

Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения

Акад. РАН И.И. ДЕДОВ, акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, д.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ, проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА, к.м.н. И.А. ВОРОНKOVA, к.м.н. А.К. ЛИПАТЕНKOVA, к.м.н. Л.В. ЕГШАТЯН, Е.О. МАМЕДОВА, Ю.А. КРУПИНОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по распространенности после сахарного диабета и патологии щитовидной железы эндокринным заболеванием и одной из наиболее частых причин остеопороза и переломов среди вторичных остеопатий. ПГПТ относится к социально значимым проблемам в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем. В последние годы существенно изменилось представление об эпидемиологии, клинике и тактике ведения пациентов с ПГПТ в результате значительного увеличения заболеваемости за счет выявления мягкой формы. Современная тактика ведения пациентов с ПГПТ определяется степенью тяжести клинических проявлений. Учитывая актуальность проблемы, создана Рабочая группа для разработки Федеральных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Опыт международных и отечественных экспертов стал основой для создания Федеральных клинических рекомендаций по первичному гиперпаратиреозу, в которых собрана имеющаяся информация по данной проблеме.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, витамин D, остеопороз, нефролитиаз, нефрокальциноз.

Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment

I.I. DEDOV, G.A. MELNICHENKO, N.G. MOKRYSHEVA, L.YA. ROZHINSKAYA, N.S. KUSNEZOV, E.A. PIGAROVA, I.A. VORONKOVA, A.K. LIPATENKOVA, L.V. EGSHATYAN, E.O. MAMEDOVA, YU.A. KRUPINOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHT) is the third most common endocrine disorder in men and women after diabetes mellitus and thyroid disease and one of the most frequent causes of osteoporosis and fractures among the secondary osteopathy. PHT refers to socially significant problems in connection with involvement in the pathological process of the majority of organs and system. In recent years, the conception of epidemiology, clinic and tactics of management of patients with PHT has changed due to significant increase of morbidity at the expense of identification of mild forms of disease. The modern management concept tactics depends on clinical manifestations. Bearing in mind the importance of the problem under consideration, the working group was set up for the development of federal recommendations on the treatment of PHT based on the principles of evidence-based medicine. The experience accumulated by the domestic and international experts was summarized in the federal clinical guidelines on PHT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, osteoporosis, nephrolithiasis, nephrocalcinosis.

doi: 10.14341/probl201662640-77

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
ФНН — 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 к разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями в соответствии с частью 2 ст. 76 Федерального закона от №323-ФЗ 21.11.11 «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 И.Н. Каграманяна, состоявшегося 16.03.2016 в Минздраве России.

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, ортопедом, 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 11.05.2016 и представлен на обсуждение широкому кругу специалистов 19.05.2016 в рамках Конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии: диагностика и лечение остеопороза и других метаболических заболеваний скелета» на базе ФГБУ ЭНЦ МЗ России, улица Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 19—20 мая 2016 г.

Сведения об авторах:

Дедев Иван Иванович — акад. РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Мельниченко Галина Афанасьевна — акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
Мокришева Наталья Георгиевна — д.м.н., рук. центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
e-mail: nm70@mail.ru;
Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,
Кузнецов Николай Сергеевич — д.м.н., проф., зав. отд. хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Пигарова Екатерина Александровна — к.м.н., вед.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Воронкова Ия Александровна — к.м.н., врач отдела фундаментальной морфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Липатенкова Анна Константиновна — к.м.н., н.с. центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Егшатаян Лилит Ваниковна — к.м.н., ст.н.с. центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Мамедова Елизавета Октаевна — н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Крупникова Юлия Александровна — н.с. центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

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 России при сотрудничестве с Американским колледжем врачей — American College of Physicians: уровень доказательств (A—D), сила рекомендаций (табл. 1) [1, 2].

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую 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 метаанализов;
- 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 ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

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

Особое внимание уделялось анализу материалов, оригинальных статей, метаанализов, обзоров, изданных позднее 2006 г.

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 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.

Конфликт интересов: у авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

II. Краткое изложение рекомендаций

1. Лабораторная диагностика

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 (уровень доказательности 2, класс рекомендаций B)

- хронические боли в костях верхних и нижних конечностей, 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,

Таблица 1. Уровни доказательности и классы рекомендаций

Уровень	Источник доказательств	
А (высокий)	Крайне маловероятно, что будущие исследования изменят рекомендации (Проспективные РКИ с достаточной статистической мощностью для искомого результата. Метаанализы 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, метаанализы 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 уровня доказательности В, 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

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;
- мышечная слабость, проксимальная миопатия;
- нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;
- инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);
- рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

1.2. Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбуминскорректированного кальция (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А).

1.3. Диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив третичный гиперпаратиреоз, см. п.4 Дифференци-

альная диагностика). Уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

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).

1.5. Пациентам с нормокальциемической и мягкой формами первичного гиперпаратиреоза предлагается определение уровня 25ОН-витамина D для уточнения этиологии и показаний к назначению нативных препаратов витамина D (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

1.6. Для оценки функции почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ обязательны исследование уровня креатинина крови и расчет СКФ (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

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 С).

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 2 раза в интервале 3—6 мес (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

1.9. 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).

2. Инструментальная диагностика

2.1. Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

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 С).

2.3. Не рекомендуется широкое использование МРТ с контрастным усилением для установления локализации патологически измененных ОЩЖ (уровень доказательности 4, класс рекомендаций D).

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).

2.5. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ с определением ПТГ в смыве с иглы является методом топической диагностики и реко-

мендуется только при установленном диагнозе ПГПТ. Показания к применению метода — дифференциальный диагноз между паратиреоидной тканью и иными образованиями (лимфатическими узлами, метастазами рака щитовидной железы), а также для подтверждения или исключения интратиреоидных паратиром (уровень доказательности 4, класс рекомендаций С).

2.6. Артериография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ не рекомендуется к использованию в рутинной практике (уровень доказательности 4, класс рекомендаций С).

3. Дополнительные исследования

3.1. Для определения спектра и тяжести костных нарушений при ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А).

3.2. Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений при ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

4. Лечение

4.1. Хирургическое лечение

4.1.1. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А):

- концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%), превышающая норму, установленную в данной лаборатории;
- снижение скорости клубочковой фильтрации до менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- висцеральные проявления ПГПТ;
- суточная экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки;
- снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках до 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.

4.1.2. Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 10—15 мин после удаления образования (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С).

4.1.3. В раннем послеоперационном периоде на 2—4-е сутки после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизиро-

ванного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/аналогов витамина D и препаратов кальция (уровень доказательности 2, класс рекомендации В).

4.1.4. Лечение препаратами активных форм витамина D/аналогами витамина D и кальция показано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня скорректированного кальция до менее 2,1 ммоль/л и ионизированного кальция до менее 1,0 ммоль/л (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А).

4.1.5. Для коррекции проводимой терапии гипокальциемии рекомендуется регулярный контроль уровня кальция общего и/или ионизированного со следующей периодичностью: 1 раз в неделю — до 1 мес, далее 1 раз в 1 мес — до 3 мес, далее 1 раз в 3 мес — до 12 мес. Контроль фосфора, креатинина крови, кальция в суточной моче — 1 раз в 1 мес, далее 1 раз в 3 мес в течение года (уровень доказательности 3, класс рекомендаций D).

4.2. Консервативное ведение

4.2.1. При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой формы ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих параметров (уровень доказательности 2, класс рекомендации В).

- Уровень кальция в крови — 2—4 раза в год.
- Уровень креатинина в крови, расчет СКФ — 1 раз в 6 мес.
- Уровень ПТГ — 1 раз в 6 мес.
- Суточная экскреция кальция с мочой — 1 раз в 6 мес.
- УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости — КТ.
- Измерение МПК в указанных выше трех точках 1 раз в год. Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине).
- ЭГДС — 1 раз в год.

4.2.2. Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в следующих случаях (уровень доказательности 3, класс рекомендации D):

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

4.2.3. При необходимости консервативного ведения пациентов с манифестной формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для уменьше-

ния выраженности гиперкальциемии и потери костной массы рекомендуется антирезорбтивная терапия и/или кальцимиметики (уровень доказательности 2, класс рекомендации В).

4.2.4. Проведение контрольной рентгеноденситометрии для оценки прироста МПК рекомендуется через 12 мес после хирургического лечения и далее 1 раз в год в течение 3 лет. В случае отрицательной динамики МПК, сохранении низкой МПК (Т- или Z-критерий ниже 3,0) рекомендуется назначение антирезорбтивной терапии под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. Чаще данная тактика требуется у мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

4.2.5. 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 С).

5. Наследственные формы ПГПТ

5.1. Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендации В):

- наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- возраст пациента менее 40 лет;
- множественное поражение ОЩЖ;
- рецидив ПГПТ после радикально выполненной паратиреоидэктомии;
- рак ОЩЖ;
- наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

5.2. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендации В):

- 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 симпатоадреналовые кризы;
- гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы, подозрительные на карциноидный синдром.

5.3. 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 В).

5.4. Проведение хирургического лечения рекомендовано при наличии манифестных форм ПГПТ в рамках МЭН-1 (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

5.5. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

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

5.6. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках МЭН-2А может включать удаление визуально увеличенной(-ых) ОЩЖ, субтотальную ПТЭ, тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С).

5.7. Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- рак ОЩЖ;
- наличие поликистоза почек, опухолей почек;
- наличие опухолей матки;
- наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
- наличие родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЖТ.

5.8. 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 С).

5.9. 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 С).

6. Рак околощитовидных желез

6.1. Заподозрить злокачественное образование ОЩЖ у пациентов с ПГПТ следует при наличии одного или нескольких перечисленных ниже признаков (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С):

- 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.

6.2. 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 С).

6.3. Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с целью цитологического исследования при подозрении на РОЩЖ противопоказано ввиду риска распространения опухолевого процесса на соседние структуры во время проведения процедуры (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

6.4. При РОЩЖ рекомендуется расширенный объем хирургического вмешательства — удаление опухоли «единым блоком» (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

6.5. В случае отсутствия ремиссии ПГПТ после операции с целью диагностического поиска метастатического распространения рекомендовано расширенное обследование с использованием ОФЭКТ всего тела с технетрилом, скинтиграфия скелета (остеосцинтиграфия) с меченым бисфосфонатом (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

6.6. При невозможности проведения хирургического лечения РОЩЖ или при его неэффективности, а также невозможности оперативного удаления метастазов РОЩЖ проведение химиотерапии и лучевой терапии не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

6.7. 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).

III. Клинические рекомендации

Определение и эпидемиология

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) (код по МКБ-10 E21.0) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс

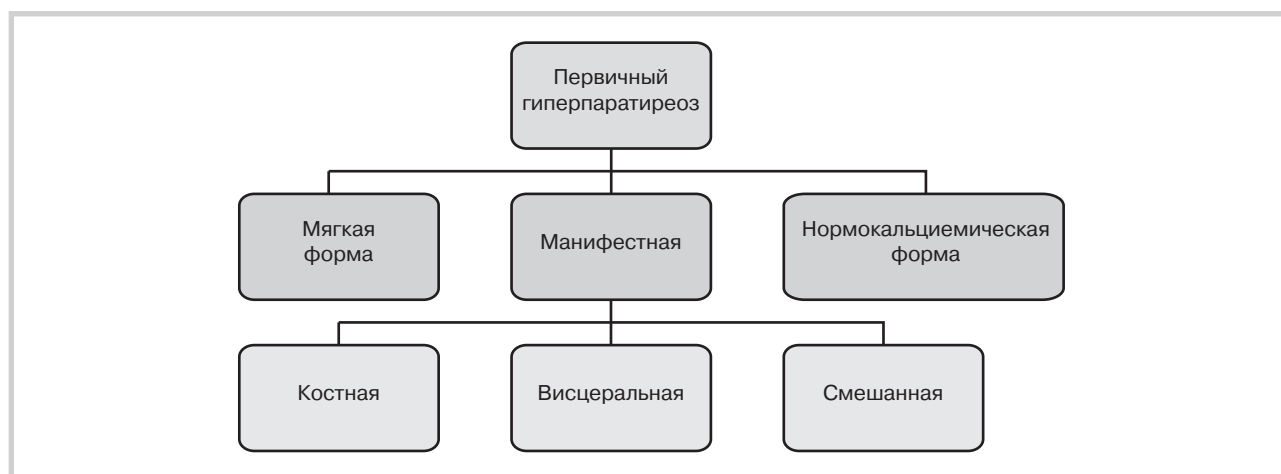


Рис. 1. Классификация ПГПТ.

различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти.

Эпидемиологические исследования, проведенные 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 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 10 000 человек 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 России распространенность по Москве — 0,003%, заболеваемость — 6,8 человек на 1 млн человек), что не соответствует частоте гиперкальциемии (более 3%), обнаруженной при пилотном скрининге уровня кальция среди взрослого населения [13, 14]. По данным пилотного проекта [15], манифестные формы ПГПТ составляли 67%, а мягкие — 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20%.

Этиология и патогенез

ПГПТ в 80–85% случаев обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10—15% случаев — множественными изменениями ОЩЖ (множественными аденомами и гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ); в 1—5% — раком ОЩЖ. В 90—95% случаев ПГПТ является спорадическим,

около 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы, проявляющиеся либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими состояниями. 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 нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы (рис. 1). Данная классификация впервые была опубликована в 2014 г. [5, 16].

Нормокальциемическая форма ПГПТ (нПГПТ). 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/или ионизированного кальция, ПТГ минимум 2 раза в интервале 3—6 мес.

Мягкая форма. Характеризуется отсутствием клинических проявлений, наличием только неспецифических жалоб. Выявляется при лабораторных исследованиях, когда случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция крови и ПТГ. Может проявляться умеренной выраженностью костных нарушений (остеопения, отсутствие низкотравматических переломов) 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 моль/л) [17]. Развитие криза может провоцироваться инфекционным заболеванием, возникновением переломов, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом антацидных средств.

Группа диагнозов в соответствии с Международной классификацией 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, деформация костей, переломы, нарушение 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 (арте-

риальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости) в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек [18—21]. Тем не менее, согласно материалам консенсусной группы по первичному гиперпаратиреозу: «Руководство по диагностике и лечению асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза» от 2014 г. 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 улучшение этих симптомов после хирургического лечения [2].

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

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 диагностики мягкой (33%) формы заболевания. 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. выявили следующие наиболее частые нарушения, характерные для манифестной формы ПГПТ (табл. 2) [13]. Наши результаты сопоставимы с данными Индийского исследования [24], 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 — в 50%.

1. 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 (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- Хронические боли в костях верхних и нижних конечностей, усиливающиеся при надавливании;
- Патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей;

Таблица 2. Основные клинические синдромы и симптомы ПГПТ в российской популяции

	Частота	Жалобы	Пояснения	Частота, %
Нарушения опорно-двигательного аппарата	91%	Боли в костях		66
		Деформации скелета		20
		Патологические переломы	Всего:	36
			Из них множественные	
		Снижение роста		33
		Костные разрастания		8
		Артралгии	Всего:	58
			В мелких суставах кисти	12
			В крупных суставах	88
			Из них в т/б суставах	49
Миопатия	46%	Нарушение походки		37
		Мышечная слабость		46
		Атрофия мышц		30
Нефропатия	60%	Нефролитиаз. Немые конкременты	Почечные колики	24
		Инсипидарный синдром	Полидипсия	18
			Полиурия, никтурия	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
		Артериальная гипертензия		61
Кардиопатия	61%	Аритмии		16

- 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;

- Мышечная слабость, проксимальная миопатия;

- Нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;

- Инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);

- Рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

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 определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, общего билирубина, аспартат-аминотрансминазы, аланин-аминотрансминазы, глюкозы, холестерина, натрия, калия приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №1006 от 3 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

1.2. Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбуминскорректированного кальция (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А).

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

Таблица 3. Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен

Наименование препарата	Механизм действия
Гидрохлортиазид	Увеличение реабсорбции Ca^{2+} в почках
Препараты лития	Повышение порога чувствительности ОЩЖ 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

• общий кальций плазмы (с поправкой) (мг/дл)
 $= \text{измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл)} + 0,8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы, г/дл});$

• общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л)
 $= \text{измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л)} + 0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы, г/л})$ [25];

• коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл $\times 0,25 =$ [кальций], ммоль/л.

Ложноотрицательных результатов можно также избежать путем определения ионизированного кальция (Ca^{2+}). Этот показатель менее вариабельный, однако для его определения необходимо специальное оборудование — анализатор с использованием ион-селективных электродов. Правильность определения уровня Ca^{2+} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния на концентрацию кальция уровня рН крови. Кислотно-щелочное состояние влияет на содержание Ca^{2+} в крови путем воздействия на процесс связывания кальция с белками. Ацидоз уменьшает связывание кальция с белками крови и ведет к увеличению уровня Ca^{2+} , 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 (табл. 3).

1.3. Диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив третичный гиперпаратиреоз, см. п.4 Дифференциальная диагностика), при этом уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

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

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

Наборы второго поколения доступны с 1987 г., включают иммунорадиометрические (IRMA) и иммунохемилюминометрические (ICMA) методы и измеряют как интактную молекулу ПТГ1-84, так и крупные гормонально-неактивные С-терминальные фрагменты, такие как ПТГ4-84, ПТГ7-84, ПТГ10-84 и ПТГ15-84 и, таким образом, могут завышать концентрацию биологически активного гормона в сыворотке [27, 28]. Эти фрагменты составляют до 20% иммунореактивного ПТГ в сыворотке у лиц с сохранной функцией почек и до 50% у лиц с почечной недостаточностью, поскольку данные фрагменты выводятся почками и аккумулируются у пациентов с почечной недостаточностью. В некоторых исследованиях было показано, что данные фрагменты обладают противоположными классическому действию ПТГ влияниями на концентрацию кальция сыворотки, экскрецию фосфата с мочой и синтез 1,25-ОН-витамина D [28].

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. По сравнению с наборами второго поколения концентрация ПТГ, измеренная с помощью наборов третьего поколения, на 20 и 50% ниже у здоровых лиц и у лиц с почечной недостаточностью соответственно. 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 конечный уровень ПТГ, измеренного с помощью наборов третьего поколения, составляет менее 10% у здоровых лиц и до 15% у лиц с почечной недостаточностью. N-ПТГ может в избытке продуцироваться при карциноме ОЩЖ и тяжелом гиперпаратиреозе [29].

При проведении оценки чувствительности наборов второго и третьего поколения для диагностики ПГПТ не получено клинически значимых различий (91,3% против 89,1% соответственно) [30].

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 по обязательному использованию, этого теста нет [1]. В 2014 г. было выявлено, что прогрессирование заболевания часто сопряжено с развитием нефролитиаза, что в свою очередь ассоциировано с усилением гиперкальциурии. Поэтому в консенсусе 2014 г. в показаниях к хирургическому лечению ПГПТ у лиц старше 50 лет указано, что повышение суточной экскреции кальция с мочой до более 400 мг/сут (более 10 ммоль/сут) ассоциировано с большим риском развития осложнений и является одним из показателей 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 ауто-сомно-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 целесообразно определение уровня 25-ОН-витамина D для уточнения этиологии и показаний к назначению нативных препаратов витамина D (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

Для ПГПТ характерно снижение уровня 25-ОН-витамина D: у большинства пациентов с ПГПТ уровень 25-ОН-витамина D менее 30 нг/мл со средним уровнем 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 [33], снижение уровня 25-ОН-витамина D во Франции наблюдается у 93% пациентов с ПГПТ, в Дании — у 81%, в Китае — у 56 %, [если считать, что 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, предлагают нормальные значения 25-ОН-витамина D выше 30 нг/мл (75 нмоль/л). В то же время примерно у 25% пациентов с ПГПТ наблюдается повышение 1,25(ОН)₂-витамина D. В большинстве случаев аномально низкого уровня 25-ОН-витамина D увеличивается метаболический клиренс последнего (за счет 24-гидроксирования), индуцированный 1,25(ОН)₂D и, возможно, повышенным уровнем ПТГ. Это подтверждается также клиническими наблюдениями, согласно которым после успешного удаления аденомы ОЩЖ концентрация 25-ОН-витамина D нормализуется до среднего популяционного уровня. Низкий уровень 25-ОН-витамина D 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 позволили группе экспертов 4-го рабочего совещания по диагностике и лечению асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза в 2014 г. [2] включить измерение уровня 25-ОН-витамина D в перечень обязательных исследований 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 с кальциемией менее 2,8 ммоль/л.

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

Таблица 4. 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: 50 000 ЕД в нед или по 25 000 ЕД 2 раза в нед в течение 8 нед	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 Кальцитриол Альфакальцидол	1 мкг в сутки в течение 5—7 дней, при отсутствии гиперкальциемии/гиперкальциурии или нормализации уровня ПТГ возможно продолжение пробы до 1 мес	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 нед	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

1.6. Для оценки функции почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ обязательны исследование уровня креатинина крови и расчет СКФ (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

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/1,73 кв.м 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 С).

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 [34—36]. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза и вторичным гиперпаратиреозом, возникшим в результате недостаточности витамина D, необходимо проведение функциональных проб (табл. 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, 33, 37].

Длительный дефицит витамина D может приводить к развитию гиперплазии одной или всех ОЩЖ, которые формируются вследствие снижения тормозящего действия витамина D на деление клеток ОЩЖ, а также вследствие стимулирующего влияния низкого уровня кальция крови на этот же процесс. Функциональные пробы представлены в табл. 4.

1.8. Диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ может быть установлен при соответствии следующим критериям (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ;
- показано минимум двукратное определение общего и/или ионизированного кальция, ПТГ минимум 2 раза в интервале 3—6 мес.

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

- 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.

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

- Прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен.

• Синдром мальабсорбции (например, при целиакии).

• Алиментарный дефицит кальция, магния.

1.9. Диагноз мягкой формы ПГПТ может быть установлен при соответствии следующим критериям (уровень доказательности 1, класс рекомендаций В):

• 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 SD 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.

Примечание. 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.

• Повышенный или верхненормальный уровень *общей щелочной фосфатазы (ЩФ)* и более специфичных маркеров костного метаболизма — маркеров костной резорбции (*деоксипиридолин* 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.

2. Инструментальная диагностика

2.1. Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

Чувствительность метода, по разным данным, колеблется от 36 до 90%, что в большей мере связано с квалификацией специалиста, проводящего исследование. Специфичность доходит до 99% [38]. По результатам ряда авторов, при массе железы менее 500 мг чувствительность метода снижается до 30%. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ [39], чувствительность УЗИ может достигать 91%, а специфичность составляет 98% у пациентов с верифицированным

диагнозом ПГПТ, подвергшихся хирургическому лечению при исследовании специалистом экспертного класса.

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 С).

Сцинтиграфию с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ (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 ч) [40].

Преимущества:

• позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аде- ном ОЩЖ, в том числе в средостении;

• чувствительность выявления солитарных аде- ном ОЩЖ составляет более 90%.

Недостатки:

• точность исследования варьируется 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 аде- ном ОЩЖ и до 55% — при гиперплазии ОЩЖ, что может быть связано с преимущественным захватом радио- фармпрепарата наиболее активной ОЩЖ [41, 42].

Примечание. Наиболее часто топическая диагно- стика объемных образований при ПГПТ основана

на одновременной ультразвуковой визуализации и оценке активности захвата фармпрепарата в ходе сцинтиграфии с технетриемом области расположения ОЩЖ. Сочетание УЗИ и сцинтиграфии повышает чувствительность до 96—98% [39—41].

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 сложной 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 [42]. 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 [43] отмечают существенное уменьшение количества как ложноотрицательных, так и ложноположительных ответов. 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 топоческой диагностики при рецидивах ПГПТ. Чувствительность ОФЭКТ при данном характере патологии составляет 86,8% [43]. 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 [45].

МСКТ органов шеи и средостения с контрастированием. В спорных случаях, при расхождении результатов вышеуказанных методов или при подо-

зрении 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% [40, 45]. 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 [46].

Использование однофотонной эмиссионной КТ-SPECT (single photon emission computed tomography) может иметь преимущества для выявления локализации эктопии ОЩЖ в трахеоэзофагеальный желоб. Данный вид эктопии невозможно увидеть на УЗИ, а другие планарные методики (сцинтиграфия, КТ) не позволяют точно визуализировать аденому [47].

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, 38—40].

2.4. Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) рекомендуется в отдельных случа-

ях 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 ^{18}F -фтордезоксиглюкоза также может накапливаться в ЩЖ [1, 2].

2.5. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ с определением ПТГ в смыве с иглы является методом топической диагностики и рекомендуется только при установленном диагнозе ПГПТ. Показания к применению метода — дифференциальный диагноз между паратиреоидной тканью и иными образованиями (лимфатическими узлами, метастазами рака щитовидной железы), а также для подтверждения или исключения интратиреоидных паратиром. (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, используется для дифференциальной диагностики между образованием околощитовидных желез и другими образованиями шеи. Для установки диагноза ПГПТ не применяется, так как ТАБ с последующим смывом с иглы на ПТГ обладает низкой специфичностью при дифференциальном диагнозе аденомы и гиперплазии ОЩЖ.[5].

Протокол ТАБ со смывом на ПТГ: Размер игл 22-25, 1 мл 0,9% р-р NaCl. Интерпретация ТАБ со смывом на ПТГ: при подтверждении ткани ОЩЖ соотношение ПТГ смыв/ПТГ сыворотка $>4,4$ (чувствительность 82-100%, специфичность 100%), при отрицательном результате — ПТГ соответствует сывороточному уровню гормона.

3. Дополнительные исследования

3.1. Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций A).

Для ПГПТ характерно значительное повышение активности костного метаболизма с увеличением частоты активации как костеобразования, так и костеразрушения, но клинически преобладают процессы резорбции, в связи с чем определение маркеров костного обмена нецелесообразно [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, 48].

Рентгенологическое обследование костей при наличии показаний (костей таза, трубчатых костей) необходимо проводить некоторым пациентам для выявления переломов и фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодинтрофии; 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 остеодинтрофии, субperiостальной 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, 50—52].

Данные о распространенности переломов при ПГПТ в большинстве случаев являются ретроспективными, однако они подтверждают тот факт, что в 2 раза увеличивается риск как вертебральных, так и периферических переломов.

3.2. Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (уровень доказательности 2, класс рекомендаций B).

Почечные проявления ПГПТ включают нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции почек [53]. 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 [54, 55].

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

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 ОЩЖ 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, 55]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17–20% с ПГПТ, при этом часть пациентов могут иметь мягкую форму заболевания [56].

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, 57]. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением секреции гастрина и соляной кислоты при гиперкальциемии, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЩЖ. 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 лимфо-пролиферативную реакцию с последующим нефро-склерозом, предрасполагают 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. 5**. Следует помнить, что ПГПТ является причиной гиперкальциемии в два раза чаще, чем все другие состояния.

5. Лечение

5.1. Хирургическое лечение

5.1.1. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А):

- 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/1,73 м²;
- 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.

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 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, 57–59].

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 травматич-

Таблица 5. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Причина гиперкальциемии		Комментарии
I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия		
ПГПТ	Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ)	
Третичный гиперпаратиреоз	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, присутствуют устойчивый зуд кожи, костные боли, кальцификация других, кроме костей, тканей (в легких, мышцах, коже) или тяжелая миопатия
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)	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)	
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 ПТГпП	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	
Заболевания, ассоциированные с локальным остеолитическим (включая метастазы)	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	Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл	Назначение активных метаболитов витамина D в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов
Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.)	Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ	
Синдром Вильямса	Нарушения в развитии, включающие в себя 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. Уровень 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 гиперкальциемии и гиперкальциурии	
8. Метафизарная хондродисплазия Янсена	Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень ПТГ подавлен	

Окончание табл. 5 см. на след. стр.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии (Окончание)

Причина гиперкальциемии	Комментарии
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	Повышают выведение магния; задерживают в организме ионы кальция

ной, что связано с высоким риском травматизации возвратных нервов и сосудов шеи. Односторонняя резекция 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 паратитовидной 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 паратитовидной железы, если других аденом у пациента нет, уровень паратгормона в крови начинает быстро падать. Если через 10—15 мин после удаления аденомы уровень паратгормона упал в 2 раза или более (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 [58—63].

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 мес достигает 6%, с дальнейшим сохранением темпа прироста на этом уровне до 24-го месяца (7% от исходной МПК). Уменьшается риск возник-

новения 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, 63].

Примечание.

- В 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 дальнейшего изучения 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].

- 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 мин после удаления образования (уровень доказательности 2, класс рекомендации С).

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 мин после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства [1, 2, 9, 59, 64].

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 оценки 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 (аденома/гиперплазия оставшихся ОЩЖ), так и о развитии ВГПТ вследствие гипокальциемии.

5.1.3. В раннем послеоперационном периоде на 2—4-е 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 мес, далее 1 раз в 1 мес — до 3 мес, далее 1 раз в 3 мес — до 12 мес. Контроль фосфора, креатинина крови, кальция в суточной моче — 1 раз в 1 мес, далее 1 раз — в 3 мес 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» [65]. 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 предшествующих операциях на щее в анамнезе; в исходе субтотальной паратиреоидэктомии по поводу мультигландулярного поражения, хирургического лечения по поводу рака ОЩЖ, развитии синдрома «голодных костей» в результате предшествующей тяжелой костной формы ПГПТ [65—67].

Клинические проявления гипокальциемии [17]:

- парестезии;
- положительные симптомы Хвостека и Труссо;
- тетания;
- ларингоспазм;
- изменения на ЭКГ (аритмия, удлинение интервала QT).

Примечание

- Как правило, симптомы гипокальциемии развиваются при снижении уровня кальция менее 1,9 ммоль/л. Однако эти симптомы могут развиваться и при других значениях, зависит от скорости снижения уровня кальция [17].

Лечение острой гипокальциемии

Внутривенное введение препаратов кальция необходимо при снижении уровня скорректированного на альбумин общего кальция менее 1,9 ммоль/л и/или при наличии симптомов гипокальциемии у пациента [17]. Предпочтительна установка центрального венозного катетера с целью предотвращения склерозирования периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительна инфузия кальция глюконата, поскольку кальция хлорид обладает большим раздражающим действием на окружающие ткани. Внутривенное введение кальция требует осторожности у пациентов с гипокальциемией и у пациентов, принимающих дигоксин, поскольку быстрое в/в введение кальция при данных состояниях может спровоцировать сердечные аритмии.

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

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

2) **Активные метаболиты витамина D** (альфакальцидол по 1—3,5 мкг/сут или кальцитриол по 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 [17].

Лечение хронической гипокальциемии

1) **Кальция карбонат** — 500—1000 мг по элементарному кальцию 3 раза/сут, 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/сут.

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 через 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 дня, 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 чем до 20 нг/мл (50 нмоль/л), допустимо повышение уровня 25ОНD более чем до 30 нг/мл (75 нмоль/л). Начало действия через 10—14 дней, прекращение действия через 14—75 дней [65].

5.1.6. При СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 кв. м рекомендуется повторная оценка креатинина с расчетом СКФ, для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности в послеоперационном периоде (уровень доказательности 3, класс рекомендации С).

При продолжительном периоде наблюдения в послеоперационном периоде значительно снижается частота возникновения новых конкрементов, а также отмечается улучшение концентрационной способности почек. Однако ряд анестезиологических препаратов обладают нефротоксичностью, в связи с чем рекомендуется оценка креатинина с расчетом СКФ для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) [68].

5.2. Консервативное ведение

5.2.1. При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой формы ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих параметров (уровень доказательности 2, класс рекомендации В):

- уровень кальция в крови — 2—4 раза в год;
- уровень креатинина в крови, расчет СКФ — 1 раз в 6 мес;
- уровень ПТГ — 1 раз в 6 мес;

- 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.

В последнее время частота выявления пациентов с нормокальциемической и мягкой формой ПГПТ возросла до 80% [69]. Согласно проводимым исследованиям [70, 71], у большей части пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ, наблюдавшихся в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ. Однако в ряде случаев нормокальциемического ПГПТ (40% наблюдений) в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная гиперкальциемия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПК с развитием низкотравматичных переломов [70, 71]. 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 мягкой и нормокальциемической и бессимптомной 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 с нормокальциемической и мягкой формами ПГПТ должно приниматься индивидуально для каждого конкретного случая. При прогрессировании МКБ, снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв. м, развитии остеопороза или низкотравматичных переломов, а также при отрицательной динамике лабораторных показателей (повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови) рекомендовано хирургическое лечение [1, 2, 9].

Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением кальция до 800—1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5—2,0 л [1, 2]. Тактика активного наблюдения должна обязательно включать 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, рентгеноденситометрию [2, 4].

5.2.2. Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в сле-

Таблица 6. Препараты для подавления резорбции костной ткани у больных ПГПТ

Препарат	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

Примечание. *— 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 макро-ров костной резорбции рекомендуется их определение 1 раз в 6 мес. 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).

дующих случаях (уровень доказательности 3, класс рекомендации D):

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

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 кальцимитетики (уровень доказательности 2, класс рекомендации В).

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.

Для коррекции осложнений ПГПТ со стороны костной системы применяются антирезорбтивные препараты для лечения остеопороза — бисфосфонаты, деносумаб (табл. 6).

Бисфосфонаты (см. табл. 6).

Механизм действия: бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции — понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливают 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/1,73 м².

Бисфосфонаты эффективно снижают маркеры костного метаболизма, повышают МПК в различных отделах скелета. В 2004 г. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, посвященном применению алендроната у пациентов с ПГПТ, максимальный прирост МПК отмечался в поясничном отделе позвоночника, в меньшей степени — в проксимальном отделе бедра и в шейке бедра, отсутствие достоверного прироста в дистальной трети лучевой кости [2, 72, 73].

Деносумаб (см. табл. 6)

Механизм действия представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κ B (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-я фаза двойного слепого рандомизированного исследования под руководством J. Bilezikian. В исследование были включены 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 $-1,5$ и $-2,5$ вне зависимости от отдела. Показатели МПК оценивались через 12 и 24 мес от начала лечения (результаты не опубликованы, регистрация на <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 [74].

Таблица 7. Данные исследований по эффективности цинакальцета при ПГПТ

Исследование (ссылка)	Характеристика исследования пациентов	Число включенных пациентов	Снижение Са	Снижение ПТГ	
				плацебо	лекарство
М. Peacock и соавт., 2005 [75]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, мягкая форма ПГПТ, лечение 1 год, доза 30–60 мг/сут	78: 39 плацебо, 39 — препарат	Нормокальциемия достигнута у 73% пациентов в группе лечения и у 5% в группе плацебо	Повышение ПТГ на 8%	Снижение ПТГ на 8%
М. Peacock и соавт., 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 ОЩЖ		Снижение ПТГ на 9%
С. Marcocci и соавт., 2009 [77] S. Silverberg и соавт., 2007 [78]	Неоперабельный ПГПТ (17) и карцинома ОЩЖ (29)	46, открытое исследование, исходный уровень Са более 3 ммоль/л, доза от 60 до 240 мг/сут	У 15 из 17 пациентов. С ПГПТ Са снизился более чем на 0,25 ммоль/л. У 62% пациентов с карциномой ОЩЖ Са снизился более чем на 0,25 ммоль/л		
P. Schwarz и соавт., 2014 [79]	PRIMARA наблюдательное исследование 1 год, 303 пациента, 60 центров. 53,8% получали 30 мг, 43,8% — 60 мг	ПГПТ: 80% женщин, средний 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%
A. Khan и соавт., 2015 [80]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с ПГПТ и противопоказаниями к хирургическому лечению длительностью 28 нед	67 пациентов (33 — цинакальцет, 34 — плацебо), средний возраст 72,3 года. 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 5,9% в группе плацебо	Снижение на 1,8%	Снижение на 22,9%

Кальцимиметики

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

Кальцимиметики нормализуют и поддерживают нормальные показатели уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ. Нормализация уровня ПТГ менее очевидна, наибольшее снижение уровня ПТГ отмечается спустя 2–4 ч 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 4 раза в сутки. 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 [75]. В табл. 7 представлены данные основных исследований по применению цинакальцета при ПГПТ.

6. Гиперкальциемический криз

Гиперкальциемический криз — грозное осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения уровня кальция крови, может быть спровоцировано развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизацией,

приемом антацидных средств. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (40%). В 57–60% случаев криз заканчивается летально [81, 82]. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не быть линейной.

- **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 риска гиперкальциемического криза.

- **Тяжелая гиперкальциемия** — повышение общего кальция более 3,5 ммоль/л, ионизированный кальций более 1,8 ммоль/л; высокий риск гиперкальциемического криза [17].

- **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 — удале-

Таблица 8. Препараты для медикаментозного лечения ПГПТ

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

ние аденомы или гиперплазированных ОЩЖ. 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 введением 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/ч 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 бикальциевым диализирующим раствором [17, 81, 82].

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 [17]. 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 [17, 84]. Общим свойством таких препаратов является отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней). Опубликованы случаи успешного применения деносумаба для снижения гиперкальциемии при раке ОЩЖ [74, 85, 86].

В табл. 8, 9 представлены вышеуказанные препараты и механизм их действия.

7. Лечение и мониторинг осложнений ПГПТ

7.1. Проведение контрольной рентгенденситометрии для оценки прироста МПК рекомендуется через 12 мес после хирургического лечения и далее 1 раз в год в течение 3 лет. В случае отрицательной динамики МПК, сохранении низкой МПК (Т-или Z-критерий ниже 3,0) рекомендуется назначение антирезорбтивной терапии под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. Чаще данная тактика требуется у мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе (уровень доказательности 3, класс рекомендаций С).

Как правило, в течение первых 2—3 лет после успешно проведенной паратиреоидэктомии происходит активное восстановление костного метаболизма, существенный прирост МПК (в среднем 5—10% за год) в зависимости от выраженности костных потерь и возраста пациента [19, 87—89]. В этот период может не требоваться дополнительного лечения, за исключением назначения препаратов кальция и активных метаболитов витамина D.

Таблица 9. Консервативное лечение гиперкальциемии

Препарат	Функция	Предостережения
Отмена кальцийповышающих 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^{2+} . Понижает Ca^{2+} 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
Бисфосфонаты		
Золедроновая кислота (акласта 5 мг, зомета 4 мг) однократно в/в капельно — 15 мин.	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	Нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м ² , снижают Ca^{2+} , снижают PO_4 . Максимальные эффекты — в течение 72 ч
Ибандронат 3 мг/3 мл в/в		
Кальцимиметики		
Цинакальцет HCl (мимпара) 30—180 мг/сут внутрь ежедневно	Агонист кальцийчувствительного рецептора, возможность применения при ХПН	Гипокальциемия, тошнота, рвота
Кальцитонин 4—8 Ед/кг внутривенно каждые 6 ч в течение суток	Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция	Возможны рвота, судороги. Быстрое повышение Ca^{2+} в течение 2—6 ч после отмены, эффект ускользания

Таблица 10. Наследственные синдромы, в рамках которых возникает ПГПТ

	МЭН 1	МЭН 2A*	МЭН 4	НРТ-ЖТ	FNH	FNHP**
ОМIM#	131 100	171 400	610 755	145 001	145 980	145 000
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/CDC73</i>	<i>CASR</i>	Неизвестен
Кодируемый белок	Менин	<i>RET</i>	p27 ^(Kip1)	Парафибромин/ CDC73	<i>CASR</i>	—
Другие проявления	Опухоли аденогипофиза и эндокринной части поджелудочной железы, другие нейроэндокринные и неэндокринные опухоли	Медулярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы	Опухоли аденогипофиза, карциномы, образования поджелудочной железы и надпочечников и др.	Оссифицирующие фибромы нижней челюсти, опухоли почек и матки	Хондрокальциноз, панкреатит	—

Примечание. АД — аутосомно-доминантный. *MEN1* — ген, кодирующий белок менин; *RET* — протоонкоген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, *CDKN1B* — ген, кодирующий циклинзависимый ингибитор киназы p27^(Kip1), *HRPT2/CDC73* — ген, кодирующий белок парафибромин, *CASR* — ген, кодирующий кальцийчувствительный рецептор. * — синдром МЭН 2А как причина FNHP не встречается. ** — в некоторых семьях с FNHP были обнаружены мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73/HRPT2*.

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

7.2. Лечение таких осложнений ПГПТ, как нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь же-

лудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения ритма и пр. после успешно проведенной паратиреоидэктомии, должно проводиться под наблюдением соответствующих специалистов (уровень доказательности 4, класс рекомендаций С).

8. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

Генетические синдромы, ассоциированные с ПГПТ, представлены в табл. 10.

8.1. Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких ни-

жеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- возраст пациента менее 40 лет;
- множественное поражение ОЩЖ;
- рецидив ПГПТ после радикально выполненной паратиреоидэктомии;
- рак ОЩЖ;
- наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

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-го типа показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- 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 симпатико-адреналовые кризы;
- гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы, подозрительные на карциноидный синдром.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го 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 ПГПТ, ответственен за 2—4% всех случаев ПГПТ. ПГПТ — наиболее частый компонент (более 90%), часто бывает первым проявлением синдрома (85%). Другие компоненты: 1) энтеропанкреатические опухоли (60—70%): гастриномы (синдром Золлингера—Эллисона), инсулиномы, гормонально-неактивные опухоли; опухоли,

Таблица 11. Сравнительная таблица клинических и биохимических проявлений злокачественного и доброкачественного новообразования [13, 112]

Признак	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, годы	50—60	40—50
Пальпируемое образование, %	<2	30—76
Фиброзно-кистозный остеоит, %	5	40—75
Нефролитиаз, %	10—15	40
Заболевания почек и костей, %	Редко	40—50
Асимптомное течение, %	60—80	2
Объем образования, см ³	<6	>6

ли, 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.] [90—92].

8.3. Лабораторно-инструментальные методы обследования, необходимые для диагностики синдрома МЭН 1, должны быть направлены на поиск аденом гипофиза и энтеропанкреатических опухолей (основные МЭН1-ассоциированные опухоли), а также опухолей надпочечников (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

1. Исследования для диагностики аденом гипофиза [91].

- 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, 30, 60, 90 и 120-й минутах; при наличии сахарного диабета — возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2 ч с интервалом в 30 мин).

- При подозрении на кортикотропиному и другие варианты гиперкортицизма: уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови (два измерения — 8 и 23 ч), свободный кортизол в вечерней слюне в 23 ч, исследование экскреции кортизола с суточной мочой, малая дексаметазоно-

вая проба (по уровню кортизола в крови), при отрицательном результате — большая дексаметазоновая проба. При низком уровне АКТГ, отрицательной большой дексаметазоновой пробе — КТ надпочечников. При высоком уровне АКТГ, отсутствии микроаденомы гипофиза, отрицательной дексаметазоновой пробе — поиск опухоли, источника эктопической продукции АКТГ: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, ЭГДС, колоноскопия, УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза; анализ крови на серотонин, хромогранин А, исследование 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче.

2. Исследования для диагностики энтеропанкреатических опухолей [91].

- Инструментальная диагностика:

УЗИ брюшной полости стандартное и с пищеводным датчиком (ЭндоУЗИ);

КТ органов брюшной полости;

эзофагогастроскопия;

колоноскопия;

ангиография поджелудочной железы.

- Лабораторная диагностика:

— при подозрении на инсулиному — 72-часовая проба с голоданием с определением каждые 3 ч глюкозы в крови; иммунореактивного инсулина, С-пептида, кортизола исходно и при снижении глюкозы менее 2 ммоль/л или клинической гипогликемии;

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

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

3. Исследования для диагностики опухолей надпочечников [90—92].

- МСКТ забрюшинного пространства.

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

4. При наличии минимум двух основных МЭН1-ассоциированных образований, или при наличии родственника первой линии родства с генетически подтвержденным синдромом МЭН1, показано проведение молекулярно-генетического исследования

с целью исключения мутаций в гене *MEN1* [90—92].

8.4. Проведение хирургического лечения рекомендовано при наличии манифестных форм ПГПТ в рамках МЭН1 (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 [93, 94].

В связи с тем, что при МЭН1 все ОЩЖ подвержены риску туморогенеза, удаление всех гиперактивных ОЩЖ является методом выбора. Однако вопрос об объеме оперативного вмешательства (проведение субтотальной ПТЭ с удалением 3,5 ОЩЖ или тотальной ПТЭ), а также о времени проведения оперативного вмешательства (в ранние сроки после постановки диагноза или отсроченно), остается дискуссионным. Субтотальная ПТЭ ассоциирована с риском развития рецидива ПГПТ у 40—60% в сроки 10—12 лет после операции [95—98]. Также рецидив возможен в 50% случаев при тотальной ПТЭ с аутоотрансплантацией фрагмента ОЩЖ в предплечье, при этом удаление аутоотрансплантата не всегда приводит к ремиссии [97]. Тотальная ПТЭ без аутоотрансплантации не рекомендуется в связи со сложностью последующей компенсации перманентного гипопаратиреоза. Связи с вероятностью наличия эктопированной ткани ОЩЖ в тимусе, при проведении хирургического лечения показана трансцервикальная тимэктомия [91].

8.5. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- 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 МЭН2А у родственников первой линии родства.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А) — редкое аутосомно-доминантное заболевание. Обусловлен мутацией в гене *RET*, расположенном у центромеры 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 [99]. В случае синдрома МЭН 2 приоритетным является хирургическое лечение медуллярного рака щитовидной железы.

8.6. Лечение ПГПТ в рамках МЭН2А может включать удаление визуально увеличенной(ых) ОЩЖ, субтотальную ПТЭ, тотальную ПТЭ с ауто-трансплантацией (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С).

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 [90].

8.7. Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- рак ОЩЖ;
- наличие поликистоза почек, опухолей почек;
- наличие опухолей матки;
- наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
- наличие родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЖТ.

Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти — редкое аутосомно-доминантное заболевание. Причина — мутация гена *CDC73* (другое название *HRPT2*), кодирующего 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 [100, 101].

8.8. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках синдрома НРТ-ЖТ может включать как паратиреоидэктомию, так и субтотальную ПТЭ или тотальную ПТЭ с ауто-трансплантацией (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С).

Оптимальная тактика лечения ПГПТ в рамках НРТ-ЖТ не разработана. Возможна ПТЭ при добро-

качественном поражении одной ОЩЖ, при поражении нескольких ОЩЖ — субтотальная или тотальная ПТЭ с ауто-трансплантацией. 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 [102].

8.9. Другие редкие наследственные синдромы, в рамках которых может возникнуть ПГПТ, могут быть заподозрены при наличии нижеперечисленных признаков, характерных для каждого синдрома (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С).

• При наличии клинических признаков синдрома МЭН1, и в отсутствие мутации в гене *MEN1* можно заподозрить синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4) — «МЭН1-подобное» состояние, фенокопия МЭН 1. Обусловлен мутацией в гене *CDKN1B*. Наиболее частые компоненты синдрома — ПГПТ и аденомы гипофиза. Другие проявления: карциномы 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 [103].

• При наличии сочетания асимптомно протекающего ПГПТ и относительной гипокальциурии (соотношение кальция/креатинина в моче менее 0,01) можно заподозрить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание с доброкачественным течением. Причина — инактивирующая мутация гена кальцийчувствительного рецептора *CASR*. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, но могут встречаться хондрокальциноз, кальцификация сосудов, панкреатит, конкременты в желчном пузыре. Рекомендовано динамическое наблюдение за такими пациентами, поскольку ПТЭ не способна скорректировать изменение порога кальцийзависимой секреции ПТГ. При развитии симптомов ПГПТ возможно проведение субтотальной ПТЭ, хотя при этом сохраняется высокая вероятность сохранения гиперкальциемии [104].

• При наличии в семье нескольких членов с ПГПТ и отсутствием других эндокринных и неэндокринных опухолей можно заподозрить семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism — FIHP) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся одиночным или множественным поражением ОЩЖ в отсутствие дру-

гих эндокринных и неэндокринных опухолей. В настоящее время описано более 100 семей с FHP, но генетическая основа в большинстве случаев остается неизвестной. В 20–23% случаев заболевание обусловлено герминативной мутацией *MEN1*, в 14–18% — *CASR*, реже — *CDC73*, крайне редко — *CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*. ПГПТ в рамках FHP может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и НЛ, или же протекать асимптомно. Лечение — хирургическое. При поражении одной ОЩЖ проводится ПТЭ, при множественном поражении — субтотальная ПТЭ. При наличии мутаций *MEN1* и *CDC73* — лечение как при МЭН 1 и НРТ-ЖТ [92, 105].

9. Рак околощитовидных желез

9.1. Врач должен заподозрить наличие злокачественного образования ОЩЖ у пациентов с ПГПТ, имеющих одно или несколько из следующих признаков (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С):

- 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.

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 [106]. Предоперационная верификация РОЩЖ, представляет серьезную проблему для врачей различных специальностей [107].

Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии: мышечная слабость, боли в костях, тошнота и рвота, диспепсические явления, потеря массы тела, анорексия, полиурия и полидипсия, депрессия или психозы [13, 108].

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 (табл. 11). Более того, в 10% случаев РОЩЖ развивается гиперкальциемический криз (уровень кальция достигает 3–4 ммоль/л, уровень ПТГ в среднем превышает 3 нормы) [108].

Принято считать, что для РОЩЖ характерны 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 огра-

ничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани, т.е. «масс-эффектом» [109]. «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 [110, 111].

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 С).

УЗИ позволяет охарактеризовать размер и расположение образования. Зарубежными авторами предполагается, что размер опухоли более 3 см более характерен для РОЩЖ, чем для аденомы [113]. По отечественным данным [13], риск малигнизации возрастает в 3 раза при образованиях от 6 см³. Такие ультразвуковые характеристики, как гипоехогенность, неравномерность контуров, дольчатое строение образования и кальцификация, более характерны для РОЩЖ, чем для аденомы [114]. В то же время отсутствие признаков внутриопухолевой васкуляризации, толстой капсулы во многом позволяет исключить злокачественное новообразование [115, 116].

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

Примечание. Наиболее перспективным визуализирующим методом исследования РОЩЖ представляется ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой, которая признана 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 [113]. 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 РОЩЖ противопоказано ввиду риска распространения опухолевого процесса на соседние структуры во время проведения процедуры (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

ТАБ образования ОЩЖ следует избегать, во-первых, по причине низкой информативности в качестве дифференциальной диагностики между доброкаче-

ственным и злокачественным образованием, во-вторых, имеется высокий риск распространения опухолевых клеток по ходу биопсийного тракта [116, 117].

9.4. При РОЩЖ рекомендуется расширенный объем хирургического вмешательства — удаление опухоли «единым блоком» (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

Изолированная паратиреоидэктомия и субтотальная резекция не желательны в связи с высоким риском рецидива заболевания. По результатам крупных исследований [108, 118], частота рецидивов у пациентов после удаления «единым блоком» составила 33% по сравнению с 50% после изолированной паратиреоидэктомии.

Рекомендуемый объем оперативного лечения РОЩЖ — удаление опухоли «единым блоком», т.е. помимо ОЩЖ, необходимо удалять прилежащую долю щитовидной железы, перешеек, клетчатку и лимфатические узлы на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы [119].

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 [119].

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие на этапе рутинного морфологического исследования с окраской гематоксилином и эозином провести дифференциальную диагностику между карциномой и аденомой ОЩЖ. В 1973 г. А. Schantz и В. Castleman [120] предложили морфологические критерии для диагностики рака ОЩЖ, которые стали считаться «классическими». К ним относятся: ядерный полиморфизм, трабекулярное строение, толстая фиброзная капсула, «волокнистые полосы», капсульная и сосудистая инвазия. В более поздних исследованиях отмечалось, что среди 27 пациентов с РОЩЖ «волокнистые полосы», митоз и сосудистая инвазия наблюдались лишь у 37% пациентов, капсульная инвазия — у 26%, а трабекулярная или лимфатическая инвазия лишь — у 11% [121]. Таким образом, «классические» критерии не всегда встречаются при РОЩЖ, но их наличие указывает на высокую вероятность этого заболевания.

Ввиду отсутствия специфических клинических, лабораторных и гистологических критериев диагностики, окончательный диагноз карциномы ОЩЖ основывается на наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов [122].

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

В настоящее время ключевая роль в развитии РОЩЖ отводится мутации в гене *HRPT2/CDC73*,

который кодирует белок-онкосупрессор — парафибромин, его инактивация может способствовать развитию РОЩЖ. Используя моноклональное антитело к антипарафибромину, М. Тап и соавт. [123] обнаружили, что потеря иммунореактивности парафибромина имеет чувствительность 96% и специфичность 99% для РОЩЖ.

Отсутствие окрашивания ткани ОЩЖ на парафибромин — мощный инструмент диагностики РОЩЖ.

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 ОЩЖ характерны медленный рост опухоли и поздние метастазы в легкие, шейные лимфоузлы, печень и кости. Реже встречаются метастазы в плевру, поджелудочную железу и перикард [108]. Наиболее частыми местами инвазии являются жировая ткань и мышцы, пищевод, щитовидная железа и трахея.

В случае доказанного метастаза ОЩЖ рекомендуется его хирургическое удаление, когда это возможно. Резекция отдаленных метастазов увеличивает выживаемость пациентов, в результате достижения нормокальциемии (основная причина смерти пациентов с РОЩЖ — гиперкальциемия) [124].

9.6. При невозможности проведения хирургического лечения РОЩЖ или при его неэффективности, а также невозможности оперативного удаления метастазов РОЩЖ проведение химиотерапии и лучевой терапии не рекомендуется в виду отсутствия доказательной базы (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

РОЩЖ — опухоль, не чувствительная ни к химиотерапии, ни к радиотерапии. У большинства пациентов с РОЩЖ лучевая терапия не приводит к замедлению роста опухоли или снижению ее гормональной активности [119, 125]. 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 [126].

9.7. 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 каль-

ция в сыворотке крови консервативными способами (основная причина смерти пациента с РОЩЖ — гиперкальциемия).

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

Далее необходимо выбрать медикаментозный препарат для устранения гиперкальциемии. Существует две 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 ОЩЖ относится цинакальцет (мимпара), который подтвердил свою эффективность в многоцентровом исследовании в снижении кальция в сыворотке крови у больных с метастатическим раком ОЩЖ [78, 80].

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 действие этих препаратов непродолжительно (в лучшем случае — несколько месяцев).

Деносумаб — эффективный препарат при тяжелой гиперкальциемии [86, 127]. 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 действуют лишь временно [128].

Более подробная информация изложена в разделе 6 и в табл. 9.

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 [129].

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

Диагностика ПГПТ во время беременности

Гиперкальциемия относится к одним из основных биохимических маркеров ПГПТ. При беремен-

ности в результате активного транспорта кальция от матери к плоду и повышения его экскреции с мочой, гипоальбуминемии уровень общего кальция может снижаться, что значимо затрудняет своевременную постановку диагноза. Таким образом, первичная диагностика ПГПТ при беременности должна основываться на оценке кальциемии с определением ионизированной формы, являющейся наиболее информативным показателем [130].

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 [131].

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 [129], примерно в 23% случаев ПГПТ при беременности может протекать асимптомно. 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 наблюдаются у 25% беременных женщин с манифестной формой ПГПТ [129, 131, 132].

Гиперкальциемический криз — наиболее опасное осложнение первичного гиперпаратиреоза, кото-

рый 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 [133].

Осложнения со стороны плода отмечаются в 80% случаев ПГПТ у беременных, не получивших своевременное патогенетическое лечение [134]. Наиболее частым и серьезным осложнением материнского гиперкальциемии является гипокальциемия новорожденных, проявляющаяся как тетанией, так и мертворождением [135]. М. Shangold и соавт. [136] проанализировали 63 случая ПГПТ, возникшего во время беременности. Перинатальные осложнения отмечались в 46% наблюдений, неонатальные осложнения — в 45%. Тетания являлась основной причиной смертности. Перинатальная смертность зафиксирована в 25% случаев. К другим фетальным осложнениям относятся преждевременные роды (13%), внутриутробная задержка плода, неонатальная тетания (25%), мертворождение и редко стойкий гипопаратиреоз.

Лечение ПГПТ во время беременности

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение является единственным эффективным методом при повышении уровня кальция более 2,75 ммоль/л. Паратиреоидэктомия эффективно устраняет стойкую гиперкальциемию матери и, как следствие, уменьшает риски развития осложнений у плода. Консервативная терапия ПГПТ во время беременности может приводить к увеличению частоты неонатальных осложнений (53%) по сравнению с хирургическим удалением аденомы ОЩЖ (только 12,5%) [129].

Хирургическое лечение оптимально проводить во II триместре беременности, когда завершен органогенез, и риск преждевременных родов по сравнению с III триместром значимо ниже. Тем не менее при выявлении ПГПТ в III триместре беременности вопрос о целесообразности хирургического лечения остается спорным и должен решаться в индивидуальном порядке [136]. В случае, если операция может быть отсрочена (умеренно выраженная гиперкальциемия), хирургическое удаление образования ОЩЖ должно быть выполнено как можно раньше после родоразрешения с целью предупреждения гиперкальциемического криза. В ряде случаев требуется одновременное выполнение кесарева сечения и паратиреоидэктомии, что снижает риски как для плода, так и для матери. Эффективность паратиреоидэктомии в профильном учреждении достигает 95%, при этом риск послеоперационных осложне-

ний составляет всего 1—3% (парез возвратного нерва, гипокальциемия). Интраоперационное определение паратгормона (ПТГ) необходимо для оценки радикальности операции.

Консервативное ведение. В случае мягких форм ПГПТ с умеренным повышением уровня кальция допускается консервативное ведение пациенток с применением интенсивной регидратации и ограничением потребления кальция и при необходимости добавлением петлевых диуретиков для форсированного диуреза. При недостаточности витамина D рекомендуется назначение нативных препаратов витамина D, так как это препятствует дальнейшему 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 [129].

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 ограничивают 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 [137] представлены единичные случаи использования бисфосфонатов при беременности, не сопровождавшиеся развитием тератогенных эффектов, тем не менее их назначение не рекомендуется.

- **Кальцимитетики** относятся к классу препаратов категории С. На сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о влиянии препарата на обмен кальция плода. Кальцийчувствительные 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 кальцимитетиков на активность околощитовидных желез плода, находящихся

в супрессивном состоянии на фоне первичного гиперпаратиреоза у матери, не представляется значимым [138]. 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 риском развития осложнений матери, ребенка, а также высокой смертностью. Ранняя диагностика и выбор оптимальной тактики являются приоритетными в данной группе пациентов. Хирургическое лечение является единственным эффективным и предпочтительным методом лечения в случае тяжелых форм заболевания. Однако в случае мягких форм первичного гиперпаратиреоза допускается консервативное ведение под тщательным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

11. Модели пациента

Модель 1

• Нозологическая единица: первичный гиперпаратиреоз, мягкая асимптомная форма; первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемический вариант; первичный гиперпаратиреоз, костная форма; первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма; первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма; гиперпаратиреоз неуточненный, множественные эндокринные неоплазии.

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

- Категория возрастная: взрослые.
- Пол: любой.
- Фаза: любая.
- Стадия, степень тяжести: все стадии.
- Осложнение: вне зависимости от осложнений.
- Вид медицинской помощи: специализированная.
- Условие оказания: стационар, дневной стационар.
- Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Модель 2

• Нозологическая единица: первичный гиперпаратиреоз, мягкая асимптомная форма; первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемический вариант; первичный гиперпаратиреоз, костная форма; первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма; первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма; гиперпаратиреоз неуточненный, множественные эндокринные неоплазии.

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

- Категория возрастная: взрослые.
- Пол: любой.
- Фаза: любая.
- Стадия, степень тяжести: все стадии.
- Осложнение: вне зависимости от осложнений.
- Вид медицинской помощи: специализированная.
- Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая.
- Форма оказания медицинской помощи: плановая.

12. Критерии оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с первичным гиперпаратиреозом

Событийные критерии оценки качества:

- исследование уровня паратиреоидного гормона в крови;
- исследование уровня 25(ОН)-витамина D в крови при нормокальциемическом повышении паратгормона;
- исследование уровня кальция крови;
- исследование уровня кальция в суточной моче (при отсутствии значимого снижения СКФ менее 60 мл/мин);
- исследование уровня фосфора крови;
- исследование уровня креатинина крови;
- исследование уровня щелочной фосфатазы крови;
- рентгенологическое исследование поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции (или КТ/МРТ позвоночника) для исключения компрессионных изменений позвонков при потере роста на 4 см с молодости/потере роста на 2 см за последний год/при наличии или усилении болевого синдрома в позвоночнике;
- рентгеноденситометрия (DXA) или есть обоснование причины, по которой не было проведено исследование (например, противопоказания, проведение исследования менее 6 мес давности);
- УЗИ-исследование околощитовидных желез или есть обоснование причины, по которой оно не было проведено (проведение исследования менее 3 мес назад с удовлетворяющими результатами);
- консультация хирурга при наличии показаний к хирургическому лечению при первичном гиперпаратиреозе;
- назначение медикаментозной терапии (инфузионная терапия/антирезорбтивные средства/кальцимиметики), при гиперкальциемии более 3,5 ммоль/л по общему кальцию.

Результативные критерии оценки качества

- уровень общего кальция крови снизился до менее 3,5 ммоль/л после медикаментозной терапии по поводу его повышения более 3,5 ммоль/л.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocr Metab.* 2009;94(2):335-339. doi: 10.1210/jc.2008-1763
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocr Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413
3. Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Wiley. 2013.
4. Khan AA, Clark OH, editors. *Handbook of parathyroid diseases — a case-based practical guide.* Springer. 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-2164-1
5. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Ч. II. Гиперпаратиреоз. Методические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. — М. 2009. [Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Algorithms for examination and treatment of patients in endocrinology.* Part II. Hyperparathyroidism. Guidelines. Moscow. 2009. (In Russ.)].
6. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):485-493. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
7. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-177. doi: 10.1359/JBMR.050910
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. *Ann Intern Med.* 1997;126(6):433-440.
9. AACE/AAES Task force on primary hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49-54. doi: 10.4158/EP.11.1.49
10. Chiavistelli S, Bilezikian JP. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism? *IBMS Bonekey.* 2013;10. doi: 10.1038/bonekey.2013.48
11. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98(3):1122-1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022
12. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):123-126. doi: 10.3275/8455
13. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. — М. 2011. — С. 253. [Mokrysheva NG. *Primary hyperparathyroidism. The epidemiology, clinical features, modern principles of diagnosis and treatment:* Dissertation. Moscow. 2011;253. (In Russ.)].
14. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58. — № 5. — С. 16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problems of Endocrinology.* 2012;58(5):16-20. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201258516-20
15. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413
16. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580-3594. doi: 10.1210/jc.2014-1415
17. Walsh J, Gittoes N, Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections.* 2016;5(5):G9-G11. doi: 10.1530/ec-16-0055
18. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GE-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st Century. *J Clin Endocr Metab.* 2002;87(12):5353-5361. doi: 10.1210/jc.2002-021370
19. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-Year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-1255. doi: 10.1056/nejm199910213411701
20. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003;27(2):216-222. doi: 10.1007/s00268-002-6541-z
21. Вороненко И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с первичным гиперпаратиреозом и динамика выявленных нарушений при лечении основного заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М. 2009. — С.114. [Voronenko IV. *Status of the cardiovascular system in women with primary hyperparathyroidism and dynamics of violations in the treatment of the underlying disease:* Dissertation. Moscow. 2009;114. (In Russ.)].
22. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: Another indication for parathyroidectomy? *Surgery.* 1999;126(6):1160-1166. doi: 10.1067/msy.2099.101436
23. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2014;26(11):1136-1142. doi: 10.1007/bf03345264
24. Priya G, Jyotsna VP, Gupta N, et al. Clinical and laboratory profile of primary hyperparathyroidism in India. *Postgrad Med J.* 2008;84(987):34-39. doi: 10.1136/pgmj.2007.062653
25. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and “corrected” serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(3):133-141.
26. Skugor M, Gupta M, Navaneethan SD. Evolution of current state of assays for measuring parathyroid hormone. *Biochemia Medica.* 2010;221-228. doi: 10.11613/bm.2010.027
27. Cole DEC, Webb S, Chan P-C. Update on parathyroid hormone: New tests and new challenges for external quality assessment. *Clin Biochem.* 2007;40(9-10):585-590. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.019
28. Souberbielle J-CP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int.* 2010;77(2):93-100. doi: 10.1038/ki.2009.374

29. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(12):1913-1919. doi: 10.1515/cclm-2015-0314
30. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab*. 2005;90(12):6370-6372. doi: 10.1210/jc.2005-0715
31. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67(9):1959-1966.
32. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1072-1080. doi: 10.1210/jc.2013-3978
33. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва. 2015. [Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow. 2015. (In Russ.)]. Available on: <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/D%2019042014.pdf>
34. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, et al. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165-1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009
35. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):13-19. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.020
36. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553
37. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2122-2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772
38. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. *Surg Today*. 2008;38(3):222-226. doi: 10.1007/s00595-007-3612-7
39. Артемова А.М. Сравнительная оценка методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе. Тезисы докладов Международного научного форума «Патология парашитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению». — Санкт-Петербург, 29—30 мая 2010 г. — С. 36-37 [Artemova AM. Sravnitel'naya otsenka metodov topicheskoy diagnostiki pri pervichnom giperparatireoze. Proceedings of the International Scientific Forum «Pathology of the parathyroid glands: current approaches to diagnosis and treatment». SPb. 29-30 May, 2010;36-37. (In Russ.)].
40. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1706-1715. doi: 10.2214/AJR.06.0938
41. 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(2):149-157. doi: 10.1067/msy.2002.119817
42. Корнев А.И., Ветшев П.С. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. Материалы 16-го (XVI) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Саранск. 2007. — С. 121-122. [Kornev AI, Vetshev PS, et al. Odnofotonnaya emissionnaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike i khirurgicheskom lechenii pervichnogo giperparatireoza. Proceedings of the 16th (XVI) Russian Symposium for surgery endocrinology. Saransk. 2007;121-122. (In Russ.)].
43. Паша С.П., Терновой С.К. Радионуклидная диагностика. — Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. — С. 208. [Pasha CP, Ternovoy SK. Radionuclide Diagnostics. Moscow: GEOTAR-Media. 2008;208. (In Russ.)].
44. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008;28(5):1461-1476. doi: 10.1148/rg.285075055
45. Nguyen BD. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *Radiographics*. 1999;19(3):601-614; discussion 615-606. doi: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma10601
46. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*. 1984;200(1):18-23. doi: 10.1097/00000658-198407000-00003
47. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1084-1089. doi: 10.2967/jnumed.107.040428
48. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, et al. 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):411-416. doi: 10.1055/s-2006-944533
49. Stilgren LS, Rettmer E, Eriksen EF, et al. 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):256-265. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.012
50. Khosla S, Melton LJ3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 1999;14(10):1700-1707. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1700
51. Vestergaard P. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321(7261):598-602. doi: 10.1136/bmj.321.7261.598
52. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, et al. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med*. 1993;234(6):585-593. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb01017.x
53. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab*. 2011;96(8):2377-2385. doi: 10.1210/jc.2011-0569
54. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):565-572. doi: 10.1093/ndt/gfq433
55. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(6):597-602. doi: 10.1530/eje.0.1480597
56. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4458-4461. doi: 10.1210/jc.2009-0587
57. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — №1. — С. 13-18. [Dedov II, Rozhinskaya LY, Mokrysheva NG, Vasilyeva TO. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and osteopathy*. 2010;(1):13-18. (In Russ.)].

58. Douthwaite SA, Young JE, Pasternak JD, Yoo J. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):48-53. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.006
59. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2005;140(4):374. doi: 10.1001/archsurg.140.4.374
60. Carty SE, Worsey MJ, Virji MA, et al. Concise parathyroidectomy: The impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery.* 1997;122(6):1107-1116. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90215-4
61. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. *Surgery.* 2002;131(5):502-508. doi: 10.1067/msy.2002.123853
62. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235(5):665-670; discussion 670-662. PMC1422492
63. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):366-372. doi: 10.1210/jc.2008-1761
64. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // Эндокринная хирургия. — 2011. — Т. 5. — № 2. — С. 18-25. [Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis. *Endocrine Surgery.* 2011;5(2):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25
65. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-R53. doi: 10.1530/EJE-12-0528
66. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628
67. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, et al. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):255-258. doi: 10.1007/s00774-005-0680-x
68. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, JÄRHult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 1990;227(5):317-324. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x
69. Weber T, Keller M, Hense I, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007;31(6):1204-1211. doi: 10.1007/s00268-007-9006-6
70. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3001-3005. doi: 10.1210/jc.2006-2802
71. Silverberg SJ, Bilezikian JP. «Incipient» primary hyperparathyroidism: a «forme fruste» of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5348-5352. doi: 10.1210/jc.2003-031014
72. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):113-119. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.113
73. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3319-3325. doi: 10.1210/jc.2003-030908
74. Jumpertz von Schwartzberg R, Elbelt U, Ventz M, et al. Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2015:150082. doi: 10.1530/EDM-15-0082
75. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):135-141. doi: 10.1210/jc.2004-0842
76. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4860-4867. doi: 10.1210/jc.2009-1472
77. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2766-2772. doi: 10.1210/jc.2008-2640
78. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3803-3808. doi: 10.1210/jc.2007-0585
79. Schwarz P, Body JJ, Cap J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(6):727-735. doi: 10.1530/EJE-14-0355
80. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):527-535. doi: 10.1530/EJE-14-0877
81. Basso MMS, Lumachi F, Nascimben F, et al. Treatment of acute hypercalcemia. *Medicinal Chemistry.* 2012;8(4):564-568. doi: 10.2174/157340612801216382
82. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(suppl 1):S3-S9.
83. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003;67(9):1959-1966.
84. Hu MI, Glezerman I, Lebouilleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(18):1417-1420. doi: 10.1093/jnci/djt225
85. Boikos SA, Hammers HJ. Denosumab for the treatment of bisphosphonate-refractory hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):e299. doi: 10.1200/JCO.2012.41.7923
86. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, et al. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):387-390. doi: 10.1210/jc.2013-3031
87. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3845-3851. doi: 10.1210/jcem.83.11.5249
88. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, et al. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2000;47(3):231-237. doi: 10.1507/endocrj.47.231

89. VanderWalde LH. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2006;141(9):885.
doi: 10.1001/archsurg.141.9.885
90. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-5671.
doi: 10.1210/jcem.86.12.8070
91. 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.
doi: 10.1210/jc.2012-1230
92. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Тюльпаков А.Н. Аденомы гипофиза и синдром множественных неоплазий 1 типа. В кн.: Клиническая нейроэндокринология / Под ред. Дедова И.И. — М.: УП Принт. 2011. [Rozhinskaya LY, Rostomyan LG, Tyulpakov AN. Pituitary adenomas and type 1 multiple neoplasia syndrome. In: *Clinical neuroendocrinology*. Ed by Dedov I.I. Moscow: UP Print. 2011. (In Russ.)].
93. Lambert LA. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg.* 2005;140(4):374.
doi: 10.1001/archsurg.140.4.374
94. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger–Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2008;247(3):501-510.
doi: 10.1097/SLA.0b013e31815efda5
95. Schreinemakers JMJ, Pieterman CRC, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg.* 2011;35(9):1993-2005.
doi: 10.1007/s00268-011-1068-9
96. Waldmann J, López CL, Langer P, et al. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010;97(10):1528-1534.
doi: 10.1002/bjs.7154
97. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, et al. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg.* 2007;246(6):1075-1082.
doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f4467
98. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, et al. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2009;56(7):827-841.
doi: 10.1507/endocrj.K09E-204
99. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612.
doi: 10.1089/thy.2008.0403
100. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism—jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002;32(4):676-680.
doi: 10.1038/ng1048
101. Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. Parafibromin — functional insights. *J Intern Med.* 2009;266(1):84-98.
doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02107.x
102. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism— a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):867-886.
doi: 10.1007/s00423-015-1342-7
103. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res.* 2013;41:63-78.
doi: 10.1159/000345670
104. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2042-2047.
doi: 10.1210/jcem.85.5.6477
105. Warner J, Epstein M, Sweet A, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet.* 2004;41(3):155-160.
doi:10.1136/jmg.2003.016725
106. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol.* 1997;13(2):134-141.
doi: 10.1002/(SICI)1098-2388(199703/04)13:2<134::AID-SSU9>3.0.CO;2-A
107. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):580-590.
doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.013
108. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):136-142.
doi: 10.1002/jso.20182
109. Nakamura Y, Kataoka H, Sakoda T, et al. Nonfunctional parathyroid carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(5):500-503.
doi: 10.1007/s10147-010-0062-9
110. Lee JE. Predicting the presence of parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(7):513-514.
doi: 10.1245/ASO.2005.03.904
111. Rao SR, Shaha AR, Singh B, et al. Management of cancer of the parathyroid. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(4):448-452.
doi: 10.1080/00016480260000184
112. Pasieka JL, Khalil M. *Parathyroid Carcinoma*. Springer Berlin Heidelberg. 2012:537-554.
doi: 10.1007/978-3-642-23459-0_38
113. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, et al. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol.* 2009;70(3):382-392.
doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.051
114. Tamler R, Lewis MS, LiVolsi VA, Genden EM. Parathyroid carcinoma: ultrasonographic and histologic features. *Thyroid.* 2005;15(7):744-745.
doi: 10.1089/thy.2005.15.744
115. Sidhu PS, Talat N, Patel P, et al. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1865-1873.
doi: 10.1007/s00330-011-2141-3
116. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(6):1221-1238.
doi: 10.1016/j.hoc.2012.08.009
117. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. *Int J Surg.* 2011;9(1):13-19.
doi: 10.1016/j.ijssu.2010.09.003
118. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer.* 2007;109(9):1736-1741.
doi: 10.1002/cncr.22599
119. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):498-507.
doi: 10.1016/j.clon.2010.04.007
120. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31(3):600-605.
121. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulou-Sellin R. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer.* 2004;100(5):900-905.
doi: 10.1002/cncr.20089
122. Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, 3rd edn. Berlin—Heidelberg: Springer. 2007;311-327.
123. Tan MH, Morrison C, Wang P, et al. Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6629-6637.
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0493

124. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12(2):93-97.
125. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-726. doi: 10.1002/hed.20049
126. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer.* 2003;98(11):2378-2384. doi: 10.1002/cncr.11819
127. Karuppiiah D, Thanabalasingham G, Shine B, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):K1-5. doi: 10.1530/EJE-14-0166
128. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-493. doi: 10.1210/jcem.86.2.7207
129. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(6):365-376. doi: 10.1097/01.OGX.0000017377.65823.CA
130. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):104-109. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03495.x
131. Diaz-Soto G, Linglart A, Senat MV, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Endocrine.* 2013;44(3):591-597. doi: 10.1007/s12020-013-9980-4
132. Hong MK, Hsieh CT, Chen BH, et al. Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis during the third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(3):214-218.
133. Malekar-Raikar S, Sinnott BP. Primary hyperparathyroidism in pregnancy — a rare cause of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep Endocrinol.* 2011;2011:520516. doi: 10.1155/2011/520516
134. Ip P. Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(3):227-229. doi: 10.1007/s00404-002-0316-5
135. Shangold MM, Dor N, Welt SI, et al. Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(4):217-228.
136. Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(10):672-682.
137. Levy S, Favez I, Taguchi N, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* 2009;44(3):428-430. doi: 10.1016/j.bone.2008.11.001
138. Horjus C, Groot I, Telting D, et al. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(8). doi: 10.1515/jpem.2009.22.8.741