



Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения)

А.А. Лавренюк^{1*}, А.М. Горбачева¹, Е.Е. Бибик¹, А.К. Еремкина¹,
И.Н. Тихонов², Н.Г. Мокрышева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: представить нарушения минерального и костного обмена у пациентов с хроническими заболеваниями печени на примере клинических наблюдений.

Основные положения. Печень является важным звеном минерального обмена: она участвует в активации витамина D, синтезе витамин D-связывающего белка и альбумина, метаболизме паратиреоидного гормона и других процессах. В то же время данные о развитии нарушений минерального обмена, в частности гиперпаратиреоза, в этой группе пациентов весьма ограничены. При хронических заболеваниях печени достаточно часто наблюдается поражение костной ткани в виде остеопороза и остеомалации, особенно при циррозе и холестатических заболеваниях, однако патогенез этих нарушений и их связь с минеральным обменом мало изучены. В статье представлены случаи тяжелого течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени. У пациентки с длительным анамнезом вирусного гепатита С и циррозом печени ПГПТ дебютировал с тяжелых костных осложнений — множественных компрессионных переломов позвонков, а впоследствии и перелома шейки бедренной кости. При топической диагностике были выявлены образования четырех околощитовидных желез, а удаление наиболее крупного образования не привело к ремиссии заболевания. Во втором описанном случае ПГПТ был диагностирован у пациентки с болями в костях и остеопорозом после ортотопической пересадки печени по поводу синдрома Бадда — Киари с формированием цирроза печени. Спустя год после первичного хирургического лечения ПГПТ отмечен рецидив заболевания, что подтвердило мультигландулярное поражение.

Заключение. У пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушения минерального и костного обмена остаются серьезной и не до конца изученной проблемой. Для разработки терапевтических подходов к этой группе больных и методов профилактики развития поздних инвалидизирующих осложнений требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, хронические заболевания печени, цирроз печени, остеопороз

Конфликт интересов: статья опубликована в рамках выполнения гранта РНФ №24-25-00348 «Нарушения метаболизма витамина D и особенности костного ремоделирования у пациентов с циррозом печени различной этиологии».

Для цитирования: Лавренюк А.А., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Тихонов И.Н., Мокрышева Н.Г. Гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний печени (клинические наблюдения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations)

Anastasiia A. Lavreniuk^{1*}, Anna M. Gorbacheva¹, Ekaterina E. Bibik¹, Anna K. Eremkina¹,
Igor N. Tikhonov², Natalia G. Mokrysheva¹

¹ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present disorders of mineral and bone metabolism in patients with chronic liver diseases through clinical observations.

Key points. The liver plays an important role in mineral metabolism: metabolic activation of vitamin D, synthesis of vitamin D-binding protein and albumin, metabolism of parathyroid hormone, etc. However, data on the development of mineral metabolism disorders, particularly hyperparathyroidism, in this population are very limited. Bone diseases such as osteoporosis and osteomalacia are quite common in chronic liver disease, especially in cirrhosis and cholestatic diseases; however, the pathogenesis of these disorders and their relationship with mineral metabolism remain poorly understood. The article presents cases of severe primary hyperparathyroidism (PHPT) in patients with chronic liver disease. In one patient with a long history of viral hepatitis C and cirrhosis, PHPT manifested with severe bone complications, including multiple vertebral compression fractures and a subsequent femoral neck fracture. Imaging studies revealed lesions of all four parathyroid glands, and the removal of the largest lesion did not result in disease remission. In the second case described, PHPT was diagnosed in a patient with bone pain and osteoporosis following orthotopic liver transplantation for Budd — Chiari syndrome with cirrhosis. One year after the initial surgical treatment for PHPT, the patient experienced a recurrence of the disease, with confirmed multiglandular lesion.

Conclusion. In patients with chronic liver diseases, disorders of mineral and bone metabolism remain a significant yet not fully understood problem. Further studies are needed to develop therapeutic approaches for this group of patients to prevent the onset of late, disabling complications.

Keywords: hyperparathyroidism, chronic liver diseases, liver cirrhosis, osteoporosis

Conflict of interest: the article was published within the framework of the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00348 “Disorders of vitamin D metabolism and bone remodeling in patients with liver cirrhosis of various origin”.

For citation: Lavreniuk A.A., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Eremkina A.K., Tikhonov I.N., Mokrysheva N.G. Hyperparathyroidism in Patients with End-Stage Chronic Liver Disease (Clinical Observations). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):93–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-93-101>

Цирроз печени (ЦП) относится к социально значимым заболеваниям, ассоциированным с тяжелыми осложнениями, высоким риском инвалидизации и высокой смертностью пациентов. В структуре всех причин смертности ЦП занимает 11-е место, а в структуре заболеваемости — 15-е. Еще недавно ведущими причинами ЦП были вирусные гепатиты и алкогольный фактор. Однако в настоящее время все большую долю занимает ЦП вследствие жировой болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (МАЗБП), которая встречается у 20–25 % населения (в ряде стран — до 37 %). Вероятно, это связано с увеличением распространенности ожирения [1]. По результатам Global Burden of Disease Study 2017, за период с 1990 до 2017 г. смертность от ЦП в России увеличилась с 9,6 до 24,3 на 100 тыс. населения [2].

Печень — один из ключевых органов, вовлеченных в поддержание минерального гомеостаза. Исследования, посвященные патологии околощитовидных желез при хронических заболеваниях печени, весьма ограничены и в основном сфокусированы на проблемах дефицита/недостаточности витамина D и гипокальциемии, а их результаты весьма вариабельны [3]. Данные по особенностям течения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени также лимитированы и ограничиваются описанием нескольких клинических случаев. Можно предположить, что оба этих заболевания могут усугублять друг друга. С одной стороны, распространенность остеопороза среди пациентов с ЦП достигает 12–55 %, что значительно превышает популяционные показатели [4], и чаще встречается

при холестатических заболеваниях, при которых нарушено всасывание витамина D. Более того, до 40 % пациентов с хроническими заболеваниями печени переносят переломы различных локализаций [5, 6]. С другой стороны, костные нарушения также относятся к наиболее частым осложнениям ПГПТ и могут проявляться в виде прогрессирующего снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), а также патологических переломов и фиброзно-кистозного остеита. По данным Всероссийского регистра, суммарная частота патологии костной ткани среди пациентов с ПГПТ достигает 62,5 % случаев (преимущественно в сочетании с висцеральными осложнениями — 45,7 %), среди них в 41,1 % случаев диагностировались низкоэнергетические переломы различных локализаций [7].

В руководствах большинства профессиональных эндокринологических сообществ хронические заболевания печени в основном упоминаются как вторичная причина остеопороза, что не отражает весь патогенез заболевания в этом случае [8, 9]. У пациентов с сочетанным заболеванием печени и околощитовидных желез «точек пересечения» может быть значимо больше. Они могут затрагивать и метаболизм витамина D на различных уровнях, и белковый обмен, и более тонкие механизмы регуляции костного ремоделирования. Данные литературы по этому вопросу ограничены, что делает актуальными дальнейшие научные исследования.

Мы представляем описания двух пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом и выраженными костными нарушениями с сочетанными заболеваниями печени различной этиологии.

Клинический случай № 1

Пациентка Л., 63 года, с длительным анамнезом вирусного гепатита С и последующим формированием ЦП, у врачей регулярно не наблюдалась, противовирусную терапию не получала.

Повышение уровня кальция крови впервые было зафиксировано в 2014 г., тогда же по данным скintiграфии было выявлено образование правой нижней околощитовидной железы. При проведении рентгеновских методов диагностики — денситометрии (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) и рентгенографии — был диагностирован тяжелый остеопороз с компрессионным переломом тела L₁ и начальной компрессией тела L_V позвонков. Несмотря на выявленные изменения, за медицинской помощью в период с 2014 по 2020 г. не обращалась. За это время пациентка перенесла низкоэнергетические переломы обеих плечевых и правой лучевой костей. Медицинская документация о перенесенных переломах пациенткой представлена не была.

В июле 2020 г. при обращении к эндокринологу был диагностирован ПГПТ: на фоне гиперкальциемии, дефицита 25-ОН витамина D и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКД-EPI 57–80 мл/мин/1,73 м² отмечалось повышение концентрации паратгормона (ПТГ). Результаты лабораторных исследований в динамике представлены в таблице 1. При DEXA выявлена отрицательная динамика МПК (табл. 2), а по данным рентгенографии диагностированы новые компрессионные переломы тел L_{III} (29 % потери костной

массы), L_{II} (24 %) и начальная компрессия L_{IV} (18 %) позвонков. Несмотря на абсолютные показания к хирургическому лечению, оно было отложено ввиду выявленного варикозного расширения вен пищевода.

В 2021 г. пациентка была неоднократно госпитализирована в гастроэнтерологический стационар, где было выполнено эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода, установлен диагноз ЦП вирусной HCV этиологии, класс А (5 баллов) по Чайлду — Пью с синдромом портальной гипертензии. Противовирусная терапия по данным выписного эпикриза не назначалась. Пациентке была рекомендована терапия деносу-мабом для профилактики дальнейшего прогрессирования костных осложнений ПГПТ, коррекции гиперкальциемии, однако была выполнена только одна инъекция (в апреле 2021 г.).

В сентябре 2021 г. женщина была впервые госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты проведенных лабораторных исследований представлены в таблице 1. Учитывая выраженную гиперкальциемию, была инициирована терапия цинакальцетом 30 мг/сут с положительным эффектом в виде снижения уровня альбумин-скорректированного кальция до 2,74 ммоль/л. Отмечалось прогрессирующее снижение МПК (табл. 2). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены кальцинаты обеих почек размерами до 4 мм. При топической диагностике визуализированы образования

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки Л. за период наблюдения

Table 1. Laboratory parameters of Patient L. during the observation period

Параметр / <i>Parameter</i>	До паратиреоидэктомии <i>Before parathyroidectomy</i>			После паратиреоидэктомии <i>After parathyroidectomy</i>	
	07.2020	03.2021	09.2021	10.2021	08.2022
ПТГ, пг/мл / <i>PTH, pg/mL</i> (норма / <i>norm</i> : 15–65)	132,02	119,9	147,6	57,99	84,37
Са общ., ммоль/л / <i>Ca total, mmol/L</i> (норма / <i>norm</i> : 2,15–2,55)	2,72	2,84	2,88	2,49	2,72
Альбумин-скорр. Са, ммоль/л / <i>Ca adj., mmol/L</i> (норма / <i>norm</i> : 2,15–2,55)	—	2,82	2,88	—	2,74
Р, ммоль/л / <i>P, mmol/L</i> (норма / <i>norm</i> : 0,74–1,52)	0,67	0,71	0,69	—	0,81
Витамин D, нг/мл / <i>Vitamin D, ng/mL</i> (норма / <i>norm</i> : > 30)	12,79	—	26	—	—
ЩФ, Ед./л / <i>ALP, U/L</i> (норма / <i>norm</i> : 40–150)	363	971,6	277	—	236
pСКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² <i>GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m²</i>	80	57	69	—	73
Са сут. мочи, ммоль/сут / <i>Daily urine Ca, mmol/day</i> (норма / <i>norm</i> : 2,5–8)	—	—	6,3	—	1,7

Примечание: ПТГ — паратгормон; Са общ. — кальций общий; альбумин-скорр. Са — альбумин-скорректированный кальций; Р — фосфор; ЩФ — щелочная фосфатаза; Са сут. мочи — кальций суточной мочи.

Note: PTH — parathyroid hormone; Ca total — total calcium; Ca adj. — albumin-adjusted serum calcium; P — phosphorus; ALP — alkaline phosphatase; Daily urine Ca — daily urine calcium.

Таблица 2. Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки Л. за период наблюдения

Table 2. Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient L. during the observation period

Отдел / <i>Region</i>	МПК, SD по T-критерию / <i>BMD, SD T-score</i>		
L _I	—	—	—5,2
L _{II}	—	—	—6,1
L _{III}	—	—	—5,5
L _{IV}	—	—	—5,6
L _I –L _{IV}	—4,5	—5,5	—5,6
Шейка бедра / <i>Femur neck</i>	—3,6	—3,8	—4,0
Бедро в целом / <i>Femur total</i>	—3,7	—4,0	—4,1
Лучевая кость 33 % / <i>Radius 33 %</i>	—	—5,3	—5,4
Лучевая кость в целом / <i>Radius total</i>	—	—6,5	—6,4

четырёх околощитовидных желез: правой верхней (2,1 × 1,1 × 0,9 см), правой нижней (0,8 × 0,6 × 0,4 см), левой верхней (2,1 × 0,9 × 0,6 см), левой нижней (1,2 × 0,7 × 0,8 см). У пациентки отсутствовали клинические проявления синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1), поэтому, принимая во внимание ее возраст, генетическое обследование рекомендовано не было.

Проводилась оценка состояния печени вне противовирусной терапии, клинически значимых отклонений не выявлено: АСТ — 48,1 Ед./л (норма: 5–34), АЛТ — 31,8 Ед./л (норма: 0–55), билирубин общий — 13,8 мкмоль/л (норма: 3,4–20,5), белок общий — 79,4 г/л (норма: 64–83), альбумин — 37 г/л (норма: 34–48), протромбиновое время — 10,1 с (норма: 9,4–12,5), протромбин — 151 % (норма: 70–140), МНО — 0,87 (норма: 0,9–1,2), фибриноген — 3,15 г/л (норма: 2–4).

В сентябре 2021 г. проведено хирургическое лечение ПГПТ. При выделении образования правой верхней околощитовидной железы отмечено отсутствие сигнала с правого возвратного гортанного нерва при визуальном подтвержденной его целостности на всем протяжении, принято решение об ограничении объема операции до селективной паратиреоидэктомии. Сывороточная концентрация ППТ до операции составляла 115,5 пг/мл, в первые сутки после — 57,9 пг/мл, была достигнута нормокальциемия. Гистологически картина соответствовала атипической опухоли правой верхней околощитовидной железы pTis (ВОЗ, 2017). В послеоперационном периоде была инициирована терапия колекальциферолом 1000 МЕ/сут.

В связи с нерадикальным объемом хирургического лечения у пациентки сохранялось повышение основных показателей кальция-фосфорного обмена, что соответствовало персистенции ПГПТ (табл. 1). Динамическая оценка выраженности осложнений заболевания подтвердила прогрессирующее снижение МПК (табл. 2), увеличение количества и размеров конкрементов в обеих почках. По данным топической диагностики

сохранялись образования правой нижней, левых верхней и нижней околощитовидных желез.

При выписке сформулирован клинический диагноз:

- **Основное заболевание:** Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма, рецидив после удаления атипической аденомы правой верхней околощитовидной железы. Образования правой нижней, левых верхней и нижней околощитовидных желез.

- **Сочетанное заболевание:** Цирроз печени вирусной HCV этиологии, класс А (5 баллов) по Чайлду — Пью. Портальная гипертензия: порто-системные шунты, варикозное расширение вен пищевода 1-й ст. Эндоскопическое лигирование в 2021 г. Тромбоз воротной вены.

- **Осложнения основного заболевания:** Двусторонний нефролитиаз. Конкремент дистальной трети правого мочеточника. Правосторонний уретерогидронефроз. Тяжелый остеопороз смешанного генеза с компрессионными переломами тел LI–III позвонков, с максимальным снижением МПК в лучевой кости до —7,1 SD по T-критерию.

- **Сопутствующие заболевания:** Левосторонний многоузловой эутиреоидный зоб (общий объем щитовидной железы — 9,5 см³). Железодефицитная анемия легкой степени. Недостаточность витаминов D. Множественные кисты почек. Хроническая болезнь почек С2.

Пациентке было рекомендовано повторное хирургическое лечение, однако во время очередной госпитализации у нее возник острый обструктивный пиелонефрит вследствие обтурации правого мочеточника конкрементом. В урологическом отделении после уретроцистоскопии при падении с высоты собственного роста (подскальзывание) пациентка перенесла перелом шейки левой бедренной кости. Женщина была переведена в травматологический стационар. После ортопедического лечения с учетом сроков необходимой реабилитации рекомендовано возобновление антирезорбтивной терапии. К сожалению, после выписки из стационара связь с пациенткой была утрачена, впоследствии родственники сообщили о ее смерти (причину уточнить не удалось).

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентки О. за период наблюдения
Table 3. Laboratory parameters of Patient O. during the observation period

Параметр / <i>Parameter</i>	До паратиреоидэктомии <i>Before parathyroidectomy</i>			После паратиреоидэктомии <i>After parathyroidectomy</i>		
	11.2019	03.2020	03.2021	10.2021	12.2021	09.2023
ПТГ, пг/мл / <i>PTH, pg/mL</i> (норма / <i>norm: 15–65</i>)	187,9	490,2	225,3	110,8	185	190,2
Са общ., ммоль/л / <i>Ca total, mmol/L</i> (норма / <i>norm: 2,15–2,55</i>)	2,76	2,55	2,58	2,41	2,46	2,73
Альбумин-скорр. Са, ммоль/л / <i>Ca adj., mmol/L</i> (норма / <i>norm: 2,15–2,55</i>)	—	2,51	2,58	—	—	2,64
Р, ммоль/л / <i>P, mmol/L</i> (норма / <i>norm: 0,74–1,52</i>)	—	1,15	1,05	—	—	1,09
Витамин D, нг/мл / <i>Vitamin D, ng/mL</i> (норма / <i>norm: > 30</i>)	18,9	—	—	—	30	43,4
ЩФ, Ед./л / <i>ALP, U/L</i> (норма / <i>norm: 40–150</i>)	—	225	105	—	—	—
рСКФ по СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м ² <i>GFR CKD-EPI, mL/min/1,73 m²</i>	—	105	97	—	—	88
Са сут. мочи, ммоль/сут / <i>Daily urine Ca, mmol/day</i> (норма / <i>norm: 2,5–8</i>)	—	1,37	4,4	—	—	3,8

Примечание: ПТГ — паратгормон; Са общ. — кальций общий; альбумин-скорр. Са — альбумин-скорректированный кальций; Р — фосфор; ЩФ — щелочная фосфатаза; Са сут. мочи — кальций суточной мочи.

Note: PTH — parathyroid hormone; Ca total — total calcium; Ca adj. — albumin-adjusted serum calcium; P — phosphorus; ALP — alkaline phosphatase; Daily urine Ca — daily urine calcium.

Клинический случай № 2

Пациентка О., 47 лет, в 2007 г. перенесла ортотопическую трансплантацию печени по поводу синдрома Бадда — Киари с формированием цирроза печени, с тех пор получала иммуносупрессивную терапию (циклоsporин 200 мг/сут). Функция трансплантата была удовлетворительная. Обследования на предмет костных нарушений до трансплантации печени и далее до 2019 г. не проводились.

В ноябре 2019 г. при обследовании по поводу болей в костях были выявлены повышение сывороточной концентрации ПТГ, гиперкальциемия при дефиците витамина D (табл. 3).

В марте 2020 г. пациентка впервые была госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Было выявлено повышение сывороточной концентрации ПТГ при нормокальциемии по альбумин-скорректированному кальцию и гипокальциурии на фоне сохранной рСКФ (табл. 3). Учитывая однократную гиперкальциемию в анамнезе на фоне вероятного приема препаратов кальция, нормокальциемию и гипокальциурию на момент госпитализации, а также дефицит витамина D, был заподозрен вторичный характер гиперпаратиреоза. С целью дифференциальной диагностики инициирована проба с альфакальцитолом 1 мкг/сут. На пятые сутки приема препарата отмечено снижение концентрации ПТГ до 316,1 пг/мл при сохранении

нормокальциемии (альбумин-скорректированный кальций — 2,54 ммоль/л), было рекомендовано продолжить пробу амбулаторно до 1 месяца, однако после выписки препарат принимала нерегулярно. В марте 2021 г. зафиксировано повышение ПТГ при умеренной гиперкальциемии и гипокальциурии (табл. 3). Рассчитано соотношение клиренса кальция и креатинина — 0,01. С учетом стойкой гипокальциурии в анамнезе при сохранной СКФ для исключения семейной доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии выполнено секвенирование гена *CASR* — патогенных и вероятно патогенных вариантов, а также вариантов с неизвестной клинической значимостью не обнаружено, в связи с чем состояние расценено как ПГПТ.

При обследовании на предмет осложнений ПГПТ по данным DEXA был выявлен остеопороз в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и дистальном отделе лучевой кости (табл. 4). При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника компрессионные переломы тел позвонков выявлены не были. При УЗИ почек диагностирован двусторонний микронекролитиаз.

При топической диагностике (УЗИ и МСКТ с контрастным усилением) визуализировано образование левой верхней околощитовидной железы (1,8 × 1,0 × 0,6 см).

При оценке функции печени клинически значимых отклонений не выявлено: АСТ — 33 Ед./л

Таблица 4. Результаты DEXA поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей пациентки О. за период наблюдения

Table 4. Results of DEXA of the lumbar spine, femur and radius of Patient O. during the observation period

Отдел / <i>Region</i>	МПК, SD по T-критерию / <i>BMD, SD T-score</i>		
L _I	–3,4	–2,3	–3,1
L _{II}	–4,0	–2,7	–3,3
L _{III}	–3,5	–2,2	–3,4
L _{IV}	–3,9	–3,0	–4,0
L _I –L _{IV}	–3,7	–2,5 (+18,2 %)	–3,4 (–12,3 %)
Шейка бедра / <i>Femur neck</i>	–2,5	–2,0	–2,3 (–6,2 %)
Бедро в целом / <i>Femur total</i>	–2,3	–1,9 (+9,8 %)	–2,3
Лучевая кость 33 % / <i>Radius 33 %</i>	–4,3	–4,2	–3,9
Лучевая кость в целом / <i>Radius total</i>	–4,8	–4,6 (+2,2 %)	–4,6 (+3,7 %)

(норма: 5–34), АЛТ – 25 Ед./л (норма: 0–55), билирубин общий – 6,9 мкмоль/л (норма: 3,4–20,5), белок общий – 70 г/л (норма: 64–83), альбумин – 42 г/л (норма: 35–50).

В сентябре 2021 г. выполнено удаление левой верхней околощитовидной железы. В первые сутки после операции отмечались снижение уровня ПТГ со 157,7 до 110,8 пг/мл и нормокальциемия. Гистологическая картина соответствовала аденоме околощитовидной железы. В то же время полной нормализации ПТГ в послеоперационном периоде не было.

С декабря 2022 г. возобновлен прием альфа-кальцидола 1 мкг/сут с последующей титрацией дозы, на фоне чего сохранялось повышение концентрации ПТГ при нормокальциемии. При последующем увеличении дозы альфакальцидола до 2 мкг/сут была зафиксирована гиперкальциемия при сохранении гиперпаратиреоза (табл. 3), что подтвердило рецидив ПГПТ. По данным DEXA (табл. 4), на тот момент отмечалась отрицательная динамика МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе левой бедренной кости. В ходе топической диагностики (УЗИ и МСКТ с контрастным усилением) было подтверждено наличие образования левой нижней околощитовидной железы (1,2 × 1,0 × 0,5 см). Также по данным МСКТ паратрахеально слева, по нижнему контуру левой доли щитовидной железы визуализировалось другое образование размерами 1,0 × 0,6 × 0,5 см.

Учитывая подтвержденный рецидив первичного гиперпаратиреоза, множественное поражение околощитовидных желез, относительно молодой возраст пациентки на момент манифестации заболевания нельзя было исключить наследственный генез ПГПТ. Клинических данных, характерных для МЭН1-синдрома, выявлено не было. Дополнительно рекомендовано проведение секвенирования гена *MEN1*, обследование кровных родственников – эти рекомендации не были выполнены.

В феврале 2024 г. выполнено удаление образования левой нижней околощитовидной железы, при гистологическом исследовании – диффузная гиперплазия. В послеоперационном периоде отмечалось снижение ПТГ с 454 до 175,7 пг/мл и нормокальциемия.

При выписке сформулирован клинический диагноз:

- **Основное заболевание:** Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма, ремиссия после удаления аденомы левых верхней и нижней околощитовидных желез.

- **Сочетанное заболевание:** Ортотопическая трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе синдрома Бадда – Киари в 2007 г.

- **Осложнения основного заболевания:** Остеопороз смешанного генеза с максимальным снижением МПК в лучевой кости до –4,6 SD по T-критерию.

- **Сопутствующие заболевания:** Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация. Комбинированная тромбофилия (наследственная и приобретенная: антифосфолипидный синдром с циркуляцией волчаночного антикоагулянта). Железодефицитная анемия легкой степени. Преждевременная недостаточность яичников. Вторичная аменорея. Климактерический синдром легкой степени выраженности. Кисты обеих почек. Хроническая болезнь почек С2.

Обсуждение

Нами проанализировано два случая тяжело-го ПГПТ: у пациентки с ЦП и у пациентки после трансплантации печени.

Особенностью представленных клинических случаев является выраженное снижение МПК во всех отделах, а также наличие множественных низкоэнергетических переломов у первой пациентки. Для патологии костной ткани при ПГПТ характерно снижение МПК преимущественно

в кортикальном слое кости [10]; таким образом, при DEXA наиболее выраженные изменения, как правило, наблюдаются в дистальном отделе лучевой кости. В представленных клинических случаях отмечалось выраженное и относительно равномерное снижение МПК по всем исследованным отделам (включая позвоночник с преобладанием трабекулярного компартмента). У пациентов с ЦП отмечаются более низкие значения МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с шейкой бедренной кости [11, 12], т.е. предполагается отличие в поражении кортикальной и трабекулярной костной ткани. В большинстве исследований, посвященных остеопорозу у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе ЦП, значения МПК изучены в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, данные о состоянии МПК в дистальном отделе лучевой кости ограничены. Имеющиеся же данные демонстрируют отсутствие значимого снижения МПК в лучевой кости у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ЦП [13].

Процессы, лежащие в основе развития остеопороза у пациентов с хроническими заболеваниями печени, сложны и до конца не изучены. Предполагаемыми механизмами могут быть снижение концентраций инсулиноподобного фактора роста-1, фибронектина, половых гормонов и глобулина, связывающего половые гормоны, вследствие снижения синтетической функции печени. Под влиянием гормонов, участвующих в костном метаболизме, печень в норме вырабатывает различные цитокины (например, IL6 в ответ на действие ПТГ). Спектр и концентрации цитокинов, большинство из которых могут влиять на костный метаболизм, меняются при хронических заболеваниях печени, особенно при хронических вирусных гепатитах [5]. У пациентов с МАЖБП также чаще встречается нарушение костного метаболизма, где ключевыми патогенетическими факторами являются инсулинорезистентность и системное воспаление в рамках метаболического синдрома [14]. Нарушение равновесия в системе RANKL-RANK-OPG, которая является ключевым регулятором костного гомеостаза, также рассматривается как один из механизмов развития остеопороза при хронических заболеваниях печени [15].

Серьезной проблемой является прогрессирующее снижение МПК вследствие высокого костного метаболизма вскоре после трансплантации печени [16], а также на фоне применения иммуносупрессивной терапии, особенно глюкокортикоидов. С учетом высокой частоты остеопороза у пациентов с хроническими заболеваниями печени не исключено, что для поддержания оптимального костного обмена в таких случаях требуются отличные от среднепопуляционных концентрации ПТГ, кальция, фосфора и различных метаболитов витамина D в крови. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения. Во втором описанном нами случае пациентка не обследовалась на предмет костной

патологии ни до, ни после трансплантации печени вплоть до 2019 г., поэтому оценить давность данных изменений, а также вклад тех или иных факторов не представляется возможным.

Также обращает на себя внимание множественное поражение околощитовидных желез. Первый клинический случай примечателен развитием объемных образований четырех околощитовидных желез у женщины с длительным анамнезом хронического вирусного гепатита С и персистенцией гиперпаратиреоза после селективного удаления наиболее крупного из образований (оказавшегося атипичической аденомой). У второй пациентки рецидив гиперпаратиреоза спустя год после хирургического лечения также свидетельствовал о множественном поражении околощитовидных желез. Полигландулярное поражение околощитовидных желез наводит на мысль о наследственном характере заболевания. Пациенткам было проведено клиническое обследование на предмет МЭН1-синдрома, во втором случае с учетом относительно молодого возраста манифестации и множественного поражения рекомендовано секвенирование гена *MEN1*, однако ввиду разных причин оно проведено не было. Тем не менее отсутствие клинических и лабораторных признаков других компонентов МЭН1-синдрома, неотягощенный семейный анамнез больше указывают на спорадический характер заболевания.

Множественное поражение околощитовидных желез часто наблюдается у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом с длительным анамнезом хронической болезни почек, развитие гиперпаратиреоза в этом случае во многом связано с нарушением заключительного этапа активации витамина D. В то же время печень также играет важную роль в его активации и метаболизме: гидроксилирование и образование 25-гидроксивитамина D, синтез белков-переносчиков, таких как альбумин и витамин D-связывающий белок. Таким образом, можно предположить сочетание первичного и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Роль витамина D в регуляции оси «ПТГ — кальций» у пациентов с хроническими заболеваниями печени не до конца ясна, проведенные исследования имеют противоречивые результаты. Многие из них демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D среди пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно с ЦП, у которых была отмечена обратная связь между уровнем витамина D и тяжестью заболевания по шкале Чайлда — Пью [17]. К предполагаемым механизмам, ведущим к снижению концентраций 25-ОН витамина D у данной группы пациентов, относят снижение воздействия экзогенных источников витамина D (солнечный свет, пища), кишечную мальабсорбцию пищевого витамина D, снижение эндогенной продукции витамина D-связывающего белка и альбумина печенью,

нарушение гидроксирования колекальциферола в печени [3].

Учитывая эти данные, можно ожидать развития гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Тем не менее в исследовании K. Narayanasamy et al. с участием 236 пациентов с хроническими заболеваниями печени медиана концентрации 25-ОН витамина D составила 23 нг/мл (норма: 15–35), альбумин-скорректированного кальция — 1,9 ммоль/л (норма: 1,5–2,1), а ПТГ — 21 пг/мл (норма: 13–31), что не согласуется с классическими представлениями о патогенезе вторичного гиперпаратиреоза [18]. A. Miroliaee et al. получили сопоставимые результаты: распространенность вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с дефицитом 25-ОН витамина D при хронических заболеваниях печени составила всего 6,7 % [19]. Еще в нескольких исследованиях были получены сходные результаты [17, 20]. Ввиду низкой частоты вторичного гиперпаратиреоза структурные изменения околощитовидных желез в представленных исследованиях не оценивались.

Причинами относительно низкой частоты гиперпаратиреоза (в том числе на фоне гипокальциемии) в описанных исследованиях могут являться методологические ошибки (относительно небольшой объем выборки, использование

средних величин (а не медиан) при сравнении групп), аналитические погрешности (например, ложные значения альбумин-скорректированного кальция при выраженной гипоальбуминемии), нарушения синтеза ПТГ, альбумина, витамин D-связывающего белка при нарушении белково-синтетической функции печени, изменение времени жизни молекулы ПТГ в кровотоке в условиях хронических заболеваний печени и др. [20]. Также, вероятно, изменения, аналогичные вторичному гиперпаратиреозу при хронической болезни почек, развиваются лишь на поздних стадиях хронических заболеваний печени. Многим пациентам, таким образом, могут провести трансплантацию печени еще до развития этих изменений. Тем не менее эти предположения требуют верификации в дальнейших исследованиях.

Заключение

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушения минерального и костного обмена остаются серьезной, но не до конца изученной проблемой. Для разработки терапевтических подходов к этой группе больных и методов профилактики развития поздних инвалидизирующих осложнений требуются дальнейшие исследования.

Литература / References

- Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365–70. DOI: 10.1002/cld.1061
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- Stokes C.S., Volmer D.A., Grünhage F., Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;33(3):338–52. DOI: 10.1111/liv.12106
- Patel N., Muñoz S.J. Bone disease in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2015;6(4):96–9. DOI: 10.1002/cld.498
- Nakchbandi I.A. Osteoporosis and fractures in liver disease: Relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9427–38. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9427
- Compston J.E., Mcclung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3
- Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Elfimova A.R., Kovaleva E.V., Miliutina A.P., Bibik E.E., et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. DOI: 10.3389/fendo.2023.1203437
- Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1595–622. DOI: 10.1210/je.2019-00221
- Arceo-Mendoza R.M., Camacho P.M. Postmenopausal osteoporosis: Latest guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(2):167–78. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.03.009
- Marcocci C., Cianferotti L., Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(5):357–68. DOI: 10.1177/1759720X12441869
- Muhsen I.N., AlFreihi O., Abaalkhail F., Alkhenizan A., Khan M., Eldali A., et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(6):342–7. DOI: 10.4103/sjg.SJG_74_18
- Turkeli M., Dursun H., Albayrak F., Okçu N., Uyanik M.H., Uyanik A., et al. Effects of cirrhosis on bone mineral density and bone metabolism. *Eurasian J Med*. 2008;40(1):18–24.
- Yurci A., Kalkan A.O., Ozbakir O., Karaman A., Torun E., Kula M., et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1206–12. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834cd6f6
- Musio A., Perazza F., Leoni L., Stefanini B., Dajti E., Menozzi R., et al. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An underappreciated clinical problem in chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7517. DOI: 10.3390/ijms24087517
- Jeong H.M., Kim D.J. Bone diseases in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4270. DOI: 10.3390/ijms20174270
- Li X.Y., Lew C.CH., Kek P.C. Bone mineral density following liver transplantation: A 10-year trend analysis. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):169. DOI: 10.1007/s11657-021-01037-x
- Fisher L., Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):513–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.10.015
- Narayanasamy K., Karthick R., Koodal Raj A. High prevalent hypovitaminosis D is associated with dysregulation of calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis in patients with chronic liver diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):15–20. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00018

19. *Miroliaee A., Nasiri-Toosi M., Khalilzadeh O., Esteghamati A., Abdollahi A., Mazloumi M.* Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int.* 2010;4(3):634–40. DOI: 10.1007/s12072-010-9194-2

20. *Corey R.L., Whitaker M.D., Crowell M.D., Kedis M.T., Aqel B., Balan V., et al.* Vitamin D deficiency, parathyroid hormone levels, and bone disease among patients with end-stage liver disease and normal serum creatinine awaiting liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(5):579–84. DOI: 10.1111/ctr.12351

Сведения об авторах

Лавренюк Анастасия Андреевна* — врач-эндокринолог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация:
lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

Горбачева Анна Максимовна — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Бибик Екатерина Евгеньевна — врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

Еремкина Анна Константиновна — врач-эндокринолог, заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: eremkina.anna@endocrincentr.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Тихонов Игорь Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tikhonov_i_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Наталья Георгиевна Мокрышева — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru;
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

Information about the authors

Anastasiia A. Lavreniuk* — Endocrinologist, Postgraduate, National Medical Research Center for Endocrinology.
Contact information: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>

Anna M. Gorbacheva — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology.
Contact information: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Ekaterina E. Bibik — Endocrinologist at the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology.
Contact information: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

Anna K. Eremkina — Endocrinologist, Head of the Department of Parathyroid Glands Pathology and Disorders of Mineral Metabolism, National Medical Research Center for Endocrinology.
Contact information: eremkina.anna@endocrincentr.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Igor N. Tikhonov — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tikhonov_i_n@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Natalia G. Mokrysheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Endocrinology.
Contact information: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru;
117292, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>

Поступила: 28.02.2024 Принята: 21.05.2024 Опубликовано: 31.10.2024
Submitted: 28.02.2024 Accepted: 21.05.2024 Published: 31.10.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author