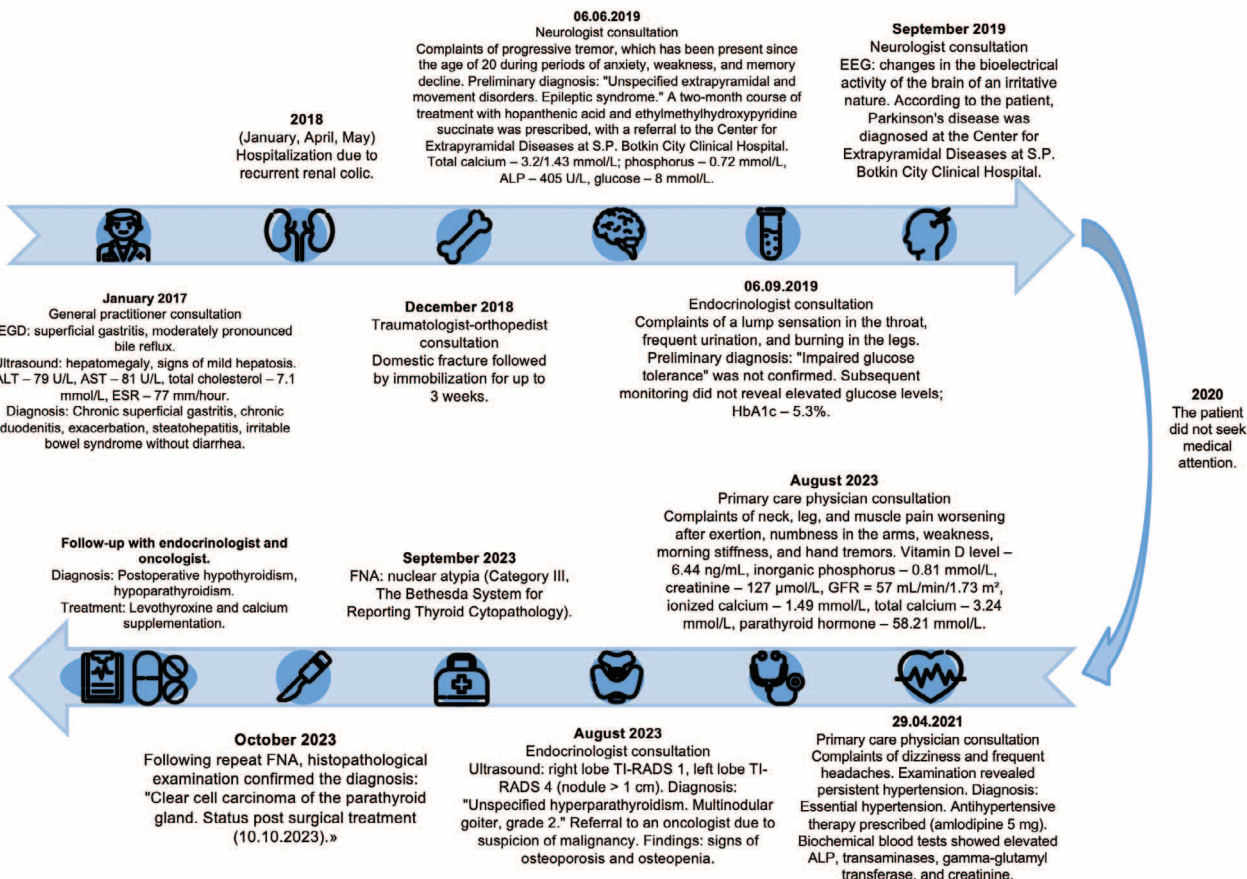


Figure 1. Timeline of clinical follow-up in a patient with parathyroid carcinoma.

Обсуждение

Гиперкальциемия является достаточно редко встречающейся патологией в практике врача амбулаторного звена, что приводит к её несвоевременному распознаванию из-за недостаточной осведомленности врачей. Сложность выявления данного нарушения минерального обмена связана с отсутствием патогномичной симптоматики и разнообразием клинических проявлений, каждое из которых может представлять собой самостоятельное заболевание. Такие пациенты могут длительно наблюдаться у врачей разных специальностей с диагнозами «Мочекаменная болезнь», «Хронический гастрит/язвенная болезнь», «Эссенциальный тремор», что наглядно изложено в выше представленном наблюдении.

Злокачественные опухоли паращитовидных желез являются наиболее редкой причиной гиперкальциемии, поэтому описание каждого такого случая представляет большой интерес для практикующих врачей. Хотя течение данного заболевания является медленно прогрессирующим, диагноз у большинства пациентов не выставляется длительное время, что приводит к метастазированию в 25 % случаев, а также тяжелому течению гиперпаратиреоза. Специалистами «Национального медицинского исследовательского центра радиологии» Минздрава России проведен анализ истории болезней 15 пациентов, которые были прооперированы по поводу ЗНО ПЩЖ. У 3 из них к моменту операции выявлялось метастазирование опухоли, у 6 наблюдалась тяжелая костная форма гиперпаратиреоза, у 9 нефролитиаз, что свидетельствует о позднем диагностировании данной патологии [14].

Развитие опухоли ПЩЖ может наблюдаться в рамках различных синдромов. Одним из них является синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН), возникающий вследствие генетических мутаций. Наиболее часто при этом наблюдается гиперплазия либо аденома ПЩЖ. Злокачественные опухоли ПЩЖ при этом синдроме встречаются крайне редко, что приводит к их позднему выявлению. В этой связи представляет большой интерес описание 2-х клинических случаев развития карциномы ПЩЖ на фоне синдрома МЭН [15].

Большие диагностические сложности может представлять развитие опухоли ПЩЖ на фоне уже имеющегося вторичного гиперпаратиреоза. Описаны случаи возникновения ЗНО ПЩЖ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне длительно существующей ХБП С4 [16, 17].

Еще одной серьезной диагностической проблемой может стать интратиреодное образование ПЩЖ, что требует тщательной оценки уровня кальция и ПТГ [18].

У обсуждаемого нами пациента наблюдалось сочетание нескольких патологий, каждая из которых может быть проявлением нарушения кальциевого обмена. Длительно существующие диспептические расстройства, не купирующиеся на фоне терапии, часто рецидивирующие почечные колики, низкоэнергетический перелом, тремор сами по себе могут быть проявлением

отдельных заболеваний, но их сочетание должно было насторожить врача и послужить основанием для прицельного обследования для выявления гиперкальциемии.

Обращает на себя внимание прогрессивное повышение в течение нескольких лет уровня ЩФ, которое было интерпретировано врачами, как проявление стеатогепатита. Однако следует помнить, что повышение уровня ЩФ является не только показателем холестаза, но и остеопороза, что требует дополнительного обследования. Также стойкое увеличение ЩФ при референсном значении ГТТ является более вероятным проявлением остеопороза, чем холестаза [9, 11].

В 2019 г. у пациента было выявлено отклонение от нормы следующих показателей: Са (общий) — 3,2 ммоль/л, Са (ионизированный) — 1,43 ммоль/л, Р — 0,72 ммоль/л, ЩФ — 405 Ед/л на фоне усиления тремора. Однако эти лабораторные изменения оставались без внимания со стороны врачей, не оценивался уровень кальция в динамике, не проводилось исследование ПЩЖ. Не обратил внимание на гиперкальциемию не только врач общей практики, но и эндокринолог, к которому пациент был направлен на консультацию в связи с выявленной гипергликемией.

Таким образом, диагноз гиперкальциемии мог быть поставлен пациенту гораздо раньше, так как настораживающее сочетание клинических проявлений возникло уже в 2018 г., зарегистрированное повышение уровня общего и ионизированного кальция — в 2019 г. На данном этапе необходимо было определение уровня ПТГ в сыворотке крови, обследование ПЩЖ (УЗИ и скintiграфии с технецием [99mTc] сестамиби), а также назначение денситометрии для оценки МПК [14].

При анализе данного клинического случая необходимо обратить внимание врачей первичного звена на важность правильной трактовки и формулировки клинических диагнозов. В 2021 г. пациенту был установлен диагноз «Гипертоническая болезнь». Однако задолго до этого у него развилась мочекаменная болезнь. Таким образом, артериальную гипертензию следует расценивать как вторичную (симптоматическую). Также у пациента с мочекаменной болезнью следует в диагноз выносить хроническую болезнь почек с указанием ее стадии, тем более что в 2023 г. уровень скорости клубочковой фильтрации снизился до 57 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП С3 и требует обязательного назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с целью нефропротекции. Следовательно, пациенту необходимо было скорректировать антигипертензивную терапию, добавив к амлодипину ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.

На примере истории болезни данного пациента можно выделить несколько важных моментов алгоритма диагностики заболевания при отсутствии явных патогномичных симптомов.

1. Необходимость оценки каждого клинического проявления не только как признака отдельного заболевания, но и как части общего патологического процесса.

2. Необходимость обращать внимание на любые отклонения в лабораторных анализах с проведением уточняющих исследований и дальнейшего контроля.
3. При нетипичном течении заболевания, отсутствии эффекта от назначенной терапии следует направлять пациента на консультацию специалистов, при необходимости — проводить консилиумы. Неотъемлемой частью грамотного ведения пациента является самостоятельный поиск информации в литературе и непрерывное медицинское самообразование.

Заключение

Данный клинический случай представляет собой пример сложного и долгого пути к диагнозу «Рак паращитовидной железы. Вторичный гиперпаратиреоз», а его уникальность заключается в длительном течении своевременно недиагностированной гиперкальциемии и медленным развитием ЗНО ПЩЖ. Обсуждаемый случай демонстрирует необходимость всесторонней оценки всей имеющейся у пациента патологии, анализ взаимосвязи различных заболеваний, на первый взгляд не ассоциированных, и внимательного отношения ко всем отклонениям, выявленным при физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании пациента.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ларина В.Н.: разработка концепции и дизайна рукописи, анализ и интерпретации данных, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы

Кудина Е.В.: анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, подготовка текста рукописи, ответственная за все аспекты работы

Амирян Д.С.: обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, подготовка текста рукописи, работа с литературой, ответственная за все аспекты работы

Шерегова Е.Н.: обзор публикаций по теме статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, организационное и ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, итоговые выводы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Замятин К.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Корсаева Л.А.: сбор, анализ и интерпретация данных, ресурсное обеспечение публикации, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Larina V.N.: development of the concept and design of the manuscript, analysis and interpretation of data, editing the text, checking for critical

intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

Kudina E.V.: analysis and interpretation of data, checking for critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, preparation of the manuscript text, responsible for all aspects of the work

Amiryan D.S.: review of publications on the topic of the article, data interpretation, preparation of the manuscript text, work with the literature, responsible for all aspects of the work

Shereгова E.N.: review of publications on the topic of the article, collection, analysis and interpretation of data, organizational and resource support for publication, responsible for all aspects of the work, final conclusions, final approval of the manuscript for publication

Zamyatin K.A.: collection, analysis and interpretation of data, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication


Korsayeva L.A.: collection, analysis and interpretation of data, resource support for publication, responsible for all aspects of the work, final approval manuscripts for publication

Список литературы / References:

1. Zhao L., He X. Advances in the molecular genetics of parathyroid tumors. *Chin Med J (Engl)*. 2024; 137(3):376-378. doi: 10.1097/CM9.0000000000002935
2. Machado N.N., Wilhelm S.M. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1676. doi: 10.3390/cancers11111676
3. Motlaghzadeh Y., Bilezikian J.P., Sellmeyer D.E. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3113-3128. doi: 10.1210/clinem/dgab504
4. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624-1636. doi: 10.1001/jama.2022.18331
5. El-Hajj Fuleihan G., Clines G.A., Hu M.I., Marcocci C. et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(3):507-528. doi: 10.1210/clinem/dgac621
6. Asonitis N., Angelousi A., Zafeiris C. et al. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res*. 2019; 51(12): 770-778. doi: 10.1055/a-1049-0647
7. Almuradova E., Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1039490. doi: 10.3389/fendo.2023.1039490
8. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(3):19-26. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26
9. Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2020;10(3):19-26. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26 [In Russian].
10. Fernandes J., Paiva C., Correia R. et al. Moreira da Costa A. Parathyroid carcinoma: From a case report to a review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2018;42:214-217. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.030
11. Eldaya R.W., Calle S., Wong F.C. et al. Parathyroid carcinoma: Imaging features of initial presentation and recurrence. A single center experience. *The Neuroradiology Journal*. 2024;37(1):92-106. doi: 10.1177/19714009231212361
12. Hu Y., Mo S., Xiao J. et al. The significance of an immunohistochemical marker-based panel in assisting the diagnosis of parathyroid carcinoma. *Endocrine*. 2024; doi: 10.1007/s12020-024-03687-6

12. Ryhänen E.M., Leijon H., Metso S. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017;56 (7):991-1003. doi: 10.1080/0284186X.2017.1306103
13. Первичный гиперпаратиреоз [Электронный ресурс]: клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов. 2020. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/>, свободный.
Primary Hyperparathyroidism [Electronic resource]: clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists, Association of Endocrine Surgeons. 2020. Access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/>, free.
14. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В. и др. Рак паращитовидной железы: опыт лечения 15 больных и обзор литературы. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(3):19–26.
Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V. et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):19–26. (In Russ.).
15. Пылина С.В., Ким Е.И., Бондаренко Е.В. и др. Казуистические случаи карциномы околощитовидной железы при верифицированной мутации в гене MEN1. *Проблемы эндокринологии.* 2023; 69 (1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>
Pylyina SV, Kim EI, Bondarenko EV et al. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the MEN1 gene. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>
16. Аверкина А.А., Золотарева Р.А., Ким И.В. и др. Карцинома околощитовидной железы у пациентки с многоузловым зобом и хронической болезнью почек: трудности диагностики и лечения (наблюдение из практики). *Остеопороз и остеопатии.* 2023. Т. 26. № 2. С. 10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>
Averkina A.A., Zolotareva R.A., Kim I.V. et al. Parathyroid carcinoma case-report in a patient with multinodular goiter and chronic kidney disease: difficulties in diagnosis and treatment (observation from practice). *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(2):10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>
17. Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А. Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (4): 540–543.
Kotova I.V., Voronkova I.A., Kazantseva I.A. Parathyroid cancer occurring in relapsing secondary hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44 (4): 540–543.
18. Абдулхабилова Ф.М., Бондаренко Е.В., Фадеева М.И. и др. Сложности диагностики карцином околощитовидных желез при нетипичном взаиморасположении с щитовидной железой. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2024; 20 (1): 41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>.
Abdulkhabirova F.M., Bondarenko E.V., Fadeeva M.I. et al. Difficulties in the diagnosis of parathyroid carcinomas due to atypical location with the thyroid gland. *Clinical and experimental thyroidology.* 2024;20(1):41-48. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12787>

Информация об авторах

Ларина Вера Николаевна  — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Кудина Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>


Амирян Диана Севаковна — студент ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: diasha.am1234@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5005-1461>

Шерегова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, (Пироговский Университет), Москва, email: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Замятин Кирилл Александрович — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, (Пироговский Университет), Москва, email: kazamiatin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-228X>

Корсаева Людмила Алексеевна — врач общей практики, ДКЦ № 1, филиал 4, ДЗМ, Москва, email: Korsaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2565-5039>

Information about the authors

Vera N. Larina  — M.D., professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: larinav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Ekaterina V. Kudina — M.D., associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: e-kudina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-078X>

Diana S. Amirian — student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: diasha.am1234@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5005-1461>

Elena N. Sheregova — associate professor, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: esheregova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-546X>

Kirill A. Zamyatin — graduate student, Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, email: kazamiatin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-228X>

Lyudmila A. Korsaeva — general doctor, DCC № 1, branch 4, Moscow Department of Health, Moscow, email: Korsaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2565-5039>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author