

Проект федеральных клинических рекомендаций

Первичный гиперпаратиреоз:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ:

РАБОЧАЯ ГРУППА.....	3
ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	3
РЕЦЕНЗЕНТЫ	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	6
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	10
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	11
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	12
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МАНИФЕСТНОЙ ГРУППЫ ПГПТ.....	15
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:	
1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	17
2. ИСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	26
3. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	32
5. ЛЕЧЕНИЕ.....	37
6. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ.....	48
7. ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ОСЛОЖНЕНИЙ ПГПТ	51
8. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА.....	52
9. РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ.....	60
10. ПГПТ И БЕРЕМЕННОСТЬ.....	67
11. МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА.....	70
12. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИСНКОЙ ПОМОЩИ.....	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	73

РАБОЧАЯ ГРУППА:**Руководители:**

Дедов И.И., академик РАН, Москва

Мельниченко Г.А., академик РАН, Москва

Авторы текста:

Мокрышева Н.Г., д.м.н., Москва

Рожинская Л.Я., д.м.н., профессор, Москва

Кузнецов Н.С., д.м.н., профессор, Москва

Егшатын Л.В., к.м.н., Москва

Мамедова Е.О., Москва

Пигарова Е.А, к.м.н., Москва

Липатенкова А.К., Москва

Крупина Ю. А.

**ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И
ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:**

Анциферов М.Б.

Ильин А.В.

Древаль А.В.

Мкртумян А.М.

Дзеранова Л.К.....

Пржиялковская Е.Г.

Доскина Е.В.

Слепцов И.В.

Региональные эндокринологи – кто пришлет дополнения и замечания, а также участники обсуждения проекта 19 мая 2016 г.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Маркина Н.В., к.м.н., Москва

Ким И.В., к.м.н.

Список сокращений

25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

1,25(ОН)²D – 1,25-гидроксивитамин D, кальцитриол

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
КТ – компьютерная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МПК – минеральная плотность кости
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий
НЛ – нефролитиаз
нПГПТ – нормокальциемический вариант ПГПТ
ОЩЖ – околощитовидная железа
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон
ПТЭ - паратиреоидэктомия
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩЖ – щитовидная железа
ЩФ – щелочная фосфатаза
CaSR – кальций-чувствительный рецептор
DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия
FHH – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia)
PTHrP – пептид, родственник паратиреоидному гормону (PTH related peptide)
UCCR – соотношение экскреции кальция/креатинина в суточной моче

I. ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в соответствии с частью 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в соответствии с методическими рекомендациями, опубликованными в результате совещания с главными внештатными специалистами МЗ под председательством Первого заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации Каграманяна ИН, состоявшегося 16.03.2016 в МЗ РФ.

Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации пациентов с ПГПТ

Клинические рекомендации предназначены для эндокринологов, а также могут быть полезны ревматологам, ортопедам-травматологам, терапевтам и врачам общей практики, нефрологам, урологам, гастроэнтерологам и врачам других специальностей, к которым обращаются пациенты с разнообразными симптомами ПГПТ, характерными и для других заболеваний костной системы, почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий.

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Основой для настоящих клинических рекомендаций послужили имеющиеся консенсусы и рекомендации: материалы консенсусной группы по первичному гиперпаратиреозу: «Руководство по диагностике и лечению асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза» – 2009 и 2014 гг. [1,2]; медицинское руководство для клинической практики по метаболическим заболеваниям скелета и нарушениям минерального обмена Американского общества по изучению костных и минеральных нарушений (American Society for Bone and Mineral Research) – 2013 г.[3]; Руководство по болезням околощитовидных желез [4] «Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии, часть II. Гиперпаратиреоз» – 2009 г, Россия [5], а также результаты научных работ по данному вопросу в Российской Федерации.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения регистрировались в рекомендациях.

Проект клинических рекомендаций был размещен на сайте ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ и на сайте РАЭ 12.05.2016 и представлен на обсуждение широкому кругу специалистов 19.05.2016 в рамках научно-практической конференции «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ДРУГИХ

МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА» на базе ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, улица Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 19-20 мая 2016 года.

Таким образом, проект клинических рекомендаций обсуждался среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических врачей, занимающихся проблемами гиперпаратиреоза.

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронной базе данных по ключевым словам. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла 10 лет ввиду наличия двух редакций пересмотра консенсуса 2002 г. международных клинических рекомендаций по диагностике, ведению и лечению мягких форм ПГПТ (2008 и 2014 гг), публикации практических руководств по ПГПТ в 2012 и 2013 гг. При включении в клинические рекомендации конкретных медицинских методик профилактики, диагностики, лечения и реабилитации указывался уровень убедительности доказательств, целесообразности их применения с учетом унифицированной шкалы оценки качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий GRADE (используется по рекомендации МЗ РФ при сотрудничестве с Американским Колледжем врачей American College of Physicians: уровень доказательств (A-D), сила рекомендаций (1,2).

Уровни доказательности и классы рекомендации.

Уровень	Источник доказательств
А (высокий)	Крайне маловероятно, что будущие исследования изменят рекомендации (Проспективные РКИ с достаточной статистической мощностью для искомого результата. Мета-анализы РКИ)
В (средний)	Будущие исследования могут несколько изменить нашу уверенность в рекомендации, есть некоторая вероятность, что рекомендация изменится вследствие дальнейших исследований (Проспективные рандомизированные исследования с ограниченным количеством данных, мета-анализы исследований с небольшим количеством пациентов, хорошо организованное проспективное исследование когорты. Проспективные диагностические исследования. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».
С (низкий)	Будущие исследования с высокой вероятностью повлияют на рекомендацию или полностью изменят эффект (Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений.)
Д (очень низкий)	Рекомендация очень ненадежна (Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные)

Сила рекомендации	Описание	Расшифровка
1 Мы рекомендуем	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности А, показывающая значительное превосходство пользы над риском). Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация В уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; Может быть рекомендована большинству пациентов Метод/терапия второй линии; Либо, при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
2 Мы предлагаем	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация уровня доказательности С, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске Отсутствие убедительных публикаций А, В или С уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском,	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов. Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла до 10 лет. **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Особое внимание уделялась анализу материалов, оригинальных статей, мета-анализов, обзоров, изданных позднее 2006 года.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

ПРОЕКТ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) (код по МКБ-10 E21.0) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти.

Эпидемиологические исследования, проведённые в странах Западной Европы и Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Заболевание может развиваться в любом возрасте, (распространенность в популяции 1%), но чаще болеют лица старше 55 лет (2%). Большинство пациентов составляют женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин - 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 – 18,8 случаев на 10000 чел. в зависимости от качества диспансерного обслуживания [6-12].

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось, но в пилотном проекте выявлена в целом низкая распространенность ПГПТ (по базе данных ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ распространенность по Москве - 0,003%, заболеваемость 6,8 человек на 1 млн. чел.), что не соответствует частоте гиперкальциемии (более 3%), обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения [13,14]. По данным пилотного проекта манифестные формы ПГПТ составляли 67%, а мягкие – 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм была не более 20% [15].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ПГПТ в 80-85% случаев обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10-15 % случаев – гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1-5% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, в около 5% случаев ПГПТ - наследственный и возникает, либо как изолированная форма, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями. Для ПГПТ в рамках наследственных заболеваний характерно множественное поражение ОЩЖ [4,10-12]. – см. раздел 8.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают мягкую и манифестную формы [5].

● Мягкая форма.

Асимптомная форма ПГПТ характеризуется отсутствием клинических проявлений, наличием только неспецифических жалоб. Выявляется при лабораторных исследованиях, когда случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция крови и ПТГ.

Малосимптомная форма характеризуется умеренной выраженностью костных нарушений (остеопения, отсутствие низкотравматических переломов) и неспецифических жалоб на фоне умеренно повышенного содержания кальция и ПТГ.

● **Манифестная форма** характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений, риском развития гиперкальциемического криза. В зависимости от спектра поражения различных систем и органов выделяют: костную, висцеральную и смешанную формы.

Костная (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы);

Висцеральная (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы);

Смешанная – сочетание костной и висцеральных форм.

Гиперкальциемический криз — осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения содержания кальция крови (более 3,5 ммоль/л) [16]. Развитие криза может провоцироваться инфекционным заболеванием, возникновением переломов, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом антацидных средств.

Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ)

С 2008 г. впервые ввели термин нПГПТ и подтвердили существование нПГПТ, наряду с гиперкальциемическим. В 2014 г. опубликована впервые классификация ПГПТ, где выделяют 3 формы заболевания: манифестная (симптоматическая), асимптомная (мягкая) и нормокальциемическая [17]. Диагностическими критериями нормокальциемического варианта ПГПТ являются постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция (с поправкой на альбумин) за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ. Для подтверждения диагноза показано минимум двукратное определение общего и ионизированного кальция, ПТГ минимум дважды в интервале 3–6 мес. Необходимо отметить, что нПГПТ может проявляться как клиническими признаками (манифестная форма), так и в виде мягкой (асимптомной) формы

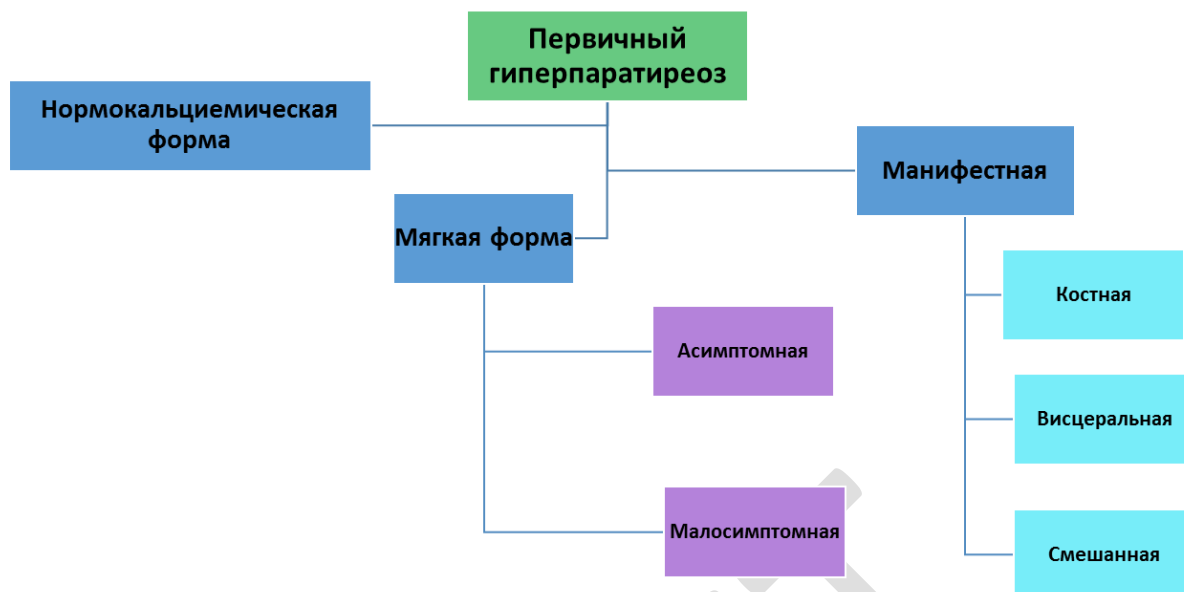


Рис. 2. Классификация ПГПТ

ГРУППА ДИАГНОЗОВ В СООТВЕТСТВИИ С МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛИССИФИКАЦИЕЙ БОЛЕЗНЕЙ ДЕСЯТОГО ПЕРЕСМОТРА (МКБ-10)

E21.0 Первичный гиперпаратиреоз

E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках

E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза

E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный

E21.4 Другие уточненные нарушения паращитовидной железы

E21.5 Болезнь паращитовидных желез неуточненная

E83.5 Нарушения обмена кальция

E83.5.0 Гиперкальциемия

D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы (Множественный эндокринный аденоматоз)

D35.1 Доброкачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

C75.0 Злокачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

ВИДЫ, ФОРМЫ, УСЛОВИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ПАЦИЕНТУ С ПГПТ

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, в дневном стационаре, амбулаторно

Форма оказания медицинской помощи: плановая,

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МАНИФЕСТНОЙ ФОРМЫ ПГПТ

В большинстве случаев манифестный ПГПТ сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологией почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы - панкреокалькулез) и нейрокогнитивными расстройствами. Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек [18-21]. Тем не менее, в консенсусе 2014 г., опубликованном после 4 международного совещания по вопросам асимптомного ПГПТ утверждается, что пока нет убедительных данных считать нейрокогнитивные и сердечно-сосудистые расстройства характерными клиническими проявлениями ПГПТ, несмотря на то, что в ряде исследований было показано улучшения этих симптомов после хирургического лечения

По данным литературы ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводя к повышению риска развития инсулинорезистентности, повышает риск развития СД 2 типа, проатерогенных нарушений липидного спектра крови, вторичной гиперурикемии [22,23].

В России пока диагноз ПГПТ в 70-80% случаев ставится на этапе тяжелых системных нарушений, однако в последние 10 лет наблюдается тенденция к более ранней диагностике и улучшению выявления мягкой формы заболевания (33%). Доминирующей группой риска развития мягкой формы ПГПТ являются женщины в менопаузе. Результаты обследования 400 пациентов с ПГПТ в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в 2005- 2011 гг. показали следующие наиболее частые нарушения,

характерные для манифестной формы ПГПТ (табл. 1) [13]. Наши результаты сопоставимы с данными Индийского исследования, где манифестный ПГПТ диагностируется с той же частотой. По результатам цитируемого исследования нарушения опорно-двигательного аппарата определялись в 50-80% с патологическими переломами в 23% и «бурыми» кистами в 58%, немые конкременты наблюдались в 42%, миопатия - 50%. [24].

Таблица 1. Основные клинические синдромы и симптомы ПГПТ в российской и индийской популяциях

	Частота	Жалобы	Пояснения	Частота, %
Нарушения опорно-двигательного аппарата	91%	Боли в костях		66
		Деформации скелета		20
		Патологические Переломы	Всего: Из них множественные	36
		Снижение роста		33
		Костные разрастания		8
		Артралгии	Всего: В мелких суставах кисти В крупных суставах Из них в т/б суставах	58 12 88 49
		Нарушение походки		37
Миопатия	46%	Мышечная слабость		46
		Атрофия мышц		30
Нефропатия	60%	Нефролитиаз	Почечные колики	24
		Немые конкременты		
		Инсипидарный синдром	Полидипсия Полиурия, никтурия	18 40
Нейропатия	75%	Общая слабость		75
		Судороги		14
		Депрессии		60
		Психотические состояния		6
Гастропатия	22%	Язвенные поражения верхних отделов ЖКТ		18
		Задержка стула		46
		Анорексия		20
Кардиопатия	61%	АГ		61
		Аритмии		16%

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования!

1.1 Определение уровней общего кальция и/или ионизированного кальция сыворотки крови рекомендуется пациентам, имеющим одно или несколько из следующих клинических состояний и/или признаков:

- Хронические боли в костях верхних и нижних конечностях, усиливающиеся при надавливании
- Патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей
- Деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т.п.;
- Признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпюлиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг)
- Снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом
- Кальцинаты мягких тканей
- Мышечную слабость, проксимальную миопатию
- Нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз
- Инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом)
- Рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

При подозрении на гиперпаратиреоз у пациентов обязательно исследуется уровень кальция крови. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном измерении, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Повышенный уровень общего кальция может быть при гемоконцентрации, например, при гиперальбуминемии, при этом уровень ионизированного кальция остается в норме [5].

У большей части пациентов гиперкальциемия диагностируется поздно, поскольку определение содержания кальция не входит в обязательное рутинное обследование. Это нередко приводит к выявлению болезни на стадии тяжелых осложнений.

Примечание: общетерапевтический биохимический анализ включает в себя определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, общего билирубина, аспартат-аминотрансминазы, аланин-аминотрансминазы, глюкозы, холестерина, натрия, калия, приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 декабря 2012 года №1006 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

1.2 Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Чтобы исключить ложноотрицательные или ложноположительные результаты кальциемии при изменении концентрации плазменных белков, требуется корректировка кальция на уровень альбумина крови. Формулы для расчета скорректированного кальция:

- Общий кальций плазмы (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл) + $0.8 \cdot (4 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл)})$
- Общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + $0.02 \cdot (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$ [Dickerson RN, 2004]

- Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл $\times 0,25 \Rightarrow$ [кальций] ммоль/л

Ложноотрицательных результатов можно также избежать путем определения ионизированного кальция (Ca^{++}). Этот показатель менее вариабельный, однако, для его определения необходимо специальное оборудование - анализатор с использованием ион-селективных электродов. Правильность определения уровня Ca^{++} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния на концентрацию кальция уровня pH крови. Кислотно-щелочное состояние влияет на содержание Ca^{++} в крови путем воздействия на процесс связывания кальция с белками. Ацидоз уменьшает связывание кальция с белками крови и ведет к увеличению уровня Ca^{++} , в то время, как алкалоз усиливает процесс связывания кальция с протеинами и уменьшает его уровень. Эта корректировка заложена в программу современных анализаторов, однако в более ранних моделях не использовалась [2].

При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (таб.2).

267 **Таблица 2. Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен**

Наименование препарата	Механизм действия
Гидрохлоротиазид	Увеличение реабсорбции Ca^{++} в почках
Препараты лития	Повышение порога чувствительности ОЦЖ с увеличением уровня кальция и ПТГ крови
Бисфосфонаты	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
Деносумаб	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
Цинакальцет	Кальцимиметическое действие со снижением концентрации ПТГ и как следствие уменьшение содержания кальция в сыворотке крови
Терипаратид	Рекомбинантный человеческий ПТГ, подобно эндогенному гормону увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, потенциально может определяться в рамках гормонального анализа

268
269
270 **1.3 При наличии гиперкальциемии в сочетании с повышенным уровнем ПТГ**
271 **диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным (исключив третичный**
272 **гиперпаратиреоз, см. п.4 Дифференциальная диагностика). Уровень ПТГ на верхней**
273 **границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии**
274 **гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ**

275 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)**

276 При подтвержденной гиперкальциемии с целью диагностики ПГПТ показано
277 определение ПТГ гормона в сыворотке крови.

278 Основным продуктом секреции клеток ОЦЖ является ПТГ – белок, состоящий из
279 84 аминокислот. Исследование уровня ПТГ в крови пациентов сопряжено с рядом
280 трудностей вследствие малой стойкости молекулы и с учетом многообразия его
281 метаболитов, обладающих различной биологической активностью. В настоящее время
282 существуют наборы второго и третьего поколения для определения уровня ПТГ.

283 Наборы второго поколения доступны с 1987 г., включают иммунорадиометрические
284 (IRMA) и иммунохемилюминетрические (ICMA) методы и измеряют как интактную
285 молекулу ПТГ1-84, так и улавливают крупные гормонально-неактивные С-терминальные
286 фрагменты, такие как ПТГ4-84, ПТГ7-84, ПТГ10-84 и ПТГ15-84 и, таким образом, могут
287 завышать концентрацию биологически активного гормона в сыворотке [25,26]. Эти
288 фрагменты составляют до 20% иммунореактивного ПТГ в сыворотке у лиц с сохранной
289 функцией почек и до 50% у лиц с почечной недостаточностью, поскольку данные

фрагменты выводятся почками и аккумулируются у пациентов с почечной недостаточностью. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что данные фрагменты обладают противоположными классическому действию ПТГ эффектами на концентрацию кальция сыворотки, экскрецию фосфата с мочой и синтез 1,25-ОН витамина D [27].

Наборы третьего поколения появились в 1999 г. Они специфичны для интактного ПТГ1-84, поскольку улавливающее АТ распознает фрагмент ПТГ39-84, а проявляющее АТ – небольшой N-терминальный участок ПТГ1-4, и, следовательно, обладают большей диагностической чувствительностью. Ожидаемо, концентрация ПТГ, измеренная с помощью данных наборов, на 20% и 50% ниже у здоровых лиц и у лиц с почечной недостаточностью, соответственно, по сравнению с наборами второго поколения. Недостатком данных наборов является то, что они также распознают молекулу ПТГ1-84, претерпевшую посттрансляционные изменения (фосфорилирование по серину) на участке 15-20 (N-ПТГ), и являющуюся вследствие этого гормонально-неактивной, однако вклад этой молекулы в результат уровня ПТГ, измеренного с помощью наборов третьего поколения, составляет менее 10% у здоровых лиц и до 15% у лиц с почечной недостаточностью. Более того, N-ПТГ может в избытке продуцироваться при карциноме ОЩЖ и тяжелом гиперпаратиреозе [28].

При проведении оценки чувствительности наборов второго и третьего поколения для диагностики ПГПТ, не получено клинически значимых различий (91,3% против 89,1% соответственно). Эти данные показывают, что чувствительность наборов второго и третьего поколений для выявления повышенного уровня ПТГ одинакова [29].

1.4 Для подтверждения ПГПТ и с целью дифференциальной диагностики с семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин).

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Ценность определения суточной экскреции кальция с мочой подвергалась сомнению, так как гиперкальциурия при ПГПТ встречается у 30-40% пациентов. В руководстве по диагностике и лечению мягких форм ПГПТ от 2009 г., рекомендаций обязательному использованию этого теста нет [1]. Однако при пересмотре 2014 г. и накоплении данных по естественному течению ПГПТ без лечения, было выявлено, что прогрессирование заболевания часто сопряжено с развитием нефролитиаза что ассоциировано с усилением гиперкальциурии. Поэтому в консенсусе 2014 г. в показания к хирургическому лечению

ПГПТ у лиц старше 50 лет внесено, что повышение экскреции кальция в суточной моче более 400 мг/сут (более 10 ммоль/сут) ассоциировано с большим риском развития осложнений и является одним из показаний к проведению паратиреоидэктомии [2].

Вторым аргументом для использования измерения кальция в суточной моче по отношению к экскреции креатинина явилась необходимость дифференциальной диагностики ПГПТ и семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальций-чувствительных рецепторов (CASR) в почках и околощитовидных железах. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате околощитовидные железы синтезируют большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия в отличие от ПГПТ развивается в раннем возрасте. У больных с семейной гипокальциурической гиперкальциемией фракционная экскреция кальция понижена, в случае первичного гиперпаратиреоза она чаще повышена.

Соотношение кальция/креатинина в суточной моче менее 0,01 подтверждает диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии [30].

Необходимо помнить, что исследование кальция в моче не информативно при снижении функции почек [2].

1.5 Пациентам с нормокальциемической и мягкой формами первичного гиперпаратиреоза показано определение уровня 25 ОН витамина D.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Для ПГПТ характерно снижение уровня 25 ОН витамина D: у большинства пациентов с ПГПТ уровень 25 ОН витамина D – менее 30 нг/мл со средними уровнями 16-18 нг/мл. Согласно материалам европейской консенсусной группы по ПГПТ от 2014 г. уровень 25 ОН витамина D следует измерять всем пациентам с ПГПТ и назначать препараты нативного витамина D пациентам, у которых уровень 25 ОН витамина D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2]. Так по данным разных авторов во Франции у 93% пациентов с ПГПТ, в Дании у 81%, в Китае у 56 %, если считать при недостаточности его уровень менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) а при дефиците – менее 10 нг/мл (25 нмоль/л). Если брать популяцию в целом, то большинство клинических рекомендаций, в том числе и Российских, предлагает нормальные значения 25ОНD выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [32]. В то же время примерно у 25% пациентов с ПГПТ наблюдается повышение уровня 1,25(ОН)₂D. В большинстве

случаев аномально низкого уровня 25ОНD увеличивается метаболический клиренс последнего (за счет 24-гидроксилирования), индуцированный 1,25(ОН)₂D и, возможно, повышенным уровнем ПТГ. Это подтверждается также клиническими наблюдениями, что после успешного удаления аденомы ОЩЖ концентрация 25ОНD нормализуется до среднего популяционного уровня. Низкий уровень 25ОНD при ПГПТ ассоциируется с более низкой МПК в кортикальных костях, большими размерами паратиромы, более высокими показателями маркеров костного обмена и более частым развитием фиброзного остеита [3]. Все эти данные послужили основанием для группы экспертов 4 рабочего совещания по диагностике и лечению асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза» в 2014 г. [2] включить измерение **уровня 25ОНD** **как обязательное исследование у пациентов с ПГПТ** с последующим восполнением его недостаточности или дефицита при его содержании в крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) у пациентов с мягкими формами ПГПТ и при манифестных формах при уровне кальция менее 2,8.

Назначение препаратов витамина D у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ может использоваться в рамках дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза

1.6. Для оценки функции почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ обязательно исследование уровня креатинина крови и расчет СКФ

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

При ПГПТ наблюдается частое поражение почек, которое может проявляться как нефролитиазом, так и инсипидарным синдромом, нефрокальцинозом, и как следствие, снижением почечной функции. Более того, снижение СКФ менее 60 мл/мин является показанием к хирургическому лечению мягких форм ПГПТ [2,9]. Поэтому исследование креатинина крови и расчет СКФ можно отнести к обязательным исследованиям при ПГПТ

1.7 При сочетании повышения уровня ПТГ и нормокальциемии с целью дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза показано проведение функциональных проб.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Оценка ситуации у пациентов с повышенным уровнем ПТГ в крови и нормальным уровнем сывороточного кальция в отсутствие визуализации ОЩЖ является клинической проблемой. Данное сочетание симптомов возможно как при нормокальциемическом варианте ПГПТ, так и при недостаточности витамина D, а также других состояниях [33-35]. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом

первичного гиперпаратиреоза и вторичным гиперпаратиреозом, возникшим в результате недостаточности витамина D, необходимо проведение функциональных проб (таб.3). У пациентов с ПГПТ прием витамина D/гипотиазида приводит к возникновению гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня ПТГ, а у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом – к снижению/нормализации уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови [5, 32, 36].

Длительный дефицит витамина D может приводить к развитию гиперплазии одной или всех ОЦЖ, которые формируются вследствие снижения тормозящего действия витамина D на деление клеток ОЦЖ, а также вследствие стимулирующего влияния низкого уровня кальция крови на этот же процесс.

Функциональные пробы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза.

Наименование препарата	Доза препарата	Интерпретация результатов
Нативные метаболиты витамина D: Колекальциферол	С целью повышения уровня витамина D более 30 нг/мл: 50000 ЕД в неделю или по 25000 ЕД 2 раза в неделю в течение 8 недель	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.
Активные метаболиты витамина D Кальцидол Альфакальцидол	1 мкг в сутки в течение 5-7 дней, при отсутствии гиперкальциемии/гиперкальциурии или нормализации уровня ПТГ возможно продолжение пробы до 1 месяца	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.
Тиазидные диуретики Гидрохлоротиазид	по 25 мг 2 раза в сутки в течение 1-2 недель	Подтверждение ПГПТ: значительное повышение уровня кальция сыворотки крови (нормализация через несколько суток после отмены препарата). Исключение ПГПТ умеренное повышение уровня кальция сыворотки

		крови в первые дни пробы (до верхней границы нормы), возвращение к исходному уровню кальция во время приема тиазидных диуретиков обычно к концу 1-й недели.
--	--	--

-

1.8 Диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ может быть установлен при соответствии следующим критериям:

- постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ
- показано минимум двукратное определение общего и ионизированного кальция, ПТГ минимум дважды в интервале 3–6 мес.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Для постановки диагноза **нормокальциемического варианта ПГПТ** необходимо исключить следующие состояния (также см. дифференциальную диагностику ПГПТ и ВГПТ):

1. Дефицит витамина D. Для подавления избыточной секреции ПТГ значение уровня 25ОНD должно составлять более 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Примечание: иногда у пациентов после достижения уровня 25ОНD более 30 нг/мл начинает выявляться истинная гиперкальциемия. В данном случае следует пересмотреть диагноз в пользу классических форм ПГПТ, которые были «замаскированы» дефицитом витамина D.

2. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Проведение пробы с активным метаболитом витамина D для исключения вторичного гиперпаратиреоза.

3. Прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен.

4. Синдром мальабсорбции (например, при целиакии).

5. Алиментарный дефицит кальция, магния

1.8 Диагноз мягкой формы ПГПТ может быть установлен при соответствии следующим критериям:

- уровень общего кальция крови не более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы, принятой в конкретной лаборатории;
- отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;

- снижение МПК не более чем на 2,5 стандартных отклонения от нормативных значений МПК молодых людей (по Т-критерию) в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости) или по Z-критерию у мужчин моложе 50 лет и у женщин до менопаузы;
- отсутствие в анамнезе указаний на патологические переломы.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций В)

Примечания:

Другие изменения лабораторных показателей, выявляющиеся при ПГПТ:

- У 1/3 пациентов выявляется сниженный или низконормальный уровень фосфора крови за счет фосфатурического действия ПТГ. При нормальной функции почек может наблюдаться обратная зависимость между повышением ПТГ и снижением фосфора крови. При снижении почечной функции фосфор в пределах нормы или повышен
- Повышенные или верхненормальные уровни *общей щелочной фосфатазы* (ЩФ) и более специфичных маркеров костного метаболизма - маркеров костной резорбции (*деокситиридинолин* и *N-концевой телопептид в моче*, *β-crossLaps* (*C-концевой телопептид*) в крови) и маркеров костеобразования (*костный изофермент ЩФ* и *остеокальцин*) при активном вовлечении скелета в патологический процесс. Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ
- Учитывая характер действия ПТГ на почки отмечается незначительное повышение уровня *хлоридов*. Более точным показателем считается соотношение концентрации хлора к фосфору в крови, оно при ПГПТ >100 (в ммоль/л).

2 ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

2.1 Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Чувствительность метода, по разным данным, колеблется от 36 до 90%, что в большей мере связано с квалификацией специалиста, проводящего исследование. Специфичность доходит до 99% [37]. По результатам ряда авторов, при массе железы менее 500 мг чувствительность метода снижается до 30%. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, чувствительность УЗИ может достигать 91%, а специфичность составляет 98% у пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, подвергшихся хирургическому лечению при исследовании специалистом экспертного класса [38].

Преимущества:

Неинвазивный, безболезненный, дешевый метод, отсутствие лучевой нагрузки.

Возможно выявление сопутствующей патологии ЩЖ.

Недостатки:

Точность метода зависит от квалификации специалиста.

Ложноположительные результаты за счет узловых образований ЩЖ или лимфатических узлов. При атипичной локализации ОЩЖ, например, за грудиной, в позадипищеводном пространстве, возможности ультразвуковой диагностики значительно ограничены.

Примечание: при выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы (см. раздел 8)

2.2. В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ, малых размерах образования (менее 1,0 см), показано проведение дополнительных визуализирующих методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии шеи и средостения с контрастным усилением.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

Сцинтиграфию с ^{99m}Tc-MIBI ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI, МИБИ, технетрил) считают наиболее информативным методом топической диагностики при ПГПТ. Выявление увеличенных ОЩЖ проводят путем сравнения сцинтиграфических изображений, полученных при максимальном накоплении радиофармпрепарата в

щитовидной железе (тиреоидная фаза исследования) и при минимальном его содержании в щитовидной железе, с максимумом накопления в патологически измененных ОЩЖ (паратиреоидная фаза исследования, через 1,5-2 часа) [39].

Преимущества:

Позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аденом ОЩЖ, в том числе в средостении.

Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет более 90%.

Недостатки:

Точность исследования варьирует в зависимости от центра (опыта специалистов), где проводится исследование (от 50-70% до 90%).

При поражении нескольких ОЩЖ чувствительность метода снижается: ложноотрицательный результат наблюдается в 27% при наличии двух аденом ОЩЖ и до 55% - при гиперплазии ОЩЖ, что может быть связано с преимущественным захватом радиофармпрепарата наиболее активной ОЩЖ [39,40].

Примечание: наиболее часто топическая диагностика объемных образований при ПГПТ основана на одновременной ультразвуковой визуализации и оценке активности захвата фармпрепарата в ходе сцинтиграфии с технетрилом области расположения ОЩЖ. Сочетание УЗИ и сцинтиграфии повышает чувствительность до 96-98% [38-40].

Сцинтиграфия в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ, SPECT)

ОФЭКТ — это относительно новый и относительно дорогостоящий метод, позволяющий получить не просто проекцию распределения изотопов в органах и тканях на плоскость, а серию томографических срезов органа или части тела, что значительно повышает точность и наглядность диагностики. Достигается это за счет использования ротационной гамма-камеры, вращающейся вокруг тела больного по круговой, эллиптической или сложно-адаптивной орбите, и записи нескольких десятков сцинтиграфических изображений с последующей компьютерной реконструкцией. ОФЭКТ-изображения обеспечивают хорошую топографию и трехмерную реконструкцию, что значительно улучшает определение очага поглощения радиофармпрепарата [41]. С учетом того, что пространственное разрешение ОФЭКТ составляет от 4 до 6 мм, выявляются практически все увеличенные ОЩЖ. Наличие картины пространственного распределения РФП в различных срезах позволяет установить источник патологической фиксации изотопа и убирает наложения («шумы»), которые неизбежно имеют место при выполнении планарной сцинтиграфии.

При сравнении изображений, получаемых при ОФЭКТ, с данными планарной сцинтиграфии большинство исследователей отмечают существенное уменьшение количества как ложноотрицательных, так и ложноположительных ответов [42]. ОФЭКТ-изображения, или передние косые проекции, очень полезны для определения более точной локализации патологически измененных ОЩЖ, когда при использовании других методов велика вероятность ошибки. В первую очередь это касается опухолей эктопированных ОЩЖ и топической диагностики при рецидивах ПГПТ. Чувствительность ОФЭКТ при данном характере патологии составляет 86,8% [42]. ОФЭКТ имеет преимущества перед планарной сцинтиграфией при аденомах ОЩЖ, особенно при быстром вымывании радиофармпрепарата. Одной из технических особенностей планарной сцинтиграфии при патологии ОЩЖ является motion artifact, объясняемый невозможностью положить пациента дважды в одинаковую позицию. Искажения, которые неизбежно возникают при планарной сцинтиграфии, должны выявляться и корректироваться. При выполнении ОФЭКТ этого не происходит [43].

МСКТ органов шеи и средостения с контрастированием

В спорных случаях, при расхождении результатов вышеуказанных методов или при подозрении на наличие множественных или эктопированных объемных образований применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием.

Аксиальная компьютерная томография с контрастным усилением позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию ОЩЖ как в случае их нормального числа и расположения, так и при наличии добавочных ОЩЖ и их эктопии, в том числе в средостение. Диагностическая чувствительность КТ составляет 46–87% [39,44]. Недостатками метода являются относительно низкая доступность и высокая стоимость, а также значимая лучевая нагрузка. Кроме того, исследование со стандартным шагом 5 мм возможно только при наличии желез весом 5 г и более, ошибка в данном случае не превышает 5%. В остальных случаях необходим более мелкий шаг снимков, что еще больше увеличивает лучевую нагрузку [45].

Использование однофотонной эмиссионной КТ–SPECT (single photon emission computed tomography) может иметь преимущества для выявления локализации эктопии ОЩЖ в трахео-эзофагеальный желоб. Данный вид эктопии невозможно увидеть на УЗИ, а другие планарные методики (сцинтиграфия, КТ) не позволяют точно визуализировать аденому [46].

Преимущества:

Позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аденом ОЩЖ.

Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет до 87%.

Недостатки:

Лучевая нагрузка

Ограничение использования метода при хронической болезни почек.

Примечание: при выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы (см. раздел 8)

2.3 Не рекомендуется широкое использование МРТ с контрастным усилением для установления локализации патологически измененных ОЩЖ.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D)

Проведение МРТ с контрастным усилением возможно для установления локализации патологически измененных ОЩЖ, однако данный метод обладает рядом недостатков: дороговизна, меньшая чувствительность (по разным данным от 50 до 70%), трудности в интерпретации полученных данных, что связано с возникновением артефактов при дыхательных движениях. Возможным преимуществом является выявление эктопированных в средостение ОЩЖ, но по точности данный метод уступает КТ/МСКТ [1, 37-39].

2.4 Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) рекомендуется в отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом ПГПТ при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью других методов.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций D)

Применение метода ограничено в связи с тем, что (F-18) фтордезоксиглюкоза также может накапливаться в ЩЖ [1,2].

2.5 Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ, ангиография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ не рекомендуется к использованию в рутинной практике.

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций C)

Возможно проведение ТАБ предполагаемой ОЩЖ с последующим анализом уровня ПТГ в растворе, содержащем аспират с помощью стандартных наборов. Эта техника относительно безопасна и дешева, однако из-за низкой информативности ее использование в рутинной практике не рекомендуется [5].

Ангиография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ применяются исключительно у пациентов, у которых с помощью неинвазивных методов не

удалось визуализировать ОЦЖ. Метод требует высококвалифицированного персонала и не рекомендуется к использованию в рутинной практике.

Примечание: при сомнительных результатах методов топической диагностики хирургическое лечение проводят с ревизией всей области возможного расположения пораженных ОЦЖ и использованием интраоперационного УЗИ [2,9,38].

3 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее в себя количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

Для ПГПТ характерно значительное повышение активности костного метаболизма с увеличением частоты активации как костеобразования, так и костеразрушения, но с клиническим преобладанием процессов костной резорбции, в связи с чем определение маркеров костного обмена нецелесообразно [47].

Влияние повышенного уровня ПТГ на костную ткань опосредуется через систему цитокинов, в том числе интерлейкина 6 и ФНО альфа, также в этом механизме принимает участие система остеопротегерина/RANKL [3,48].

Для количественной оценки состояния костной ткани и более раннего обнаружения остеопороза проводят рентгенденситометрию. При этом оценивают состояние отделов скелета с преимущественно кортикальным строением кости, поэтому, помимо стандартного исследования состояния осевого скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости), необходимо оценивать состояние периферических костей (предплечья), имеющих преимущественно кортикальное строение и подвергающихся наибольшему воздействию ПТГ [2,3,9,47].

Рентгенологическое обследование костей при наличии показаний (кистей, таза, трубчатых костей) необходимо проводить некоторым пациентам для выявления переломов и фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодистрофии; поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции для исключения компрессионных переломов тел позвонков. Ценность рентгенологического исследования скелета при ПГПТ высока, поскольку позволяет обнаружить тяжелые костные нарушения, признаки фиброзно-кистозной остеодистрофии, субпериостальной резорбции, неклинических переломов. Для ПГПТ характерна определенная рентгенографическая семиотика. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых

костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главную роль при ПГПТ [3,9, 49-51].

Данные о распространенности переломов при ПГПТ в большинстве случаев являются ретроспективными, однако они подтверждают тот факт, что риск переломов увеличивается вдвое как в губчатых, так и трабекулярных костях. Перспективой для будущих исследований является возможность прогнозирования переломов при ПГПТ с помощью оценки по калькулятору FRAX [2].

3.2 Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего в себя лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

Почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции почек [52]. Иногда поражение почек может быть единственным проявлением заболевания и наиболее часто протекает в виде нефролитиаза. В 13–15% случаев выявляются одиночные камни, в 25–30% — множественные и в 30–32% случаев — конкременты в обеих почках. Конкременты в почках при ПГПТ состоят преимущественно из оксалатов или фосфатов кальция [53,54].

По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, на фоне ПГПТ происходит увеличение относительного риска образования камней в 3,7 раз и в 6,5 раз — увеличение вероятности снижения фильтрационной функции почек [13].

Для оценки структуры почек необходимо проводить рутинное ультразвуковое исследование. При сомнительных результатах УЗИ целесообразно проведение КТ почек для исключения/верификации нефрокальциноза и нефролитиаза. Обнаружение нефролитиаза или нефрокальциноза, даже при отсутствии выраженной клинической картины служит абсолютным показанием к хирургическому лечению ПГПТ.

В случаях висцеральных проявлений ПГПТ, например, в виде нефролитиаза, хирургическое удаление камня как правило не приводит к выздоровлению. Однако прогноз нефролитиаза после удаления аденомы ОЦЖ благоприятный, если не развилась ХПН.

Всем пациентам с ПГПТ определяют скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [2,9,54].

Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17% -20% с ПГПТ, при этом часть пациентов может иметь мягкую форму заболевания [55].

Поражение ЖКТ выявляется у половины пациентов с ПГПТ. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10–15% случаев, панкреатит — в 7–12%, реже панкреакалькулез и панкреакальциноз [9,13,56]. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением секреции гастрина и соляной кислоты при гиперкальциемии, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЦЖ. Течение язвы желудка при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами. ЭГДС используется для выявления патологии ЖКТ, характерной для ПГПТ (эрозии/язвы желудка или двенадцатиперстной кишки).

Примечание:

Нефрокальциноз - диффузное отложение солей кальция в ткани почек, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью. Усиленный приток кальция к почкам сопровождается накоплением его внутри клеток почечного эпителия. Когда концентрация внутриклеточного кальция достигает определенного предела, наступает дистрофия клеток, отложения кальция перемещаются в интерстициальное пространство или в просвет канальцев. Формирующиеся при этом цилиндры закупоривают канальцы, что способствует их дилатации и атрофии. Солевые депозиты в интерстиции вызывают лимфопролиферативную реакцию с последующим нефросклерозом. Н. предрасполагает к камнеобразованию и инфицированию, в связи с чем нередко возникают пиелонефрит и гидронефроз.

Нефролитиаз - наличие камней (конкрементов) в чашечно-лоханочной системе почки.

4 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Основные причины гиперкальциемии представлены в табл. 4. Следует помнить, что ПГПТ является причиной гиперкальциемии в два раза чаще по сравнению со всеми остальными причинами.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии.

Причины гиперкальциемии	
I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия	Комментарии
1. ПГПТ	Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ)
2. Третичный гиперпаратиреоз –	Третичный гиперпаратиреоз — это возникновение гиперкальциемии в результате автономного избыточного выделения ПТГ у больных с вторичным гиперпаратиреозом. Основная причина: неэффективное лечение вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к длительной стимуляции секреции ПТГ клетками околощитовидных желез и их гиперплазии, а затем в околощитовидных железах формируются аденомы. Возникает чаще всего у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе или после аллотрансплантации почки. С момента формирования аденом парашитовидных желез процесс усиленного выделения паратгормона приобретает неконтролируемый характер – даже успешная пересадка почек пациенту не устраняет повышения паратгормона крови. Показана тотальная или субтотальная паратиреоидэктомия, если, несмотря на консервативное лечение, если несмотря на консервативную терапию концентрация ПТГ в сыворотке составляет >1000 пг/мл, гиперкальциемия >3ммоль/л, присутствует устойчивый зуд кожи, костные боли, кальцификация других, кроме костей, тканей (в легких, мышцах, коже) или тяжелая миопатия.

3. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и околощитовидных железах. Причина возникновения заболевания – инактивирующие мутации гена рецептора. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате околощитовидные железы синтезируют большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. (Алгоритм см. в приложении)
4. Ассоциированная с приемом препаратов лития	Повышает порог чувствительности ОЩЖ к кальцию и может приводить к повышению уровня кальция и ПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
1. Неоплазии: - Паранеопластическая секреция ПТГ пП - Заболевания, ассоциированные с локальным остеоллизом (включая метастазы)	ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию и повышение уровня цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Метастазы разрушают кость путем стимуляции остеокластов и непосредственной деструкции опухолевыми клетками. Одновременно происходит стимуляция или подавление остеобластов. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит тип метастаза - остеолитический или остеопластический.
2. Избыточное действие витамина D - Передозировка препаратами нативного витамина D или активных метаболитов витамина D - Аналоги витамина D для местного применения - Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) - Синдром Вильямса –	Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл При применении активных метаболитов или аналогов витамина D, риск гиперкальциемии повышен при дозах 0,5 мкг и выше в сутки. Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ Нарушения в развитии, включая надклапанный аортальный стеноз, лицо эльфа, умственная

		отсталость. Гиперкальциемия проявляется в первые 4 года жизни.
4. Тиреотоксикоз		Прямое действие тиреоидных гормонов на резорбцию костей, что приводит к гиперкальциемии (обычно не более 2,75 ммоль/л, при этом отмечается сниженный уровень кальцитриола, ПТГ и гиперкальциурия).
5. Надпочечниковая недостаточность		Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Уровни ПТГ и кальцитриола низконормальные.
6. Почечная недостаточность		
• Острая почечная недостаточность		В полиурическую фазу, нарушение процессов ионной реабсорбции
• Хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью		При хронической почечной недостаточности развивается вторичный гиперпаратиреоз. При этом гиперпаратиреоз, является следствием гипокальциемии, гиперфосфатемии и нарушенного обмена витамина D. В настоящее время стала чаще встречаться адинамическая костная болезнь (АКБ) характеризующаяся низким костным обменом, сниженным ПТГ, «ленивой, замороженной» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка активных метаболитов витамина D), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значительно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом
7. Иммобилизация		Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии.
8. Метафизарная хондродисплазия Янсена		Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень ПТГ подавлен.
9. Прием лекарственных препаратов		
• Интоксикация витамином А		Возможно, вследствие стимуляции костной резорбции ретиноидами.
• Молочно-щелочной синдром		В настоящее время встречается редко, характерная триада – гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная

	недостаточность – при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с абсорбируемыми щелочами.
• Тиазидные диуретики	Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция

5. ЛЕЧЕНИЕ

5.1 Хирургическое лечение

5.1.1 Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

- концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории;
- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²
- висцеральные проявления ПГПТ;
- суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;
- снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее - 2,5 SD по Т-критерию
- низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ)
- возраст менее 50 лет.

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

Хирургическое лечение является самым радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ [1,2].

Такие манипуляции, как чрескожные инъекции этанола, лазерная терапия и радиочастотная абляция остаются экспериментальными методами, из-за низкой эффективности и частых побочных эффектов они не получили широкого распространения. Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения операции опытными хирургами [9]. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания.

Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства как правило наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ОЩЖ, рака ОЩЖ, отсутствия опыта у хирурга [1,2, 9, 13,56-58].

При ПГПТ могут применяться различные методики хирургического вмешательства, выбор которых зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта оперирующего хирурга и оснащенности клиники. Двусторонняя ревизия шеи обеспечивает хорошие результаты, однако эта операция является достаточно травматичной, что связано с высоким риском травматизации возвратных нервов и сосудов шеи. Односторонняя ревизия шеи имеет меньшую травматичность по сравнению с двусторонней, однако также ассоциирована с большим риском послеоперационных осложнений. После появления более совершенных методов топической диагностики и возможности визуализации образования ОЩЖ на дооперационном этапе, разработана минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия. При селективной паратиреоидэктомии хирург ориентируется на данные предоперационного обследования и планирует разрез кожи минимального размера в зоне расположения аденомы. Затем хирург выделяет только пораженную ОЩЖ и удаляет ее. Остальные железы не осматриваются и не травмируются. Безусловно, селективное удаление аденомы паращитовидной железы предъявляет особые требования к качеству предоперационного обследования, поскольку на основании результатов обследования планируется оперативный доступ к пораженной железе. Вторым важным условием проведения селективной паратиреоидэктомии является возможность интраоперационного экспресс-определения уровня паратгормона крови. После удаления аденомы паращитовидной железы, если других аденом у пациента нет, уровень паратгормона в крови начинает быстро падать. Если через 10-15 минут после удаления аденомы уровень паратгормона упал в 2 или более раз (по сравнению с максимальным уровнем, зарегистрированным до операции) – вероятность наличия у пациента второй аденомы ОЩЖ является крайне низкой. Получив данные о быстром снижении уровня паратгормона крови, хирург может закончить операцию и не проводить ревизию всех ОЩЖ. Безусловно, для обеспечения оптимальной длительности операции анализ крови на паратгормон в подобных случаях должен выполняться с максимальной скоростью [57-62].

После успешно проведенной паратиреоидэктомии отмечается ряд положительных изменений. Прирост МПК в течение первого года и более после ПТЭ до 12% в позвоночнике и шейке бедренной кости, темп прироста может сохраняться в течение многих лет после удаления паратиромы (паратиром). Прирост МПК в лучевой кости (radius 33%) через 6 месяцев достигает +6%, с дальнейшим сохранением темпа прироста на этом

уровне до 24-го месяца (+7% от исходной МПК). Уменьшается риск возникновения переломов независимо от возраста, пола и исходных уровней кальция и ПТГ, веса удаленной ОЩЖ и гистологического заключения. Снижается частота возникновения новых конкрементов, тем не менее риск рецидива нефролитиаза сохраняется в течение 10 лет. Может отмечаться улучшение концентрационной способности почек. Прекращается рецидивирование язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2,9,62].

Примечание: в последних европейских клинических рекомендациях нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы и метаболических процессов не оцениваются как показания к хирургическому лечению, но последние данные об их роли в повышении уровня смертности требуют прицельного рассмотрения этого вопроса. Данные о благоприятном влиянии паратиреоидэктомии на эти нарушения, вероятнее всего, будут способствовать расширению показаний к хирургическому лечению. Подтверждение полученных данных требует проведения крупных рандомизированных проспективных исследований пациентов, в том числе, с мягкой формой ПГПТ [2,9].

Примечание: объем хирургического вмешательства операции в случае генетических синдромов и рака ОЩЖ детально представлен в гл. 8 и 9.

5.1.2. Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 10-15 минут после удаления образования.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации C)

Учитывая относительно короткий период полужизни ПТГ в крови (4-5 мин), после удаления источника(-ов) гиперсекреции ПТГ отмечается значительное снижение уровня циркулирующего гормона.

Интраоперационное исследование уровня ПТГ до и через 15 минут после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства [1,2,9, 59,63].

Интраоперационное снижение уровня ПТГ до нормальных значений позволяет хирургу закончить операцию и не проводить ревизию других областей. Отсутствие интраоперационного снижения уровня ПТГ свидетельствует о сохранении источника(ов) гиперсекреции ПТГ и требует проведение ревизии с целью их поиска.

До сих пор существует некоторая неопределенность относительно степени интраоперационного снижения уровня ПТГ для определения радикальности лечения. Наиболее часто используется правило снижения ПТГ на 50% от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня ПТГ до удаления аденомы («Miami criterion»). Более строгим критерием является снижение уровня ПТГ до нормальных значений [2].

Следует отметить, что снижение уровня ПТГ более чем на 50% от исходного, но его сохранение выше референсных значений, может свидетельствовать как об оставшемся источнике гиперпродукции ПТГ (аденомы/гиперплазия оставшихся ОЩЖ), так и о развитии ВГПТ вследствие гипокальциемии.

5.1.3 В раннем послеоперационном периоде на 2-4 сутки после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/ аналогов витамина D и препаратов кальция.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

5.1.4 Лечение препаратами активных форм витамина D/ аналогами витамина D и кальция показано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л).

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

5.1.5 Для коррекции проводимой терапии гипокальциемии рекомендуется регулярный контроль уровня кальция общего и/или ионизированного со следующей периодичностью: 1 раз в неделю – до 1 месяца, далее 1 раз в 1 месяц – до 3 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца– до 12 мес. Контроль фосфора, креатинина крови, кальция в суточной моче – 1 раз в 1 мес, далее 1 раз в 3 месяца в течение года.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций D)

В послеоперационном периоде может развиваться гипокальциемия (до 50% случаев), которая обусловлена длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся ОЩЖ или синдромом «голодных костей» [64]. В последующем (от нескольких дней до полугода) чувствительность ткани нормальных ОЩЖ к кальцию восстанавливается. Тяжесть гипокальциемии коррелирует со степенью выраженности и длительности течения ПГПТ. Послеоперационный стойкий гипопаратиреоз (стойкая гипокальциемия) развивается в 10-20% случаев и чаще происходит при наличии предшествующих операций на шее в анамнезе; в исходе субтотальной паратиреоидэктомии по поводу мультигландулярного поражения, хирургического лечения удалением по поводу рака ОЩЖ, развитии синдрома «голодных костей» в результате предшествующей тяжелой костной формы ПГПТ [64,65,66].

Клинические проявления гипокальциемии [16]:

Парестезии

Положительные симптомы Хвостека и Труссо

893 Тетания
894 Ларингоспазм
895 Изменения на ЭКГ (аритмия, удлинение интервала QT)

896 **Примечание:**

897 Как правило, симптомы гипокальциемии развиваются при снижении уровня кальция менее
898 1,9 ммоль/л. Однако эти симптомы могут развиваться и при других значениях, зависит от
899 скорости снижения уровня кальция [16]

900 **Лечение острой гипокальциемии**

901 Внутривенное введение препаратов кальция необходимо при снижении уровня,
902 скорректированного на альбумин общего кальция менее 1,9 ммоль/л и/или при наличии
903 симптомов гипокальциемии у пациента [16]. Предпочтительна установка центрального
904 венозного катетера с целью предотвращения склерозирования периферических вен
905 вследствие инфузии кальция. Предпочтительна инфузия кальция глюконата, поскольку
906 кальция хлорид обладает большим раздражающим действием на окружающие ткани.
907 Внутривенное введение кальция требует осторожности у пациентов с гипокалиемией и у
908 пациентов, принимающих дигоксин, поскольку быстрое в/в введение кальция при данных
909 состояниях может спровоцировать сердечные аритмии.

910 1) В/в **кальция глюконат** 20-40 мл в/в болюсно, и/или 60-100 мл в 100-150 мл
911 0,9% раствора NaCl (или 5% водного раствора декстрозы) капельно с
912 одновременным назначением препаратов кальция и активных метаболитов
913 витамина D/аналогов витамина D. Необходим частый контроль уровня
914 кальция крови (каждые 6-12 часов в начале терапии, после стабилизации
915 состояния пациента – каждые 24 часа). Цель терапии – нормализация
916 показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе нормы
917 или несколько ниже референсных значений при отсутствии клинических
918 симптомов гипокальциемии.

919 Примечание: 1 ампула кальция глюконата содержит 1 г кальция глюконата
920 (93 мг элементарного кальция), эффект от введения длится 2-3 часа. При
921 необходимости продолжения инфузионной терапии инфузия кальция
922 глюконата может быть продолжена по схеме: 15 мг/кг элементарного кальция
923 (в среднем 10 г кальция глюконата) в 1000 мл 0,9% раствора NaCl (или 5%
924 раствора декстрозы) со скоростью 1-3 мг/кг/час (в среднем в течение 8-10
925 часов).

926 2) Активные метаболиты витамина D (**Альфакальцидол**) 1-3,5 мкг/сут или
927 **Кальцитриол** 0,25-2 мкг/сут. перорально

При сохранении гипокальциемии могут быть применены более высокие дозы под контролем кальция крови и мочи.

3) **Карбонат кальция** до 3 г по алиментарному кальцию на 3-6 приемов в сутки [16].

Лечение хронической гипокальциемии.

1) **Кальция карбонат** 500-1000 мг по элементарному кальцию 3 раза/день, коррекция дозы до нормализации уровня кальция общего и ионизированного на нижней границе нормы и купирования симптомов гипокальциемии. Возможно увеличение дозы до 1-2 г по элементарному кальцию 3 раза/день.

2) Препараты витамина D, его аналоги и активные метаболиты (под контролем уровня кальция и СКФ):

Альфакальцидол 0,5-3 мкг возможно повышение дозы до 6 мкг/сут. Начало действия – 1-2 дня, прекращение действия через 5-7 дней

Кальцитриол 0,25-2 мкг/сут (в 1 или 2 приема). Начало действия – в течение 1-2 дней, прекращение действия через 2-3 дня

Колекальциферол - необходим контроль уровня **25ОНD** крови, поскольку дефицит витамина D может провоцировать стимуляцию синтеза ПТГ. В случае сочетанной терапии с активными метаболитами витамина D рекомендуемые дозы **колекальциферола** до 1000 ЕД ежедневно. Цель терапии – повышение уровня 25ОНD более 20 нг/мл (50 нмоль/л), допустимо повышение уровня 25ОНD более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Начало действия – через 10-14 дней, прекращение действия через 14-75 дней [65].

5.1.6 У пациентов со снижением СКФ ниже 60 мл/мин рекомендуется повторная оценка креатинина с расчетом СКФ, для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности в послеоперационном периоде

(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)

При продолжительном периоде наблюдения в послеоперационном периоде значимо снижается частота возникновения новых конкрементов, а также отмечается улучшение концентрационной способности почек. Однако ряд анестезиологических препаратов обладает нефротоксичностью, в связи с чем рекомендуется оценка креатинина с расчетом СКФ для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности (у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) [67].

5.2 Консервативное ведение.

5.2.1 При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой асимптомной или малосимптомной форм ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих параметров:

- Уровень кальция в крови – 2-4 раза в год.
- Уровень креатинина в крови, расчет СКФ– 1 раз в 6 месяцев.
- Уровень ПТГ – 1 раз в 6 месяцев.
- Суточная экскреция кальция с мочой – 1 раз в 6 мес.
- УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ
- Измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год.

Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине).

- ЭГДС– 1 раз в год.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации В)

В последнее время частота выявления пациентов с мягкой формой ПГПТ возросла до 80% [68]. Однако необходимо отметить, что у 40% пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная гиперкальциурия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПК с развитием низкотравматичных переломов. В то же время у большей части пациентов, наблюдавшихся в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ [69, 70]. По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с ПГПТ, подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях минеральной плотности костной ткани у неоперированных пациентов при малосимптомном и бессимптомном ПГПТ. Однако был выявлен ряд пациентов, у которых в процессе наблюдения возникли показания к хирургическому лечению (возникновение или прогрессирование нефролитиаза, отрицательная динамика минеральной плотности кости, низкотравматичные переломы) [19].

Таким образом, решение об оперативном лечении пациента должно приниматься для каждого конкретного случая. При прогрессировании МКБ, снижении СКФ менее 60 мл/мин, развитии остеопороза или низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано оперативное лечение [1,2,9]

Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л [1,2]. Тактика активного наблюдения за пациентами должна обязательно включать в себя контроль таких показателей, как ПТГ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция кальция с мочой (1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек, рентгенденситометрию [2,4].

5.2.2. Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в следующих случаях:

- при отсутствии визуализации ОЦЖ и отказе пациента от поисковой операции
- при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и/или наркозу (тяжелые сопутствующие заболевания);
- при отказе пациента от хирургического лечения

(уровень доказательности 3, класс рекомендации D)

5.2.3. При необходимости консервативного ведения пациентов с манифестной формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для уменьшения выраженности гиперкальциемии и потери костной массы, рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или кальцимиметики.

(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)

В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей, улучшению МПК по сравнению с хирургическим лечением.

Медикаментозное лечение костных форм ПГПТ считают эффективным при стабилизации уровня кальция ниже 2,8 ммоль/л, стабилизации МПК, отсутствии новых нетравматических переломов костей.

Препаратами, направленными на лечение осложнений ПГПТ со стороны костной системы являются антирезорбтивные препараты – бисфосфонаты, деносумаб (таб.5), хотя в инструкции нет показания ПГПТ

Бисфосфонаты (таб.5).

Механизм действия:

Бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции- понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и

восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой.

Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73м².

Таблица 5. Препараты для подавления резорбции костной ткани у больных ПГПТ

Препараты	Стандартные дозы и режимы применения при остеопорозе*
Алендроновая кислота	Внутрь натошак по 70 мг 1 раз в неделю, 3-5 лет, до 10 лет
Ибандроновая кислота	Внутривенно, 3 мг 1 раз в 3 мес. 3-5 лет
Золедроновая кислота	Внутривенно капельно, 5 мг 1 раз в 12 мес. до 6 лет
Деносумаб	60 мг п/к 1 раз в 6 мес. до 9 лет

*из клинического опыта известно, что все антирезорбтивные препараты при ПГПТ в меньшей степени подавляют маркеры костной резорбции. Данный эффект заканчивается раньше, чем прописано в механизме действия лекарственного препарата. При возможности определения маркеров костной резорбции рекомендуется их определение 1 раз в 6 месяцев. В случае его повышения до исходных значений или при повышении уровня кальция, допускается более раннее применение бисфосфонатов (золедроновая кислота 1 раз в 9 мес./ибандроновая кислота 1 раз в 2 мес.).

Бисфосфонаты эффективны в снижении маркеров костного метаболизма, в повышении МПК в различных отделах. В двойном слепом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применения алендроната при ПГПТ проведено в 2004 году одна из групп в течение двух лет получала алендронат 10 мг ежедневно, другая – в течение первого года получала плацебо, в течение второго года алендронат. Максимальный прирост МПКТ на фоне приема алендроната был обнаружен в поясничном отделе позвоночника. Несколько меньший прирост был выявлен в проксимальном отделе бедра, еще меньший в шейке бедра и отсутствие достоверного прироста в дистальной трети лучевой кости [2,71,72].

Деносумаб

Механизм действия: представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL— активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает

костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Информация о влиянии Деносумаба на прирост МПК у пациентов с первичным гиперпаратиреозом представлена недостаточно. В настоящее время завершена 4 фаза двойного слепого рандомизированного исследования под руководством John P. Bilezikian. В исследование было включено 52 женщины в постменопаузальном периоде с верифицированным диагнозом ПГПТ. Критериями включения стали показатели общего кальция 2,5-2,9 ммоль/л, показатели МПК в пределах -1.5 and -2.5 в независимости от отдела. Показатели МПК оценивались через 12 и 24 месяца от начала лечения [результаты не опубликованы (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01558115>)].

Применение деносумаба эффективно при выраженной гиперкальциемии в случае рака с метастатическим поражением костной ткани или кальций продуцирующих опухолях [73].

Кальцимиметики.

Механизм действия: аллостерический модулятор CaSR, повышает чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию.

Кальцимиметики эффективны в отношении нормализации и поддержании нормальных показателей уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ. Эффекты в отношении нормализации уровня ПТГ менее очевидны, наибольшее снижение уровня ПТГ отмечается спустя 2-4 часа после приема цинакальцета.

Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2-4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата — 90 мг х 4 р./сут. Препарат принимается перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой [74]. В таблице 6 представлены данные основных исследований по применению цинакальцета при ПГПТ.

Таблица 6 Данные исследований по эффективности цинакальцета при ПГПТ

Исследование (ссылка)	Характеристика исследования пациентов	Число включенных пациентов	Снижение Са	Снижение ПТГ	
				Плацебо	Лекарство
Reacock M. Et al., 2005 [75]	Двойное слепое плацебо- контролируемое исследование, Мягкая форма ПГПТ, лечение 1	78: 39 плацебо, 39 – препарат	Нормокальциемия достигнута у 73% пац. в группе лечения и у 5% в группе плацебо	Повышение ПТГ на 8%	Снижение ПТГ на 8%

	год, доза 30-60 мг/сут				
Peacock M. Et al., 2009 [76]	Продолжение исследования до 5 лет, открытая фаза Доза 60 мг	45 – все получали лечение	Нормокальциемия достигнута у 80% пациентов, нет снижения МПК и увеличения объема ОЦЖ		Снижение ПТГ на 9%
Marcocci C. et.al., 2009 Silverberg SJ. et.al, 2007	Неоперабельный ПГПТ (17) и карцинома ОЦЖ(29)	46, открытое исследование, исходный уровень Са более 3 ммоль/л, доза от 60 до 240 мг/сут	У 15 из 17 пац. С ПГПТ Са снизился более, чем на 0,25 ммоль/л У 62% пациентов с карциномой ОЦЖ Са снизился более, чем на 0,25 ммоль/л		
Schwarz P. et al., 2014	PRIMARA наблюдательное исследование 1 год, 303 пациента, 60 центров 53,8% получали 30 мг, 43, 8% – 60 мг	ПГПТ: 80% женщин, ср. возраст 70 лет у пациентов с противопоказаниями к операции. Исходный уровень Са 2,855 ммоль/л ПТГ 152 нг/мл	К году лечения 70,9% достигли уровня Са 2,6 ммоль/л		Снижение ПТГ на 13%
Khan A. et. al, 2015	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с ПГПТ и противопоказаниями к хирургическому лечению длительностью 28 недель	67 пациентов (33 – цинакальцет, 34 – плацебо), ср. возраст 72,3 г., Исходный Са – 2,94 ммоль/л, ПТГ – 164	Са нормализовался у 75,8 % на лечении и 0% в группе плацебо: Са снизился более, чем на 0,25 ммоль/л у 84,8% на лечении и у 5,9% в группе плацебо	Снижение на 1,8%	Снижение на 22,9%

1088

1089

1090

Таблица 7 . Препараты для медикаментозного лечения ПГПТ.

Класс препаратов	Кальций крови	МПК	ПТГ
Бисфосфонаты (алендронат)	↓↔	↑	↔
Цинакальцет	↓↓	↔	↓
Цинакальцет и бисфосфонаты	↓↓	↑	↓
Деносумаб	↓↓	↑	↔

1091

5. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

Гиперкальциемический криз – грозное осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения уровня кальция крови, что может быть спровоцировано развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизации, приема антацидных средств. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не быть линейной. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (в 40% случаев). В 57 - 60% случаев криз заканчивается летально [80-82].

Легкая гиперкальциемия - повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л, ионизированный кальций менее 1,5 ммоль/л.- риск гиперкальциемического криза маловероятен.

Умеренная гиперкальциемия - повышение общего кальция от 3,0 до 3,5 ммоль/л, ионизированный кальций - 1,5 - 1,8 ммоль/л, умеренное повышение гиперкальциемического криза

Тяжелая гиперкальциемия - повышение общего кальция более 3,5 ммоль/л, ионизированный кальций более 1,8 ммоль/л, высокий риск гиперкальциемического криза [16].

Псевдогиперкальциемия - повышение уровня общего кальция крови за счет гиперальбуминемии в результате выраженной дегидратации либо при миеломной болезни. Уровень ионизированного кальция капиллярной крови остается нормальным.

Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием для экстренной операции - удаления аденомы или гиперплазированных ОЦЖ. Паратиреоидэктомия — самый

эффективный способ снизить кальций, однако на практике часто возникают причины, по которым она не проводится экстренно. Прежде всего, это тяжелое общее состояние пациента, обусловленное высокой гиперкальциемией. Для уменьшения риска общей анестезии начинают с консервативных мероприятий по снижению уровня кальция.

Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии должно быть начато немедленно и заключается в отмене лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин D, тиазидные диуретики), адекватной регидратации наряду с форсированным диурезом и введении препаратов, подавляющих костную резорбцию.

Поскольку дегидратация организма - одно из основных патофизиологических проявлений гиперкальциемии, терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение физиологического раствора начинают со скоростью 300 - 500 мл в час до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (диурез не менее 200 - 300 мл/ч). Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к нормализации экскреции кальция с мочой до 2,5 - 7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бескальциевым диализирующим раствором [16,80,81].

На втором этапе при необходимости пытаются увеличить экскрецию кальция. Поскольку повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится форсированный диурез фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. При угрозе для жизни суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости [16]. При проведении форсированного диуреза с мочой теряются большие количества калия и магния, в связи с чем необходимы частая оценка их сывороточной концентрации и восполнение этих электролитов в случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиваться отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция.

Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия, исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидратация показана во всех случаях.

Применение только регидратации и форсированного диуреза в ряде случаев не позволяет значительно снизить уровень кальциемии, и поэтому параллельно начинают

введение препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция. К ним относят бисфосфонаты, цинакальцет, деносумаб [16,83]. Общим свойством таких препаратов является отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней). Опубликованы случаи успешного применения деносумаба для снижения гиперкальциемии при раке ОЩЖ [73,84,85].

В таблице 8 представлены вышеуказанные препараты и механизм их действия:

Таблица 8. Консервативное лечение гиперкальциемии.

Препарат	Функция	Предостережения
Отмена кальций-повышающих лекарственных средств		
Физиологический раствор 300 - 500 мл/ч (2-6 л/сут, ежедневно 1-3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза	Увеличивает фильтрацию и выделение Ca^{++} Понижает Ca^{++} на 0,25 - 0,75 ммоль/л	Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
Фуросемид (Lasix) 10 - 40 мг по необходимости (диурез не менее 200 - 300 мл/ч)	Ингибирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах	Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем не восстановлен
Деносумаб 60 мг п/к	Моноклональное человеческое антитело к RANKL, антирезорбтивный эффект Возможность применения при ХПН	Гипокальциемия, воспаление подкожно-жировой клетчатки
<u>Бисфосфонаты:</u> Золедроновая кислота (Акласта 5 мг, Зомета 4 мг) однократно в/в капельно - 15 минут. Ибандронат 3 мг/3 мл в/в	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	Нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м ² , снижают Ca^{++} , снижают PO_4 . Максимальные эффекты - в течение 72 часов
Кальцимиметики - цинакальцет HCl (Мимпара) 30 - 180 мг/сут внутрь ежедневно	Агонист кальций-чувствительного рецептора возможность применения при ХПН	Гипокальциемия, тошнота, рвота

Кальцитонин лосося 4-8 Ед/кг каждые 6 часов в течение 24 часов	Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция	Возмож- ны рвота, судороги. Быстрое повышение Ca^{++} в течение 2-6 часов после отмены, эффект ускользания
---	---	--

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186 7. ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ОСЛОЖНЕНИЙ ПГПТ

1187 **7.1. Проведение контрольной рентгенденситометрии для оценки прироста МПК**
1188 **рекомендуется через 12 месяцев после хирургического лечения и далее 1 раз в год в**
1189 **течение 3-х лет. В случае отрицательной динамики МПК, сохранении низкой МПК (Т-**
1190 **или Z-критерий ниже 3,0), и особенно у мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе при**
1191 **условии нормокальциемии через 12 месяцев после хирургического лечения, рекомендуется**
1192 **назначение антирезорбтивной терапии.**

1193 **(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)**

1194 Как правило, в течение первых 2-3 лет после успешно проведенной
1195 паратиреоидэктомии происходит активное восстановление костного метаболизма,
1196 существенный прирост МПК (в среднем 5-10% за год) в зависимости от выраженности
1197 костных потерь и возраста пациента [19,86-88]. В этот период может не требоваться
1198 дополнительного лечения, за исключением назначения препаратов кальция и активных
1199 метаболитов витамина D.

1200 После операции 1 раз в 12 месяцев необходимо оценивать динамику МПК. Через 12
1201 месяцев после операции при отрицательной динамике МПК, сохранении низкой МПК (Т- или
1202 Z-критерий ниже 3,0), и особенно у мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе при условии
1203 нормокальциемии, рекомендуется назначение препаратов специфической антиостеопоротической
1204 терапии. Лечение остеопороза без отличий от основных принципов терапии первичного
1205 остеопороза.

7.2. Лечение остаточных явлений таких осложнений ПГПТ как нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения ритма и пр. после успешно проведенной паратиреоидэктомии должно проводиться под наблюдением соответствующих специалистов

(уровень доказательности 4, класс рекомендаций C)

8. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Генетические синдромы, ассоциированные с ПГПТ, представлены в таблице 9.

Таблица 9. Наследственные синдромы, в рамках которых возникает ПГПТ.

	МЭН 1	МЭН 2А*	МЭН 4	НРТ-ЈТ	FNH	FNHP**
ОМIM#	131100	171400	610755	145001	145980	145000
Тип наследования	АД	АД	АД	АД	АД	АД
Локус на хромосоме	11q13	10q11.2	12p13.1	1q31.2	3q13.3-21	2p130.3-14
Мутация в гене	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>HRPT2/CD C73</i>	<i>CASR</i>	Неизвестны
Кодируемый белок	Менин	RET	p27 ^(Kip1)	Парафибромин/ CDC73	CaSR	—
Другие проявления	Опухоли аденогипофиза и эндокринной части поджелудочной железы, другие нейроэндокринные и	Медулярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы	Опухоли аденогипофиза, карциномы, образования поджелудочной железы и надпочеч	Оссифицирующие фибромы нижней челюсти, опухоли почек и матки	Хондрокальциноз, панкреатит	—

	неэндокринные опухоли		ников и др.			
--	-----------------------	--	-------------	--	--	--

Сокращения: АД – аутосомно-доминантный. *MEN1* – ген, кодирующий белок менин; *RET* – протоонкоген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, *CDKN1B* – ген, кодирующий циклин-зависимый ингибитор киназы p27^(Kip1), *HRPT2/CDC73* – ген, кодирующий белок парафибромин, *CASR* – ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор. *Синдром МЭН 2А как причина FHP не встречается. **В некоторых семьях с FHP были обнаружены мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73/HRPT2*.

8.1. Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:

- Наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- Возраст пациента менее 40 лет;
- Множественное поражение ОЩЖ;
- Рецидив ПГПТ после исходно радикально выполненной паратиреоидэктомии;
- Рак ОЩЖ;
- Наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, и редко возникает в рамках наследственных синдромов. Данные синдромы, как правило, проявляют себя в более молодом возрасте и с одинаковой частотой поражают и мужчин, и женщин [6-10]. С появлением молекулярно-генетических исследований диагностика стала более достоверной, что крайне важно как для пациентов с имеющимися симптомами, так и асимптомных носителей мутации в семье, для проведения регулярного скрининга с целью своевременного выявления других компонентов синдрома и выбора оптимальных методов их лечения.

8.2. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:

- Рецидив ПГПТ после оперативного лечения с первоначальным достижением ремиссии, возраст моложе 40 лет, множественное поражение ОЩЖ
- Клинические проявления патологии гипофиза
- Плохо контролируемая гипертония, гипертонические и симпатoadреналовые кризы.

- Гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы, подозрительные на карциноидный синдром.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН 1) это редкое аутосомно-доминантное заболевание, частота 2-3 на 100 000 населения. Причина – мутация гена ***MEN1***, расположенного на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). Ген ***MEN1*** кодирует 610-аминокислотный белок менин. Его функции до сих пор полностью не изучены. Известно, что менин обладает свойствами супрессора опухолевого роста, участвуя в процессах репликации и репарации ДНК, транскрипции и модификации хроматина. МЭН 1 – наиболее частая причина наследственного ПППТ, ответственен за 2-4% от всех случаев ПППТ. ПППТ – наиболее частый компонент синдрома (более 90% случаев), часто бывает первым проявлением синдрома (в 85% случаев). Другие компоненты синдрома: 1) энтеропанкреатические опухоли (60-70%): гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона), инсулиномы, гормонально-неактивные опухоли; опухоли, секретирующие vasoактивный интестинальный полипептид (ВИПоми), панкреатический полипептид; 2) аденомы гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, соматопролактиномы, кортикотропиномы и гормонально-неактивные аденомы); 3) опухоли в более 20 других эндокринных и неэндокринных тканях (опухоли коры надпочечника, лицевые ангиофибромы, коллагеномы, нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, бронхопульмональные, тимуса и пр.) [89-91].

8.3. Лабораторно-инструментальные методы обследования, необходимые для диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1, должны быть направлены на поиск аденом гипофиза и энтеропанкреатических опухолей (основные МЭН-1-ассоциированные опухоли), а также опухолей надпочечников (уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

1. Для диагностики аденом гипофиза [90]:
 - МРТ головного мозга (при необходимости – с контрастированием).
 - Консультация окулиста с осмотром глазного дна и измерением полей зрения
 - При подозрении на пролактиному: исследование уровня пролактина и биоактивного пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона (у мужчин), эстрадиола (у женщин).
 - При подозрении на СТГ (соматотропный гормон, гормон роста)-продуцирующую аденому: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста на 0, 15, 30, 60 и 90 минут; при наличии сахарного

1294 диабета – возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2-х часов с интервалом в
1295 30 мин.).

1296 - При подозрении на кортикотропиному и другие варианты гиперкортицизма:
1297 Уровни кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови (два измерения - 8
1298 часов и 23 часа), свободный кортизол в вечерней слюне в 23 часа, исследование экскреции
1299 кортизола с суточной мочой, малая дексаметазоновая проба (по уровню кортизола в крови),
1300 при отрицательном результате - большая дексаметазоновая проба. При низком уровне
1301 АКТГ, отрицательной большой дексаметазоновой пробе - КТ надпочечников. При высоком
1302 уровне АКТГ, отсутствии микроаденомы гипофиза, отрицательной дексаметазоновой
1303 пробе - поиск опухоли, источника эктопической продукции АКТГ: КТ органов грудной
1304 клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, ЭГДС, колоноскопия, УЗИ
1305 брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза; анализ крови на серотонин,
1306 хромогранин А, исследование 5-индолуксусной кислоты в суточной моче

1307 2. Для диагностики энтеропанкреатических опухолей [90]:

1308 - Инструментальная диагностика: УЗИ брюшной полости стандартное и с
1309 пи-щеводным датчиком (ЭндоУЗИ), КТ органов брюшной полости, эзофагогастроскопия,
1310 ко-лоноскопия, ангиография поджелудочной железы.

1311 - Лабораторная диагностика:

1312 при подозрении на инсулиному - 72-часовая проба с голоданием с определением
1313 каждые 3 часа глюкозы в крови; иммунореактивного инсулина исходно и при снижении
1314 глюкозы менее 2 ммоль/л или клинической гипогликемии;

1315 при подозрении на гастриному - уровень гастрина в крови исходно (диагностически
1316 значимый уровень более 200 иг/мл и/или выявление «большого» гастрина) и на
1317 стимуляционной пробе с глюконатом кальция или секретинном;

1318 при подозрении на глюкагоному, випому и другие редкие опухоли ЖКТ -
1319 соответственно исследование глюкагона, вазоинтестинального полипептида,
1320 поджелудочного полипептида, соматостатина, как в базальных условиях, так и на фоне
1321 проведения стимуляционных тестов, а также определение в крови хромогранина А.

1322 3. Для диагностики опухолей надпочечников [89-91] :

1323 - МСКТ забрюшинного пространства

1324 - При выявлении опухоли для подтверждения ее гормональной активности:
1325 исследование уровней метанефрина и норметанефрина в суточной моче, определение
1326 уровня альдостерона и ренина в крови и их соотношения (только при наличии АГ), а также
1327 исследования, направленные на подтверждение или исключение гиперкортицизма (см.
1328 выше).

4. При наличии минимум двух основных МЭН-1 ассоциированных образований, или при наличии родственника первой линии родства с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1, показано проведение молекулярно-генетического исследования с целью исключения мутаций в гене *MENIN* [89,90].

8.4. Проведение хирургического лечения рекомендовано при наличии манифестных форм ПГПТ в рамках МЭН-1.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Хирургическое лечение ПГПТ желательно проводить пациентам с МЭН-1 с симптомами ПГПТ, тогда как пациентам с асимптомной формой заболевания рекомендуется регулярное динамическое наблюдение, и проведение ПТЭ только в случае возникновения осложнений. Кроме того, при выборе метода лечения необходимо учитывать такие факторы, как опыт хирурга, возможность долгосрочного мониторингирования уровня кальция, доступность аналогов витамина D и предпочтение пациента [92,93].

В связи с тем, что при МЭН-1 все ОЦЖ подвержены риску туморогенеза, удаление всех гиперактивных ОЦЖ является методом выбора. Однако вопрос об объеме оперативного вмешательства (проведение субтотальной ПТЭ с удалением 3,5 ОЦЖ или тотальной ПТЭ), а также о времени проведения оперативного вмешательства (в ранние сроки после постановки диагноза или отсрочено), остается дискуссионным. Субтотальная ПТЭ ассоциирована с риском развития рецидива ПГПТ у 40-60% в сроки 10-12 лет после операции [94-97]. Также рецидив возможен в 50% случаев при тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЦЖ в предплечье, при этом удаление аутотрансплантата не всегда приводит к ремиссии [96]. Тотальная ПТЭ без аутотрансплантации не рекомендуется в связи со сложностью последующей компенсации перманентного гипопаратиреоза. Связи с вероятностью наличия эктопированной ткани ОЦЖ в тимусе, при проведении хирургического лечения показана трансцервикальная тимэктомия [90].

8.6. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:

- Наличие медулярного рака щитовидной железы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- Наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- Данные о наличии медулярного рака щитовидной железы и/или феохромоцитомы и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А) - редкое аутосомно-доминантное заболевание. Обусловлен мутацией в гене *RET*, расположенном у центromеры 10-й хромосомы и кодирующем тирозинкиназу *ret*. ПГПТ встречается в 20-30% случаев МЭН-2А. Другие компоненты синдрома: медуллярный рак ЩЖ (МРЩЖ) (97-100%), феохромоцитома (50%). Средний возраст манифестации – 38 лет. ПГПТ никогда не бывает первым проявлением синдрома, а диагностируется значительно позже диагностики и лечения МРЩЖ, крайне редко – во время проведения тиреоидэктомии [98].

8.7. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках МЭН-2А может включать как удаление визуально увеличенной(-ых) ОЩЖ, субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с аутоотрансплантацией.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

Чаще всего увеличенные ОЩЖ обнаруживаются во время операции по поводу МРЩЖ или профилактической тиреоидэктомии у носителей мутации. Предпочтительна тактика удаления только визуально видоизмененных ОЩЖ с оставлением нормальных ОЩЖ. Профилактические операции до подтверждения диагноза ПГПТ не проводятся. Перед проведением операций как по поводу МРЩЖ, так и ПГПТ необходимо исключение диагноза феохромоцитомы [89].

8.8. Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРПТ-ЖТ) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков

- Рак ОЩЖ;
- Наличие поликистоза почек, опухолей почек;
- Наличие опухолей матки;
- Наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
- Наличие родственника первой линии родства с синдромом НРПТ-ЖТ.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти - редкое аутосомно-доминантное заболевание. Причина – мутация гена *CDC73* (другое название *HRPT2*), кодирующем парафибромин. ПГПТ является первым проявлением у более 95% пациентов. ПГПТ имеет более агрессивное течение, с большей частотой встречаются карциномы ОЩЖ (в 10-15% случаев), тяжелая гиперкальциемия, гиперкальциемические кризы. Чаще развивается в позднем подростковом возрасте и старше. Другие компоненты синдрома: фиброзно-

костные опухоли нижней и/или верхней челюстей (оссифицирующие фибромы), опухоль Вильмса, папиллярная карцинома почки, поликистоз почек [99-100].

8.9. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках синдрома НРТ-ЖТ может включать как паратиреоидэктомию, так и субтотальную ПТЭ или тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией .

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

Оптимальная тактика лечения ПГПТ в рамках НРТ-ЖТ не разработана. Возможна ПТЭ при доброкачественном поражении одной ОЩЖ, при поражении нескольких ОЩЖ – субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. Тактика при раке ОЩЖ – удаление “единым блоком” злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли щитовидной железы и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы. Некоторые хирурги предлагают проведение субтотальной ПТЭ во всех случаях, но убедительные доказательные данные отсутствуют [101].

8.10 Другие редкие наследственные синдромы, в рамках которых может возникать ПГПТ, могут быть заподозрены при наличии нижеперечисленных признаков, характерных для каждого синдрома

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

- При наличии клинических признаков синдрома МЭН-1, и в отсутствие мутации в гене *MEN1*, можно заподозрить синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН 4) – «МЭН-1-подобное» состояние, фенкопия МЭН 1. Обусловлен мутацией в гене *CDKN1B*. Наиболее частые компоненты синдрома – ПГПТ и аденомы гипофиза. Другие проявления: карциноиды бронхов и желудка, гастринома, папиллярный рак щитовидной железы, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников. Встречается крайне редко, в мире описаны единичные случаи. Лечение – удаление единичной аденомы ОЩЖ либо субтотальная ПТЭ. С учетом малочисленности выявленных случаев, четкие рекомендации не разработаны [102].

- При наличии сочетания асимптомно протекающего ПГПТ и относительной гипокальциурии (соотношение клиренс кальция/клиренс креатинин в моче менее 0,01) можно заподозрить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHN1) - редкое аутосомно-доминантное заболевание с доброкачественным течением. Причина – инактивирующая мутация гена кальций-чувствительного рецептора *CASR*. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, но могут

1434 встречаться хондрокальциноз, кальцификация сосудов, панкреатит, конкременты в
1435 желчном пузыре. Рекомендовано динамическое наблюдение за такими пациентами,
1436 поскольку ПТЭ не способна скорректировать изменение порога кальций-зависимой
1437 секреции ПТГ. При развитии симптомов ПГПТ возможно проведение субтотальной ПТЭ,
1438 хотя при этом сохраняется высокая вероятность сохранения гиперкальциемии [103].

1439 - При наличии в семье нескольких членов с ПГПТ и отсутствием других
1440 эндокринных и неэндокринных опухолей, можно заподозрить семейный изолированный
1441 гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism, FHP) – редкое аутосомно-
1442 доминантное заболевание, характеризующееся одиночным или множественным
1443 поражением ОЦЖ в отсутствие других эндокринных и неэндокринных опухолей. В
1444 настоящее время описано более 100 семей с FHP, но генетическая основа в большинстве
1445 случаев остается неизвестной. В 20-23% случаев заболевание обусловлено герминативной
1446 мутацией *MEN1*, в 14-18% - *CASR*, реже – *CDC73*, крайне редко - *CDKN1A*, *CDKN2B*,
1447 *CDKN2C*. ПГПТ в рамках FHP может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и НЛ,
1448 или же протекать асимптомно. Лечение – хирургическое. При поражении одной ОЦЖ
1449 проводится ПТЭ, при множественном поражении – субтотальная ПТЭ. При наличии
1450 мутаций *MEN1* и *CDC73* – лечение как при МЭН 1 и НРТ-ЈТ [91,104].

9. РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

9.1. Врач должен заподозрить наличие злокачественного образования ОЩЖ у пациентов с ПГПТ, имеющих одно или несколько из следующих признаков:

- Повышение ПТГ более чем в 3 раза
- тяжелая гиперкальциемия (уровень альбумин скорректированного кальция в сыворотке > 3 ммоль/л),
- гиперкальциемические кризы
- Пальпируемое образование
- Размер образования более 3 см.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

РОЩЖ - редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Карцинома ОЩЖ относится к медленно прогрессирующим опухолям и часто диагноз удается установить лишь спустя годы от начала заболевания в случае рецидива заболевания или на стадии метастазирования [105]. Предоперационная верификация РОЩЖ, представляет серьезную проблему для врачей различных специальностей [106].

Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии: мышечная слабость, боли в костях, тошнота и рвота, диспепсические явления, потеря веса, анорексия, полиурия и полидипсия, депрессия или психозы [13,107].

Считается, что для РОЩЖ характерна быстрая манифестация заболевания, более тяжелое течение, обусловленное выраженными нарушениями фосфорно- кальциевого обмена и повышенной продукцией ПТГ чем при доброкачественном новообразовании

ОЩЖ (см. табл. 9). Более того, в 10% случаев РОЩЖ развивается гиперкальциемический криз (уровень кальция достигает 3-4 ммоль/л, уровень ПТГ, в среднем, превышает 3 нормы) [107].

Принято считать, что для РОЩЖ характерна более тяжелое течение и яркая клиническая картина, тем не менее, в литературе описаны бессимптомные случаи РОЩЖ (от 10% до 25% от всех РОЩЖ), при которых клиническая картина ограничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани т.е. «масс- эффектом» [108]. «Масс- эффект» может проявляться ощущением инородного тела в области шеи, осиплостью голоса и дисфагией, что обычно не беспокоит пациентов с доброкачественным новообразованием ОЩЖ. Чувство кома в горле встречается примерно у 40% пациентов с РОЩЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной железы или тимуса [109-110].

Таблица 10. Сравнительная таблица клинических и биохимических проявлений злокачественного и доброкачественного новообразования [Pasięka JL, 2012 [111]; Мокрышева Н.Г., 2011[13]].

Признаки	Аденома ОЩЖ	Карцинома ОЩЖ
Соотношение ж/м	4/1	1/1
Уровень кальция крови (ммоль/л)	2,7-2,9	>3
Уровень ПТГ (нг/мл)	<2(N)	>3-10(N)
Манифестация заболевания	50-60 лет	40-50 лет
Пальпируемое образование	<2 % случаев	30-76% случаев
Фиброзно-кистозный остеоит	5%	40-75%
Нефролитиаз	10-15%	40%
Заболевания почек и костей	редко	40-50%
Асимптомное течение	60-80%	2%
Объем образования	< 6 см ³	>6 см ³

9.2 При подозрении на РОЩЖ, с целью топической диагностики образования, оценки инвазии опухоли в соседние структуры и исключения местных и/или отдаленных метастазов показано проведение УЗИ ОЩЖ и КТ области шеи и средостения, органов брюшной полости с контрастным усилением.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)

УЗИ предоставляет общую характеристику образования, такие как размер и его расположение. Зарубежными авторами предполагается, что размер опухоли более 3 см характернее для РОЦЖ чем для аденомы [112]. По отечественным данным риск малигнизации возрастает в 3 раза при образованиях от 6 см³ [13]. Такие ультразвуковые характеристики как гипоехогенность, неравномерность контуров, дольчатое строение образования и кальцификация более характерны для РОЦЖ чем для аденомы [113]. В тоже время отсутствие признаков внутриопухолевой васкуляризации, толстой капсулы во многом позволяет исключить злокачественное новообразование [114,115].

С целью уточнения локализации ОЦЖ, степени инвазии опухоли в соседние структуры, степени поражения лимфатических узлов предпочтение отдается КТ с контрастным усилением.

Примечание: Наиболее перспективным визуализирующим методом исследования РОЦЖ представляется ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой, который признан эффективным методом для диагностики злокачественных новообразований таких как лимфомы, рак молочной железы, рак легких, и т.д. Фтордезоксиглюкоза захватывается тканями с повышенным метаболизмом глюкозы, какими являются злокачественные новообразования. Захват радиофармпрепарата опухолевыми клетками позволяет определить локализацию мелких образований, метастазов, диагностировать рецидив заболевания [112]. Однако учитывая высокую стоимость исследования данный метод в настоящее время широко не распространен.

9.3 Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с целью цитологического исследования при подозрении на РОЦЖ противопоказано ввиду риска распространения опухолевого процесса на соседние структуры во время проведения процедуры.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

ТАБ образования ОЦЖ следует избегать, во- первых по причине низкой информативности в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным образованием, во вторых, имеется высокий риск распространения опухолевых клеток по ходу биопсийного тракта [115,116].

9.4 При РОЦЖ рекомендуется расширенный объем хирургического вмешательства - удаление опухоли «единым блоком».

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

Изолированная паратиреоидэктомия и субтотальная резекция не желательна в связи с высоким риском рецидива заболевания. По результатам крупных исследований частота рецидивов у пациентов после удаления «единым блоком» составила 33% по сравнению с 50% после изолированной паратиреоидэктомии [107,117].

Рекомендуемый объем оперативного лечения РОЦЖ это удаление опухоли «единым блоком», т.е. помимо ОЦЖ, необходимо удалять прилежащую долю щитовидной железы, перешеек, клетчатку и лимфатические узлы на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы [118].

Обязательно интраоперационное определение ПТГ. Рекомендуется расширить объем оперативного вмешательства при отсутствии снижения интраоперационного уровня ПТГ, так как это свидетельствует об отсутствии тотальной резекции опухоли или наличии метастазов [118].

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие на этапе рутинного морфологического исследования с окраской гематоксилин-эозином провести дифференциальную диагностику между карциномой и аденомой ОЦЖ. В 1973 году А. Schantz и В. Castleman предложили морфологические критерии для диагностики рака ОЦЖ, которые стали считаться «классическими». К ним относятся: ядерный полиморфизм, трабекулярное строение, толстая фиброзная капсула, «волокнистые полосы», капсульная и сосудистая инвазия [119]. В более поздних исследованиях отмечалось, что среди 27 пациентов с РОЦЖ «волокнистые полосы», митоз и сосудистая инвазия наблюдались лишь у 37% пациентов, капсульная инвазия - в 26% случаев, а трабекулярная или лимфатическая инвазия - лишь в 11% случаев [120]. Таким образом, «классические» критерии, не всегда встречаются при РОЦЖ, но их наличие указывает на высокую вероятность этого заболевания.

Ввиду отсутствия специфических клинических, лабораторных и гистологических критериев диагностики, окончательный диагноз карциномы ОЦЖ основывается на наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов [121].

Сочетание высокого уровня пролиферации Ki- 67 с другими признаками злокачественного новообразования может помочь в диагностике рака ОЦЖ, однако его низкое значение не позволяет исключить этот диагноз.

В настоящее время, ключевая роль в развитии РОЦЖ отводится мутации в гене *HRPT2/CDC73*, который кодирует белок- онкосупрессор – парафибромин, инаktivация которого может способствовать развитию РОЦЖ. Используя моноклональное антитело к анти – парафибромину, М.Н. Тап и соавт. обнаружили, что потеря иммунореактивности парафибромина имеет чувствительность - 96% и специфичность – 99% для РОЦЖ [122].

Отсутствие окрашивания ткани ОЦЖ на парафибромин- мощный инструмент диагностики РОЦЖ.

9.5 В случае отсутствия ремиссии ПГПТ после операции с целью диагностического поиска метастатического распространения рекомендовано расширенное обследование с использованием ОФЭКТ всего тела с технетрилом, сцинтиграфию скелета (остеосцинтиграфия) с меченым бисфосфонатом.

(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)

Для карциномы ОЦЖ характерен медленный рост опухоли и поздние метастазы в легкие, шейные лимфоузлы, печень и кости. Реже встречаются метастазы плевру, поджелудочную железу и перикард [107]. Наиболее частыми местами инвазии является жировая ткань и мышцы, пищевод, щитовидную железу и трахею.

В случае доказанного метастаза ОЦЖ, рекомендуется его хирургическое удаление, когда это возможно. Резекция отдаленных метастазов увеличивает выживаемость пациентов, в результате достижения нормокальциемии (основная причина смерти пациентов с РОЦЖ- гиперкальциемия) [123].

9.6 При невозможности проведения хирургического лечения РОЦЖ или при его неэффективности, а также невозможности оперативного удаления метастазов РОЦЖ проведение химиотерапии и лучевой терапии не рекомендуется в виду отсутствия доказательной базы.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

РОЦЖ – опухоль, не чувствительная ни к химиотерапии, ни к радиотерапии. У большинства пациентов с РОЦЖ лучевая терапия не приводит к замедлению роста опухоли или снижению ее гормональной активности [118,124]. Имеются сообщения об успешном использовании лучевой терапии в качестве адъювантного лечения после хирургической операции, однако из-за маленькой выборки пациентов и неоднозначности результатов, этот метод лечения не рекомендуется [125].

9.10 При развитии тяжелой гиперкальциемии и невозможности выполнения радикального хирургического лечения рекомендуется консервативная терапия, направленная на снижение степени тяжести гиперкальциемии.

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

При гиперкальциемии, вне зависимости от предполагаемого диагноза, дальнейшего плана обследования и лечения, в первую очередь, необходимо добиться целевого или

околоцелевого уровня кальция в сыворотке крови консервативными способами (основная причина смерти пациента с РОЦЖ - гиперкальциемия).

В первую очередь необходимо устранить обезвоживание организма путем внутривенного введения физиологического раствора.

Далее необходимо выбрать медикаментозный препарат для устранения гиперкальциемии. Существует 2 группы препаратов: препарат непосредственно снижающий секрецию ПТГ околощитовидными железами (кальцимиметик) и препараты, снижающие уровень кальция путем снижения резорбции костной ткани (бисфосфонаты и ингибитор RANKL).

К аллостерическим модуляторам кальцийчувствительных рецепторов ОЦЖ относится Цинакальцет (Мимпара), который подтвердил свою эффективность в многоцентровом исследовании в снижении кальция в сыворотке крови у больных с метастатическим раком ОЦЖ [77,79].

Из бисфосфонатов, для более эффективного контроля уровня кальция предпочтение отдается памидроновой и золендроновой кислотам для внутривенного введения. Однако прием бисфосфонатов может быть ограничен при снижении скорости клубочковой фильтрации. Также действия этих препаратов носит временный эффект (в лучшем случае - несколько месяцев).

Деносумаб - эффективный препарат при тяжелой гиперкальциемии [85,126]. Кроме того, прием препарата не ограничен при сниженной скорости клубочковой фильтрации и его эффект может длиться около полугода.

Кальцитонин и октреотид также как и кортикостероиды могут быть использованы для снижения кальция сыворотки, однако они носят лишь временный эффект [127].

Более подробная информация изложена в разделе 6 и в таблице 8.

10. ПГПТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гиперпаратиреоз беременных – редкое состояние, его истинная распространенность остается неизвестной. Незначительное повышение ПТГ и кальция могут оставаться незамеченными на протяжении всей беременности, и в большинстве случаев выявление заболевания является случайной находкой. При этом осложнения ПГПТ во время беременности наблюдаются в 67% случаев у матерей и в 80% у плодов. Без лечения в 20-30% случаев это состояние может привести к гибели плода или новорожденного [128].

Учитывая низкую распространенность, в настоящее время не существует однозначной концепции по тактике ведения ПГПТ у беременных

Постановка диагноза ПГПТ во время беременности

Гиперкальциемия относится к одним из основных биохимических маркеров ПГПТ. При беременности в результате активного транспорта кальция от матери к плоду и повышения его экскреции с мочой, гипоальбуминемии уровень общего кальция может снижаться, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. Таким образом, первичная диагностика ПГПТ при беременности должна основываться на оценке кальциемии с определением ионизированной формы, являющейся наиболее информативным показателем [129].

Диагноз ПГПТ должен быть заподозрен при выявлении повышения альбумин скорректированного или ионизированного кальция, при гипофосфатемии в сочетании с увеличением уровня ПТГ. Кроме того, обследование на предмет гиперпаратиреоза должно проводиться в случае любых метаболических нарушений костной системы, при

нетравматических переломах, при рецидивирующей мочекаменной болезни, при стойком панкреатите и рецидивирующих язвах желудка или двенадцатиперстной кишки, при инсипидарном синдроме [130]

Основным методом топической диагностики при беременности в данной ситуации является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. Компьютерная томография, сцинтиграфия околощитовидных желез, магнитно-резонансная томография обычно не используются из-за потенциального риска для плода.

Клинические проявления и осложнения со стороны матери и плода

Согласно данным литературы примерно в 23% случаев ПГПТ при беременности может протекать асимптомно [128]. При этом единственным проявлением заболевания остается гиперкальциемия, выявление которой, к сожалению, не всегда приводит к выяснению ее причины, определению уровня ПТГ и поиску образований околощитовидных желез.

Развитие клинических проявлений коррелирует со степенью выраженности гиперкальциемии и характеризуется как костными, так и висцеральными нарушениями. Нефролитиаз считается одним из наиболее частых проявлений ПГПТ во время беременности и встречается в 26-36% наблюдений. К другим нарушениям относятся депрессия, запоры, низкотравматичные переломы, нарушения ритма сердца у матери, панкреатит, гиперкальциемический криз или неукротимая рвота беременных. В ряде случаев отсутствие своевременной диагностики и лечения заболевания приводит к развитию острой почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. Поражение центральной нервной системы возникает только при крайне выраженной гиперкальциемии и проявляется психозами, изменением сознания от сумеречного до комы. Артериальная гипертензия и преэклампсия наблюдается у 25% беременных женщин с манифестной формой ПГПТ [[128, 130, 131].

Гиперкальциемический криз - наиболее опасное осложнение первичного гиперпаратиреоза, который чаще развивается в раннем послеродовом периоде после прекращения оттока материнского кальция через плаценту к плоду. В этих случаях уровень кальция обычно превышает 3,5 ммоль/л, сопровождается тошнотой, рвотой, крайне выраженной слабостью и психическими расстройствами. Гиперкальциемический криз ассоциирован в 25% наблюдений с перинатальной смертностью и в 50% - неонатальной тетанией. В ряде случаев развивается уремия, приводящая к летальному исходу [132].

Осложнения со стороны плода отмечаются в 80% случаев ПГПТ у беременных, не получивших своевременное патогенетическое лечение [133]. Наиболее частым и серьезным осложнением материнской гиперкальциемии является гипокальциемия новорожденных,

1732 проявляющаяся как тетанией, так и мертворождением. Кроме того, не исключено прямое
1733 токсическое Shangold M. и соавт. проанализировали 63 случая ПГПТ, возникшего во время
1734 беременности. Перинатальные осложнения отмечались в 46% наблюдений, неонатальные
1735 осложнения – в 45%. Тетания являлась основной причиной смертности. Перинатальная
1736 смертность зафиксирована в 25% случаев. К другим фетальным осложнениям относятся
1737 преждевременные роды (13%), внутриутробная задержка плода, неонатальная тетания
1738 (25%), мертворождение и редко стойкий гипопаратиреоз [134].

1739 **Лечение ПГПТ во время беременности.**

1740 **Хирургическое лечение**

1741 Хирургическое лечение является единственным эффективным методом при
1742 повышении уровня кальция более 2,75 ммоль/л. Паратиреоидэктомия эффективно
1743 устраняет стойкую гиперкальцемию матери и как следствие уменьшает риски развития
1744 осложнений у плода. Консервативная терапия ПГПТ во время беременности может
1745 приводить к увеличению частоты неонатальных осложнений (53%) по сравнению с
1746 хирургическим удалением аденомы ОЦЖ (только 12,5%) [128].

1747 Хирургическое лечение оптимально проводить во втором триместре беременности,
1748 когда завершен органогенез и риск преждевременных родов по сравнению с третьим
1749 триместром значимо ниже. Тем не менее, при выявлении ПГПТ в третьем триместре
1750 беременности вопрос о целесообразности хирургического лечения остается спорным и
1751 должен решаться в индивидуальном порядке [135]. В случае, если операция может быть
1752 отсрочена (умеренно выраженная гиперкальцемия), хирургическое удаление образования
1753 ОЦЖ должно быть выполнено как можно раньше после родоразрешения с целью
1754 предупреждения гиперкальцемического криза. В ряде случаев требуется одновременное
1755 выполнение кесарева сечения и паратиреоидэктомии, что снижает риски как для плода, так
1756 и для матери. Эффективность паратиреоидэктомии в профильном учреждении достигает
1757 95%, при этом риск послеоперационных осложнений составляет всего 1-3% (парез
1758 возвратного нерва, гипокальцемия). Интраоперационное определение паратгормона (ПТГ)
1759 необходимо для оценки радикальности операции.

1760 **Консервативное ведение**

1761 В случае мягких форм ПГПТ с умеренным повышением уровня кальция допускается
1762 консервативное ведение пациенток с применением интенсивной регидратации и
1763 ограничением потребления кальция и при необходимости добавлением петлевых
1764 диуретиков для форсированного диуреза. При недостаточности витамина D рекомендуется
1765 назначение нативных препаратов витамина D, так как это препятствует дальнейшему
1766 вторичному повышению уровня ПТГ, и необходимо для профилактики развития

неонатальной гипокальциемии в раннем послеродовом периоде и синдрома «голодных» костей у матери. Однако, быстрое насыщение препаратами витамина D может привести к гиперкальциемическому кризу, поэтому рекомендуется использование небольших доз 500-1000 ЕД и частый контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена [128].

Медикаментозная терапия

Фармакотерапия ПГПТ при беременности лимитирована вследствие потенциального вреда для развития плода.

Кальцитонин относится к препаратам категории С. Кальцитонин не проникает через плацентарный барьер, что считается его преимуществом. Однако, его низкая эффективность и риск развития тахифилаксии ограничивает его применение во время беременности.

Бисфосфонаты относятся к классу препаратов категории С. В настоящее время отсутствуют контролируемые рандомизированные клинические исследования безопасности применения алендроновой кислоты при беременности и в период лактации. В исследовании на животных, использование высоких доз бисфосфонатов (в 8 раз превышающих среднетерапевтические) у беременных крыс характеризовалось тератогенным эффектом: появление костных мальформаций и нарушение эндохондриального развития костей плода. В литературе представлены единичные случаи использования бисфосфонатов при беременности, не сопровождавшиеся развитием тератогенных эффектов, тем не менее их назначение не рекомендуется [136].

Кальцимиметики относятся к классу препаратов категории С. На сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о влиянии препарата на обмен кальция плода. Кальций-чувствительные рецепторы присутствуют в плаценте, следовательно, применение цинакальцета может нарушить трансплацентарный транспорт кальция и вызвать подавление секреции ПТГ плода и как следствие последующую неонатальную гипокальциемию. С другой стороны, отрицательное влияние кальцимиметиков на активность околощитовидных желез плода, находящихся в супрессивном состоянии на фоне первичного гиперпаратиреоза у матери, не представляется значимым [137]. В литературе описаны единичные случаи успешного применения кальцимиметиков во время беременности.

Развитие первичного гиперпаратиреоза во время беременности наблюдается достаточно редко. Незначительное повышение ПТГ и кальция могут длительно оставаться незамеченными, так как симптомы данного заболевания при беременности остаются неспецифичными. Тем не менее, первичный гиперпаратиреоз ассоциирован с высоким

1802 риском развития осложнений матери, ребенка, а также высокой смертностью. Ранняя
1803 диагностика и выбор оптимальной тактики являются приоритетными в данной группе
1804 пациентов. Хирургическое лечение является единственным эффективным и
1805 предпочтительным методом лечения в случае тяжелых форм заболевания. Однако в случае
1806 мягких форм первичного гиперпаратиреоза допускается консервативное ведение под
1807 тщательным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

1818 **13. МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА**

1819 **Модель 1**

1820 Нозологическая единица: первичный гиперпаратиреоз мягкая асимптомная форма;
1821 первичный гиперпаратиреоз нормокальциемический вариант; первичный гиперпаратиреоз,
1822 костная форма; первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма, первичный
1823 гиперпаратиреоз, смешанная форма, гиперпаратиреоз неуточненный, множественные
1824 эндокринные неоплазии

1825 Код по МКБ: E21.0, E21.1, E21.2, E21.3, E21.4, E21.5, D44.8, D35.1, C75.0, E83.5
1826 E83.5.0

1827 Модель пациента

1828 Категория возрастная: взрослые

1829 Пол: любой

1830 Фаза: любая

1831 Стадия, степень тяжести: все стадии

1832 Осложнение: вне зависимости от осложнений

1833 Вид медицинской помощи: специализированная

1834 Условие оказания: стационар, дневной стационар

1835 Форма оказания медицинской помощи: плановая

1837 **Модель 2**

1838 Нозологическая единица: первичный гиперпаратиреоз мягкая асимптомная форма;
1839 первичный гиперпаратиреоз нормокальциемический вариант; первичный гиперпаратиреоз,

1840 костная форма; первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма, первичный
1841 гиперпаратиреоз, смешанная форма, гиперпаратиреоз неуточненный, множественные
1842 эндокринные неоплазии

1843 Код по МКБ: E21.0, E21.1, E21.2, E21.3, E21.4, E21.5, D44.8, D35.1, C75.0, E83.5
1844 E83.5.0

1845 Код по МКБ:

1846 Модель пациента

1847 Категория возрастная: взрослые

1848 Пол: любой

1849 Фаза: любая

1850 Стадия, степень тяжести: все стадии

1851 Осложнение: вне зависимости от осложнений

1852 Вид медицинской помощи: специализированная

1853 Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая

1854 Форма оказания медицинской помощи: плановая

1855

1856 **КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ,**
1857 **ОКАЗАННОЙ ПАЦИЕНТУ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

1858 Событийные критерии оценки качества

- 1859 - был ли исследован уровень паратиреоидного гормона (да/нет)
- 1860 - был ли исследован уровень 25(ОН) витамина D (да/нет)
- 1861 - был ли исследован уровень кальция крови (да/нет)
- 1862 - был ли исследован уровень кальция в суточной моче (при отсутствии
1863 значимого снижения СКФ менее 60 мл/мин) (да/нет)
- 1864 - был ли исследован уровень фосфора крови (да/нет)
- 1865 - был ли исследован уровень креатинина крови (да/нет)
- 1866 - был ли исследован уровень щелочной фосфатазы (да/нет)
- 1867 - проводилось ли рентгенологическое исследование поясничного и грудного
1868 отделов позвоночника в боковой проекции (или КТ/МРТ позвоночника) для исключения
1869 компрессионных изменений позвонков или есть обоснование причины, по которой оно не
1870 было проведено (противопоказания, наличие снимков менее 6 месяцев давности) (да/нет)
- 1871 - проводилась ли рентгеноденситометрия или есть обоснование причины, по
1872 которой не было проведено исследование (противопоказания, проведение исследования
1873 менее 6 месяцев давности) (да/нет)

1874 - проводилось ли УЗИ исследование околощитовидных желез или есть
1875 обоснование причины, по которой оно не было проведено (проведение исследования менее
1876 3 месяцев назад с удовлетворяющими результатами) (да/нет)
1877 - консультация ирурга при наличии показаний к хирургическому лечению при
1878 первичном гиперпаратиреозе (да/нет)
1879 - назначение медикаментозной терапии при гиперкальциемии более 3,5
1880 ммоль/л по общему кальцию (да/нет)
1881 Временные критерии оценки качества
1882 - проводилось ли определение кальция крови до 4 дня госпитализации (да/нет)
1883 - проводилось ли определение фосфора крови до 4 дня госпитализации (да/нет)
1884 - проводилось ли определение щелочной фосфатазы до 4 дня госпитализации
1885 (да/нет)
1886 - проводилось ли определение креатинина до 4 дня госпитализации (да/нет)
1887 - проводилось ли определение паратгормона крови до 7 дня госпитализации
1888 (да/нет)
1889 - проведено УЗИ околощитовидных желез до 7 дня госпитализации (да/нет)
1890 Результативные критерии качества
1891 - уровень общего кальция крови снизился до менее 3,5 ммоль/л после
1892 медикаментозной терапии по поводу его повышения более 3,5 ммоль/л (да/нет)
1893 - запланированы сроки оперативного лечения при наличии показаний к его
1894 проведению (да/нет)
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915

1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935

Список литературы

- 1936 1. Bilezikian JP, Khan AA and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic
1937 Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. J Clin
1938 Endocrinol Metab. 2009 Feb; 94(2):335–339
- 1939 2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C and Potts Jr
1940 JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary
1941 Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Oct;99(10):3561-9.
1942 doi: 10.1210/jc.2014-1413
- 1943 3. American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases
1944 and disorders of mineral metabolism. 8th ed. / editor-in-chief, Clifford J. Rosen ; Ames, Iowa :
1945 Wiley-Blackwell, 201
- 1946 4. Handbook of parathyroid diseases – A case-based practical guide. Editors AA Khan and
1947 OH Clark, Springer 2012, DOI 10.1007/978-1-4614-2164-1
- 1948 5. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть II.
1949 Гиперпаратиреоз. Методические рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН
1950 Дедова И.И. и член-корреспондента РАМН Мельниченко Г.А. М.; 2009 г.
- 1951 6. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ and Leese P. Epidemiology of primary
1952 hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. Clinical Endocrinology. 2009; 71:485—493
- 1953 7. Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in
1954 rochester, minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone
1955 Miner Res. 2006; Jan;21(1):171—7
- 1956 8. Wermers R, Khosla S, Atkinson E, Hodgson S, O'Fallon W , Melton,LJ,III. The rise and

- 1957 fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-
1958 1992. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 433-440
- 1959 9. AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary
1960 hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005; 11:49-54
- 1961 10. Chiavistelli S, Bilezikian J. Does calcium intake influence the development of primary
1962 hyperparathyroidism. *IBMS BoneKEy.* 2013; 10:314
- 1963 11. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary
1964 hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1122–1129.
- 1965 12. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on
1966 the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:123–126
- 1967 13. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника,
1968 современные принципы диагностики и лечения. - Дисс. ...докт.мед.наук - М.-2011.-С.253
- 1969 14. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., Ростомян Л.Г., Мирная С.С.,
1970 Пронин В.С., Маркина Н.В., Шебешева Е.Н., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Анализ
1971 основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по
1972 данным регистра). *Проблемы эндокринологии.* 2012. Т. 58. № 5. С. 16-20
- 1973 15. Silverberg SJ, Walker MD and Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism.
1974 *J Clin Densitom.* 2013; 16(1): 14-21
- 1975 16. Acute hypercalcaemia; Society for Endocrinology, 2013
- 1976 17. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D,
1977 Lewiecki EM, Jian-Min L, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD and Bilezikian JP.
1978 Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings
1979 of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct;99(10):3561-9. doi:
1980 10.1210/jc.2014-1413
- 1981 18. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G-H, et al. Summary statement from a workshop on
1982 asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.*
1983 2002;17(Suppl 2):N2-N11.
- 1984 19. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of
1985 primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery [erratum in *N Engl J Med.*
1986 2000;342:144]. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-1255
- 1987 20. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L.
1988 Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.*
1989 2003;27:216-222
- 1990 21. Вороненко И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с первичным
1991 гиперпаратиреозом и динамика выявленных нарушений при лечении основного

- заболевания. - Дисс.канд.мед.наук - М.-2009.-С.114
22. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery*. 1999;126:1160-1166
23. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26:1136-1142
24. Priya G, Jyostna VP, Chamber S, Bal CS et al. Clinical and laboratory profil of primary hyperparathyroidism in India. *Postgrad Med J* 2008; 84:34-39
25. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assays. Importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab*. 2005;51:21-9
26. Cole DE, Webb S, Chan PC. Update on parathyroid hormone: new tests and new challenges for external quality assessment. *Clin Biochem*. 2007;40:585–590
27. Souberbielle JP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int*. 2010;77:93-100
28. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Nov;53(12):1913-9. doi: 10.1515/cclm-2015-0314
29. Boudou P1, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6370-2
30. "A Practical Approach to Hypercalcemia - May 1, 2003 - American Family Physician". Retrieved 2009-03-29
31. Rolighed L1, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011 Apr;6(2):100-7.
32. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА, Москва 2015
33. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The Relationship Between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med*. 2011 Dec. 124(12):1165-70.
34. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 2005;97:13–9
35. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med*. 2007;357:266–81.
36. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2122–2126
37. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. *Surg Today*. 2008; 38:222–226.
38. Артемова А.М. Сравнительная оценка методов топической диагностики при

- первичном гиперпаратиреозе. Тезисы докладов Международного научного форума "патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению. Санкт-Петербург, 29-30 мая 2010 г. Стр. 36-37
39. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR*. 2007; 188:1706–1715
40. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131:149–157
41. Корнев А.И., Ветшев П.С. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // Материалы 16-го (ХYI) Рос. симпоз. по хирург. эндокринологии. Саранск. 2007. С. 121-122.
42. Паша С.П., Терновой С. К.. Радионуклидная диагностика. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 208
43. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008; 28(5):1461-76
44. Kasai ET, da Silva JW, Mandarin de Lacerda CA et al. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:8–12
45. Takagi H., Tominaga Y., Uchida K. et al. Subtotal Versus Total Parathyroidectomy with Forearm Autograft for Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Ann. Surg*. 1983;198:74–79
46. Lavelly W.C., Goetze S., Friedman K.P. et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007; 48:1084–1089
47. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The usefulness of Bone metabolic Indices for the Prediction of changes in Bone mineral density after Parathyroidectomy in Patients with Primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*. 2006; 38(6): 411—6.
48. Stilgren LS., Rettmer E, Eriksen EF, Hegedus L, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mRNA levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism. *Bone*. 2004; 35(1): 256—65
49. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon Wm, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1700–1707

- 2062 50. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L.
2063 Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*.
2064 2000;321: 598 – 602
- 2065 51. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip
2066 fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a
2067 follow-up of 19 years. *J Intern Med*. 1993;234:585–593
- 2068 52. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in
2069 primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2377-2385
- 2070 53. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology
2071 help for prediction of primary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*
2072 2011;26(2):565-572
- 2073 54. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Murakami T, Ogawa T, et al. Influence
2074 of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *European*
2075 *Journal of Endocrinology*. 2003. 148; 597–602
- 2076 55. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and
2077 parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*
2078 2009;94(11):4458-4461
- 2079 56. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г., Васильева Т. О. Этиология, патогенез,
2080 клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза Остеопороз и
2081 остеопатии, 2010 №1, 13-18
- 2082 57. Dowthwaite SA, Young JE, Pasternak JD, Yoo J. Surgical Management of Primary
2083 Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013; 16(1): 48-53
- 2084 58. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel
2085 RF, Evans DB 2005 Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine
2086 neoplasia type 1. *Arch Surg* 140:374–382
- 2087 59. Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the
2088 impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone
2089 assay [with discussion]. *Surgery*. 1997;122:1107-1116
- 2090 60. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in
2091 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. *Surgery*. 2002;131:502-508.
- 2092 61. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary
2093 hyperparathyroidism [with discussion]. *Ann Surg*. 2002;235:665-672
- 2094 62. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic
2095 Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin*
2096 *Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94(2):366–372

- 2097 63. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение
2098 паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза //
2099 Эндокринная хирургия. 2011. № 2. С. 18–25
- 2100 64. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA and Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease:
2101 Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary
2102 hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013 Feb
2103 20;168(3):R45-53
- 2104 65. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W,
2105 Dekkers OM. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical
2106 Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015
2107 Aug;173(2):G1-20
- 2108 66. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, et al. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone
2109 syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab
2110 2006; 24:255
- 2111 67. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Jarhult J. Pre- and postoperative evaluation of
2112 renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. J Intern Med.
2113 1990;227:317–324
- 2114 68. Weber T, Keller M, Hense I et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and
2115 neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. World J. Surg. 2007. Vol. 31. P.
2116 1202–1209
- 2117 69. Lowe H, Mc Mahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism:
2118 further characterization of a new clinical Phenotype. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P.
2119 3001–3005
- 2120 70. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Incipient "primaryhyperparathyroidism: a" forme fruste"of an
2121 old disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88. P. 5348–5352
- 2122 71. Rossini, M., Gatti, D., Isaia, G., et al. (2001) Effects of Oral Alendronate in Elderly Patients
2123 with Osteoporosis and Mild Primary Hyperparathyroidism. Journal of Bone and Mineral Research,
2124 16, 113-119
- 2125 72. Khan, A.A., Bilezikian, J.P., Kung, A.W., et al. Alendronate in Primary
2126 Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of
2127 Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, 89, 3319-3325.
- 2128 73. Von Schwartzberg RJ, Elbelt U, Ventz M, Mai K, Kienitz T et al. Palliative treatment
2129 of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy
2130 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. 2015;11
- 2131 74. Peacock M. et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients

2132 with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 1. P.135–141

2133 75. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA et al. Long-term control primary
2134 hyperparathyroidism with Cinacalcet hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4860-4867

2135 76. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduced serum calcium concentrations
2136 in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; doi 10
2137 1210/jc 2008-2640

2138 77. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum
2139 calcium concentrations in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;
2140 92:3803-3808

2141 78. Schwarz P et al. The PRIMARA study: A prospective, descriptive, observational study to
2142 review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J*
2143 *Endocrinol* EJE-14-0355, doi: 10.1530/EJE-14-0355

2144 79. Khan A., Bilezikian J., Bone H., Gurevich A., Lakatos P., Misiorowski W., Rozhinskaya
2145 L., Trotman M.-L., Tóth M. CINACALCET NORMALIZES SERUM CALCIUM IN A DOUBLE
2146 BLIND RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY IN PATIENTS WITH
2147 PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH CONTRAINDICATIONS TO SURGERY.
2148 *European Journal of Endocrinology*. 2015. T. 172. № 5. C. 527

2149 80. Basso SM1, Lumachi F, Nascimben F, Luisetto G, Camozzi V. Treatment of acute
2150 hypercalcemia *Med Chem*. 2012 Jul;8(4):564-8

2151 81. Reinhard Ziegler. “Hypercalcemia Crisis,” *Journal of the American Society of Nephrology*,
2152 *J Am Soc Nephrol*, 12:53-59, 2001

2153 82. Carroll, M., M.D., & Schade, D., M.D. (2003). *A Practical Approach to Hypercalcemia*.

2154 83. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, et al; Denosumab for patients with persistent or
2155 relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst*.
2156 2013 Sep 18;105(18):1417-20. doi: 10.1093/jnci/djt225. Epub 2013 Aug 29

2157 84. Boikos SA & Hammers HJ 2012 Denosumab for the treatment of bisphosphonate-
2158 refractory hypercalcemia. *Journal of Clinical Oncology* 30 e299.

2159 85. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of
2160 parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:387–90

2161 86. Abdelhadi M1, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients
2162 with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Nov;83(11):3845-51

2163 87. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation
2164 of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary
2165 hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2000 Jun;47(3):231-7

2166 88. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, and Haigh PI. The effect of parathyroidectomy

- on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. Arch Surg, 141: 885-889; discussion 889-891, 2006
89. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86(12):5658e5671
90. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97 (9):2990-3011
91. Рожинская Л.Я., Ростомян, Л.Г., Тюльпаков А.Н.. Аденомы гипофиза и синдром множественных неоплазий 1 типа. «Клиническая нейроэндокринология» под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, Москва, 2011 г., «УП Принт»: стр. 257-266.
92. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB 2005 Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 140:374–382
93. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, Jensen RT 2008 Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. Ann Surg 247:501–510
94. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. World J Surg. 2011; 35:1993–2005
95. Waldmann J, Lopez CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. Br J Surg. 2010; 97:1528–1534
96. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML 2007 Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? Ann Surg 246:1075–1082
97. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. Endocr J. 2009; 56:827–841
98. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612
99. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. 2002 HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet 32:676-680
100. Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. 2009 Parafibromin: functional insights. J Intern Med 266(1):84-98

- 2202 101. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism – a
2203 consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.*
2204 Forthcoming 2015
- 2205 102. Lee M, Pellegata NS. Multiole endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res* 2013; 41: 63–
2206 78.
- 2207 103. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. 2000 Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused
2208 by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab*
2209 85(5):2042-2047
- 2210 104. Warner J, Epstein M, Sweet A, et al. 2004 Genetic testing in familial isolated
2211 hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet* 41:155-160
- 2212 105. Obara T, Okamoto T, Kanbe M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic
2213 features and rational treatment. *Seminars in Surgical Oncology.* 1997;13(2):134–141
- 2214 106. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in Oncology.*
2215 2010;37(6):580–90
- 2216 107. Mittendorf E. and McHenry C. Parathyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology.*
2217 2005;89(3), pp.136-142
- 2218 108. Nakamura Y, Kataoka H, Sakoda T, Horie Y. and Kitano H. Nonfunctional parathyroid
2219 carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(5),500-503
- 2220 109. Lee, J. Predicting the Presence of Parathyroid Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology.*
2221 2005;12(7), pp.513-514
- 2222 110. Rao S, Shaha A, Singh B, Rinaldo A. and Ferlito A. Management of Cancer of the
2223 Parathyroid. *Acta Oto-Laryngologica.* 2002;122(4), pp.448-452.
- 2224 111. Pasieka JL and Moosa Khalil. Parathyroid carcinoma (Book Chapter 26). 2012; Springer –
2225 Verlag Berlin Heidelberg. p: 311–2
- 2226 112. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch AAG. PET/CT for the staging and
2227 follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 2009 Jun;70(3)382-92. 2009;1–8
- 2228 113. Tamler R, Lewis MS, LiVolsi VA, Genden EM. Parathyroid carcinoma:
2229 ultrasonographic and histologic features. *Thyroid* 2005;15:744–5
- 2230 114. Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland NJ, Schulte KM. Ultrasound features of malignancy
2231 in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours
2232 larger than 15 mm. *Eur Radiol* 2011;21:1865–73
- 2233 115. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and
2234 treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:1221–38
- 2235 116. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *Int J Surg.* 2011;9:13–9
- 2236 117. Lee PK et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United

2237 States. *Cancer*. 2007; 109(9), pp. 1736-1741

2238 118. Givi, B. and Shah, J. Parathyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010; 22(6), pp.498-507.

2239 119. Schantz MD, Castleman MD. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973.

2240 31(3), p.600–605

2241 120. Gary L. Clayman M.D. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary

2242 management. *Cancer*. 2004; 100 (5), p. 900–905

2243 121. Oertli, D. and Udelsman, R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Berlin: Springer.

2244 2007;3rd ed:311-327

2245 122. Tan M. Loss of Parafibromin Immunoreactivity Is a Distinguishing Feature of Parathyroid

2246 Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(19), pp.6629-6637

2247 123. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin*

2248 *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:93–7

2249 124. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al.

2250 Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26:716–26

2251 125. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al.

2252 Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98:2378–84

2253 126. Karuppiyah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N, et al.

2254 Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab.

2255 *Eur J Endocrinol* 2014;171:K1–5

2256 127. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485–93.

2257 128. Schnatz, P.F, Curry. S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based

2258 management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002, 57(6), 365–376

2259 129. Norman J., Politz D., Politz L., Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of

2260 rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009.

2261 71(1), 104–109

2262 130. Soto G.D., Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism

2263 in pregnancy. *Endocrine*. 2013 Dec;44(3):591-7. doi: 10.1007/s12020-013-9980-4

2264 131. Hong · M. K., Hsieh C. T. C., Chen B. H., Tu S. T., and Chou P. H., “Primary

2265 hyperparathyroidism and acute pancreatitis during the pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal*

2266 *Medicine*. 2001 Jun;10(3):214-8

2267 132. Malekar-Raikar S., Sinnott, B.P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare cause

2268 of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep. Endocrinol.*2011,

2269 520516

2270 133. Ip P., “Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of

2271 late neonatal hypoparathyroidism,” *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003; vol. 268, no. 3,

- 2272 pp. 227–229
- 2273 134. Shangold M. M., Dor N., and Welt S. I., “Hyperparathyroidism and pregnancy: a review,”
- 2274 Obstetrical and Gynecological Survey, 1982; vol. 37, no. 4, pp. 217–228
- 2275 135. Schnatz P. F. and Thaxton S., “Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy,”
- 2276 Obstetrical and Gynecological Survey. 2005; vol. 60, no. 10, pp. 672–682
- 2277 136. Levy S., Fayez I., Taguch N., Han, J.Y., Aiello J., Matsui D., Moretti M. Koren G., Ito S.,
- 2278 Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. Bone. 2009;44 (3), 428–430
- 2279 137. Horjus C, Groot I, Telting D, van Setten P, van Sorge A, Kovacs CS, Hermus A, de Boer
- 2280 H. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. Journal of Pediatric
- 2281 Endocrinology & Metabolism. 2009;22 741–749. (doi:10.1515/JPEM.2009.22.8.741)