

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — «новая эра» в диагностике старого заболевания

© И.А. Баранова, Т.А. Зыкова

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в течение прошлого столетия перешел из разряда редких тяжелых заболеваний в распространенную эндокринную патологию с преобладанием мягких форм течения. Благодаря широкому распространению скрининга на остеопороз, в последние 10—20 лет в мире началась «новая эра» диагностики ПГПТ, когда специалисты стали обнаруживать пациентов на стадии изолированного повышения уровня паратгормона со стойко нормальным уровнем кальция в крови и отсутствием вторичных причин гиперпаратиреоза. Этот феномен был назван нормокальциемическим первичным гиперпаратиреозом (нПГПТ); его распространенность варьирует от 0,4 до 16,7%. Столь широкий разброс данных связан с отсутствием единых диагностических критериев. Клиническая картина и естественное течение заболевания мало изучены, и до сих пор непонятно, является ли нПГПТ отдельной нозологической единицей или представляет собой раннюю стадию гиперкальциемического ПГПТ. Ряд исследований показал, что осложнения нПГПТ (остеопороз и мочекаменная болезнь) сходны с таковыми манифестной формы ПГПТ, несмотря на сохранение нормокальциемии. Однако пациенты чаще всего наблюдались в специализированных центрах по поводу снижения костной массы или нефролитиаза, поэтому частота осложнений у них может быть несколько завышена. Также имеются противоречивые данные о повышении при этой патологии риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Нормокальциемический ПГПТ как новая клиническая нозология был впервые официально признан на III Международном консенсусе по лечению асимптомного ПГПТ в 2008 г., но в настоящий момент не существует общих рекомендаций по его лечению. Некоторые исследования показали эффективность медикаментозной терапии, а также улучшение показателей минеральной плотности костной ткани у таких пациентов после паратиреоидэктомии. По мнению экспертов IV Международного консенсуса 2014 г., нПГПТ остается одной из ключевых тем для дальнейших исследований.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз, кальций крови, витамин D, остеопороз.

Normocalcemic primary hyperparathyroidism — «new era» in diagnosis of an old disease

© Irina A. Baranova, Tatyana A. Zyкова

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

During the last century, primary hyperparathyroidism (PHPT) passed from the category of rare severe diseases to a common endocrine disorder with a prevalence of mild forms. Over the last 10—20 years, widespread screening for osteoporosis has led to the «new era» in diagnosis of PHPT when patients are diagnosed at the stage of an isolated elevated parathyroid hormone with stable normal serum calcium levels and the absence of secondary causes of hyperparathyroidism. This phenomenon was called normocalcemic primary hyperparathyroidism (nPHPT); according to the literature data, its prevalence varies from 0.4 to 16.7% due to the lack of unified diagnostic criteria. The clinical picture and natural history of the disease are poorly explored, and it is still unclear if nPHPT is a separate disease entity or if it is an early stage of hypercalcemic PHPT. A number of studies have shown that complications of nPHPT (osteoporosis and urolithiasis) are similar to those of the symptomatic form of PHPT despite stable normocalcemia. However, these patients were often referred to specialized metabolic centers due to a decrease in the bone mass or nephrolithiasis, therefore the rate of complications in them may be overestimated. There are also controversial data on an increased risk of cardiovascular diseases due to metabolic disorders in this pathology.

As a new clinical nosology, normocalcemic PHPT was first officially recognized at the Third International Workshop on Management of Asymptomatic PHPT in 2008, but there have been yet no common recommendations for its treatment. Some studies have shown a response to medical therapy and improved indicators of bone mineral density after parathyroidectomy in these patients. According to the experts of the Fourth International Workshop in 2014, nPHPT remains one of the key topics for further research.

Keywords: primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparathyroidism, serum, calcium, vitamin D, osteoporosis.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьей по распространенности эндокринной патологией (после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы) [1—3]. В первых описаниях ПГПТ он всегда характеризовался гиперкальциемией и осложнениями в виде почечных камней и фиброзной остеодистрофии. С внедрением в практику автоматического определения уровня кальция в сыворотке (около 40 лет назад) клинический фенотип ПГПТ сменился заболеванием с умеренным повышением уровня кальция в крови и отсутствием клас-

сических признаков. «Мы сейчас, возможно, входим в третью эру истории этого заболевания, в которой пациенты выявляются с нормальными концентрациями общего и ионизированного кальция крови в сочетании с постоянно повышенным уровнем паратгормона», — пишут J. Bilezikian и соавт. [4].

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (нПГПТ) — клинический феномен, при котором наблюдается повышение уровня паратгормона (ПТГ) при нормальных значениях кальция в сыворотке и отсутствии причин вторичного гиперпа-

ратиреоза, таких как недостаточность витамина D, заболелания почек, мальабсорбция и др. Первый случай нПГПТ описал Н. Mather [5] в 1953 г. У 33-летней женщины имелись жалобы на слабость, боли в костях и мышцах, поли- и никтурию. Уровень калция в сыворотке при четырехкратном определении был нормальным, а диагноз гиперпаратиреоза был поставлен на основании низкой концентрации фосфора в сыворотке, распространенного остеопороза (по данным рентгенографии) и кистозно-фиброзного остеоита (по данным биопсии кости). У пациентки была обнаружена аденома паращитовидной железы (ПЩЖ), после удаления которой все симптомы регрессировали.

Нормокальциемический ПГПТ был впервые официально признан новой клинической нозологией в 2008 г. на III Международном конгрессе, посвященном обсуждению лечения асимптомного ПГПТ, однако в настоящее время эпидемиология, клиническая картина и естественное течение нПГПТ остаются недостаточно изученными. Неизвестно, является ли изолированно повышенный уровень ПТГ самостоятельным патологическим состоянием, ранним маркером развивающегося ПГПТ или частью естественного процесса старения [6]. Показано, что содержание ПТГ на уровне третьего терциля ($\geq 4,5$ пмоль/л) при наблюдении в течение 15 лет у женщин в постменопаузе отражает повышенный риск переломов [7]. Эти данные свидетельствуют о необходимости углубленного изучения данной проблемы для последующей выработки общемировых клинических рекомендаций по тактике лечения пациентов с нПГПТ.

Диагностические критерии

Диагноз нПГПТ должен базироваться на нормальных значениях общего и ионизированного калция в сыворотке (при повторных определениях) в сочетании с повышенным уровнем ПТГ. У 4–10% пациентов с нормальным уровнем общего калция может быть выявлен повышенный уровень ионизированного калция, что не соответствует критериям диагностики нПГПТ. Таким образом, определение ионизированного калция помогает избежать ошибок диагностики, однако не все медицинские учреждения в настоящее время располагают технической возможностью определения этого параметра. В таких случаях следует рассчитывать уровень калция, скорректированный на концентрацию альбумина. Четкие указания на необходимую частоту определений уровня калция в сыворотке отсутствуют, но согласно рекомендации экспертов IV Международного консенсуса 2014 г., повышенный уровень ПТГ должен выявляться по меньшей мере 2 раза в течение 3–6 мес [8]. Важным аспектом также является исключение возможных причин вторичного гиперпаратиреоза, таких как:

1) *недостаточность витамина D*: его уровень должен быть не менее 20 нг/мл, однако некоторые эксперты настаивают на более высоком показателе — ≥ 30 нг/мл. У пациентов с подозрением на нПГПТ при повышении уровня витамина D до 30 нг/мл может развиваться гиперкальциемия, а в отдельных случаях — нормализация содержания ПТГ [9];

2) *хроническая болезнь почек* [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин]. Популяционные исследования показали, что уровень ПТГ начинает повышаться при СКФ ≤ 60 мл/мин;

3) *препараты, повышающие уровень ПТГ*: тиазиды, бисфосфонаты, деносумаб, препараты лития. Тиазидные диуретики повышают ПТГ, несмотря на усиление реабсорбции калция в почках [10]. Препараты лития снижают чувствительность ПЩЖ к калцию крови, а также могут уменьшать экскрецию калция с мочой, что в конечном счете приводит к гиперплазии ПЩЖ [11]. Для корректной диагностики нПГПТ рекомендуется по возможности отменять тиазиды и препараты лития. При применении бисфосфонатов или деносумаба у здоровых людей может наблюдаться компенсаторное временное повышение уровня ПТГ вследствие ингибирования костной резорбции [12, 13]. При терапии алендронатом и деносумабом уровни ПТГ могут возрастать в первые 1–3 мес, но затем обычно нормализуются [12–14].

4) *гиперкальциурия*. Ранее считалось, что идиопатическая гиперкальциурия способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза [15]. Однако более поздние исследования показали, что у многих пациентов с идиопатической гиперкальциурией, несмотря на хроническую потерю калция через почки, вторичный гиперпаратиреоз отсутствует [9, 16];

5) *заболевания желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией*. Как правило, синдром мальабсорбции клинически очевиден. Однако глютенная энтеропатия, например, может не сопровождаться явными симптомами заболевания желудочно-кишечного тракта. Ключом к диагнозу в этом случае могут быть низко нормальный уровень калция в сыворотке наряду с дефицитом витамина D и низкой экскрецией калция с мочой [17].

Эпидемиология

Данные о распространенности нПГПТ противоречивы в связи с различными методами исключения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). По данным разных авторов, частота нПГПТ варьирует от 0,4 до 16,7% (табл. 1).

В популяционном исследовании CaMos (Canadian Multicenter Osteoporosis Study) в 1995 г. была выявлена достаточно высокая распространенность нПГПТ — 16,7%. Нормальным считали уровень 25(OH)D ≥ 20 нг/мл; при уровне 25(OH)D ≥ 30 нг/мл

Таблица 1. Исследования по распространенности нПГПТ

Публикация	Популяция	Частота нПГПТ	Критерии диагностики нПГПТ
G. Kontogeorgos и соавт. [6]	608 случайно отобранных мужчин и женщин, возраст 25–64 года (часть исследования ВОЗ МОНИКА) (Швеция)	2% (1995) 11% (2008)	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (одиночное измерение); исключение 25(ОН)D <20 нг/мл
E. Lundgren и соавт. [19]	5202 женщин 55–75 лет, прошедших популяционный маммографический скрининг (Швеция)	0,58%	↑ ПТГ и N общий и иониз. Са сыворотки (несколько измерений), N Са мочи; исключение уровня креатинина >160 мкмоль/л, приема препаратов лития, мальабсорбции в анамнезе
C. Berger и соавт. [18]	9423 случайно отобранных мужчин и женщин старше 25 лет (62,1±13,4 года) (CaMos, Канада)	16,7% (1995) 3,3% (2005)	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки; исключение 25(ОН)D <20 нг/мл, СКФ <60 мл/мин
N. Cusano и соавт. [21]	2364 мужчин, 65 лет и старше, случайно отобранных для оценки костного статуса (Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOs), США)	0,4%	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D ≤20 нг/мл, СКФ <60 мл/мин, приема тиазидных диуретиков
N. Cusano и соавт. [21]	3450 мужчин и женщин, 18–65 лет, случайно отобранных для исследования сердечно-сосудистых заболеваний (Dallas Heart Study (DHS), США)	3,1% (2000) 0,6% (2008)	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D ≤20 нг/мл, СКФ <60 мл/мин, приема тиазидных диуретиков, препаратов лития
E. Vignali и соавт. [20]	685 мужчин и женщин от 18 до 89 лет (33,5% всего населения деревни Pescopagano, Италия)	0,44%	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, СКФ <60 мл/мин, приема тиазидных диуретиков, явных желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний костей в анамнезе
T. Marques и соавт. [23]	156 женщин, направленных для скрининга на остеопороз (Бразилия)	8,9%	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, СКФ <40 мл/мин, синдрома мальабсорбции, заболеваний костей и печени в анамнезе, приема бисфосфонатов, диуретиков, анти-конвульсантов, препаратов лития
N. Majid и соавт. [22]	534 пациента (65% женщин, средний возраст 44,5±17 года), направленных для биохимического исследования костного обмена (Пакистан)	8,5%	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <20 нг/мл, патологии почек с ↑ креатинином

Примечание. Са — кальций; скор. альбум. — скорректированный на уровень альбумина; ПТГ — паратгормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

частота нПГПТ снижалась до 6,7% [18]. В шведском исследовании, являющемся частью исследования WHO MONICA, в 1995 г. нПГПТ был диагностирован в 2,0% случаев, а при повторном обследовании через 13 лет его частота составила 11% [6]. По данным Lundgren и соавт. из 5202 женщин, прошедших популяционный маммографический скрининг, выявлено 109 случаев ПГПТ [19]. У 66% из этих женщин наблюдалась нормокальциемия, однако только у 30 (0,58%) из них при последовательных анализах был выявлен постоянно нормальный уровень кальция в сыворотке крови; у всех этих пациенток, кроме 2, наблюдался нормальный уровень ионизированного кальция [19]. Сходная распространенность нПГПТ (0,44%) установлена в популяционном исследовании в Италии [20]. Верхний уровень ПТГ в данном исследовании был принят за 99 перцентиль (+3 SD), что, по мнению авторов, исключало диагноз нПГПТ у здоровых лиц. При установлении верхней границы ПТГ на уровне 97,5 перцентиль частота заболевания увеличилась до 0,73% [20]. N. Cusano и соавт. [21] провели оценку распространенности заболевания по двум выборкам из двух крупных исследований. В первую вошли 2364 амбулаторных пациента из исследования MrOs, пациенты от-

бирались независимо от костного статуса. Распространенность составила 0,4%, что сравнимо с данными других авторов [19, 20]. Вторая выборка включала 3450 пациентов из исследования DHS (Dallas Heart Study), частота нПГПТ оказалась более высокой и составила 3,1% [21]. N. Majid и соавт. [22] выявили 8,5% случаев нормокальциемической формы ПГПТ среди 534 амбулаторных пациентов в Пакистане. Сходную величину (8,9%) получили T. Marques и соавт. [23] в Бразилии при диагностике этого заболевания у женщин, направленных для скрининга остеопороза

В России данных о заболеваемости нПГПТ катастрофически мало, в литературе описано лишь несколько клинических случаев. Первая попытка оценить распространенность гиперпаратиреоза в нашей стране сделана в исследовании Н.Г. Мокрышевой [24]. За период с 1990 по 2009 г. при первичном обследовании 561 пациента со спорадическим ПГПТ было обнаружено 53 (9%) случая заболевания с нормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке.

Патофизиология

Существуют разные гипотезы о патофизиологии нПГПТ. Функция ПЩЖ при нПГПТ, по всей веро-

ятности, нарушена, поскольку наблюдается притупление реакции ПТГ на нагрузку кальцием [8]. Состояние может прогрессировать до гиперкальциемии и, тем самым, являться начальной стадией ПГПТ, как предполагали D. Rao и соавт. [25] еще в 1979 г. Интерес представляет механизм стойкой нормокальциемии при повышенном ПТГ. Концентрация кальция в крови может повышаться, оставаясь в пределах нормального диапазона, так называемая «относительная гиперкальциемия» [26]. Нормокальциемия может персистировать в связи с тем, что гиперсекреция ПТГ при нПГПТ ниже, чем у пациентов с гиперкальциемией [27]. Другая гипотеза исходит из частичной устойчивости костной ткани и почек к ПТГ при данном заболевании. G. Maruani и соавт. [27] обнаружили, что, несмотря на одинаковые уровни ПТГ, нормокальциемические пациенты имели более низкую суточную экскрецию кальция с мочой и реабсорбцию кальция в почках по сравнению с гиперкальциемической группой. Также когорта с нПГПТ отличалась более низкими значениями маркеров метаболизма костной ткани, более низким уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и более низкой экскрецией фосфатов с мочой. Предполагается, что эстрогены защищают кости от резорбирующего эффекта ПТГ [28], а дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе способствует проявлению гиперкальциемии. Однако этому противоречит тот факт, что нормокальциемический вариант ПГПТ чаще всего встречается именно у женщин в постменопаузе [17], в связи с чем патогенетические механизмы нПГПТ требуют дополнительных исследований.

Особенности клинической картины и течения заболевания

Естественное течение нПГПТ плохо изучено. Неизвестно, представляет ли этот вариант раннюю стадию асимптомной или манифестной формы ПГПТ с ожидаемой прогрессией к гиперкальциемии или является отдельной нозологической единицей [29]. Данные об осложнениях нПГПТ и скорости его прогрессии в ПГПТ противоречивы.

Некоторые исследования показали, что нПГПТ на самом деле не является бессимптомной формой, так как у пациентов наблюдался достаточно высокий процент осложнений: остеопороз выявлялся в 30–75%, мочекаменная болезнь в 5–35% случаев [4, 26, 27, 30–32] (табл. 2).

В исследовании K. Tordjman и соавт. [31] у 3 (9,4%) из 32 пациентов с нПГПТ при УЗИ были диагностированы камни в почках. Из 34 пациентов с нПГПТ, выявленных G. Maruani и соавт. [27], 35% были направлены для обследования в связи с нефролитиазом в анамнезе. Исследование L. Amaral и соавт. [32] показало, что частота нефролитиаза была сходной в группах пациентов с мягкой формой ПГПТ и пациентов с нормокальциемическим

ПГПТ (18,9% против 18,2%; $p=0,937$). По данным другого исследования [23], мочекаменная болезнь у пациентов с нПГПТ встречается чаще, чем у лиц без повышения уровня ПТГ (28,6% против 0,7%; $p<0,001$).

У 77% из 26 пациентов с нПГПТ K. Tordjman и соавт. [31] наблюдали снижение костной массы в виде остеопении; у 12 человек имел место остеопороз поясничного отдела позвоночника, у 16 — остеопороз шейки бедра. L. Amaral и соавт. [32] не нашли разницы в частоте переломов в анамнезе у пациентов с нПГПТ и ПГПТ (15,2 и 10,8% соответственно; $p=0,726$). Также не было выявлено достоверных отличий по величине минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в области шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, но МПКТ в дистальной части лучевой кости была более сохранена у пациентов с нормокальциемией. В исследовании F. Sprinasow и соавт. [33] также не было обнаружено существенных различий результатов денситометрии и частоты переломов у двух типов ПГПТ. По мнению авторов, эти данные подтверждают гипотезу о том, что нПГПТ может быть ранним этапом классического ПГПТ.

Некоторые авторы сообщают о высокой скорости прогрессии нПГПТ в ПГПТ. H. Lowe и соавт. [26] показали, что из 37 пациентов с нПГПТ у 41% в течение 3 лет развивались гиперкальциемия, нефролитиаз, гиперкальциурия, переломы и снижение костной массы. В исследовании J. Bilezikian и соавт. [4] среди когорты с нПГПТ в 22% случаев в течение 4 лет развивалась гиперкальциемия. Подтверждением прогрессирования заболевания был также тот факт, что у ряда пациентов были выявлены показания к паратиреоидэктомии.

В исследовании Н.Г. Мокрышевой [24] динамическое наблюдение 77 пациентов с нПГПТ в течение 6–24 мес выявило спонтанное повышение уровня общего кальция у 30% пациентов. В 4% случаев была обнаружена висцеральная, в 51% — костная и 32% — смешанная форма ПГПТ. По мнению автора, это доказывает, что нормокальциемический вариант ПГПТ является начальным этапом гиперкальциемического варианта.

В ряде исследований были получены противоположные результаты, говорящие о низком числе осложнений и медленной прогрессии нПГПТ. По данным H. Majid и соавт. [22], лишь у 3 (8%) человек наблюдалась остеопения и у 1 (2,7%) — мочекаменная болезнь. Из 6 женщин с нПГПТ A. Garcia-Martin и соавт. [34] ни в одном случае за 1 год не развивалась гиперкальциемия или другие признаки прогрессии заболевания. В другом исследовании [21] за 8 лет наблюдения прогрессия в виде гиперкальциемии имела место всего у 1 (1,6%) пациента из 64, а у 80% пациентов либо развился ВГПТ, либо уровень ПТГ нормализовался. По данным исследования ВОЗ [6],

Таблица 2. Исследования, посвященные изучению клинической картины нормокальциемического ПГПТ

Исследование	Выборка	Почечные осложнения	Костные осложнения	Критерии нПГПТ	Наблюдение в динамике
Н. Lowe и соавт. [26]	37	14% — камни почек	57% — остеопороз хотя бы в одной проекции, 46% — переломы в анамнезе	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <20 нг/мл, СКФ <40 мл/мин, заболеваний печени, гиперкальциурии, метаб. заболеваний костей, приема тиазидных диуретиков, препаратов лития	В течение 3 лет у 41% пациентов наблюдалась прогрессия: у 7 (19%) — ГК, 1 (3%) — камни в почках, 1 (3%) — перелом, 2 (5%) — гиперкальциурия, 6 (16%) — снижение МПКТ >10%, в том числе остеопороз. ПТЭ проведена у 3 пациентов, при патологоанатомическом исследовании выявлены солитарная аденома или гиперплазия ПЩЖ
F. Spivacow и соавт. [33]	35	11,4% — нефролитиаз [vs. 49,1% в группе манифестного ПГПТ ($p < 0,0005$)]	60% — остеопения или остеопороз в поясничном отделе позвоночника, 20% — переломы в анамнезе	↑ ПТГ и N общий и иониз. Са сыворотки; исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, заболеваний почек, печени, мальабсорбции, других метаб. заболеваний, гиперкальциурии	В течение 4 лет у 2 пациентов развились признаки классического ПГПТ
K. Tordjman и соавт. [31]	32	9,4% — нефролитиаз	77% — остеопения, 46% — остеопороз	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки; исключение почечной недостаточности, недостаточности витамина D, гиперкальциурии не реагирующей на прием тиазидных диуретиков	В течение 4 лет ни у одного из 20 пациентов не развилась ГК; ПТЭ проведена у 12 человек, при патологоанатомическом исследовании выявлены солитарная аденома или гиперплазия ПЩЖ
G. Maruani и соавт. [27]	34	35% — камни почек, 18% — гиперкальциурия	18% — радиографическая деминерализация костей по (МПКТ не измерялась)	↑ ПТГ и N общий и иониз. Са; исключение 25(ОН)D <6 нг/мл, СКФ <50 мл/мин, метаб. заболеваний костей в анамнезе, приема бисфосфонатов, тиазидных и петлевых диуретиков, кортикостероидов, препаратов лития	ПТЭ проведена у 21 пациента с выявлением солитарной аденомы при патологоанатомическом исследовании
A. Garcia-Martin и соавт. [34]	6	Не выявлено	МПКТ при УЗИ денситометрии была нормальной	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки, (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, СКФ <70 мл/мин.	В течение 1 года ни у одного из пациентов не развилась ГК или другие признаки прогрессирования заболевания
L. Amaral и соавт. [32]	33	18,2% — камни почек	15,2% — переломы в анамнезе	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, СКФ <60 мл/мин, заболеваний костей и печени, гиперкальциурии, мальабсорбции, приема бисфосфонатов, диуретиков, антиконвульсантов, препаратов лития	Не проводилось
T. Marques и соавт. [23]	14	28,6% — камни почек	35,7% — остеопороз хотя бы в одной проекции, 21,4% — переломы в анамнезе	↑ ПТГ и N общий Са сыворотки (скор. альбум.); исключение 25(ОН)D <30 нг/мл, СКФ <40 мл/мин, мальабсорбции, заболеваний костей и печени, приема бисфосфонатов, тиазидных диуретиков, антиконвульсантов, препаратов лития	Не проводилось

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; Са — кальций; скор. альбум. — скорректированный на уровень альбумина; ГК — гиперкальциемия; ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ПТЭ — паратиреоидэктомия; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ПЩЖ — паращитовидная железа.

только у одного пациента с нПГПТ (8%) развилась легкая гиперкальциемия; в течение 17-летнего периода не наблюдалось увеличения количества переломов или сердечно-сосудистых заболеваний.

«Нетрадиционные» эффекты нПГПТ

В последнее время мягкая форма ПГПТ приобретает все большую клиническую значимость. Оказалось, что пациенты с ПГПТ имеют повышенную заболеваемость и смертность вследствие метаболи-

ческих нарушений, которые ведут к сердечно-сосудистым заболеваниям [35, 36]. У них часто выявляются такие аспекты метаболического синдрома, как ожирение, артериальная гипертензия, резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, а также сахарный диабет [37–39]. Однако данные о наличии аналогичных метаболических нарушений при нПГПТ в литературе немногочисленны и противоречивы [40–44]. Поскольку высокие концентрации кальция в сыворот-

ке, сопровождаемая ростом внутриклеточного уровня свободного Са, могут стимулировать секрецию инсулина [45], сердечно-сосудистый риск при ПГПТ должен коррелировать с тяжестью гиперкальциемии. Однако связь между уровнем кальция и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ПГПТ не обязательно является причинно-следственной [42]. Существуют данные об атерогенном метаболическом профиле при нПГПТ. Е. Hagström [43] обнаружил у пациентов с нПГПТ более высокий уровень ЛПОНП и триглицеридов ($p \leq 0,0001-0,035$) и более низкий уровень ЛПВП ($p=0,013$), чем у лиц без повышения концентрации ПТГ. Паратиреоидэктомия оказала положительный эффект и способствовала снижению липидных показателей до уровня контрольной группы, тогда как при консервативном лечении метаболические показатели не нормализовались. Сравнение групп пациентов с нормокальциемическим и манифестным ПГПТ показало одинаковую распространенность гиперлипидемии и артериальной гипертензии в этих группах, хотя ИБС и цереброваскулярная болезнь чаще встречались при клинически выраженном ПГПТ (24,7% против 3,1%; $p=0,007$) [41].

В 3 исследованиях типа случай—контроль изучался метаболизм глюкозы у пациентов с нПГПТ [40, 43, 44]. В двух [43, 44] из них было выявлено значимое повышение уровня глюкозы натощак (в пределах нормальных значений), но разница в уровнях гликированного гемоглобина между группой нПГПТ и контрольной группой отсутствовала. Также не было обнаружено различий в чувствительности к инсулину между группами.

Хорошо известно, что пациенты с ПГПТ часто имеют неспецифические жалобы, такие как усталость, слабость в мышцах, боли в костях, боли в суставах, поли- и никтурия, потеря памяти, запоры, потеря массы тела. А. Siperstein [30] регистрировал те же жалобы и с той же частотой у пациенток с нПГПТ. Также было показано, что 80% таких симптомов регистрируются после оперативного удаления аденомы ПЩЖ. Таким образом, перечисленные симптомы могут быть связаны не только с повышенным уровнем кальция, но и с другими факторами.

Лечение

В настоящее время не существует рекомендаций по оптимальному лечению пациентов с нПГПТ. Согласно IV Международному консенсусу (2014), оперативное лечение рекомендуется при выявлении у пациентов с нПГПТ таких осложнений, как остеопороз, малотравматичные переломы или нефролитиаз, даже если нормокальциемия сохраняется [46]. При отсутствии осложнений необходимо ежегодно определять уровень общего/ионизированного кальция и ПТГ, а также каждые 1—2 года регистрировать МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской

абсорбциометрии (для оценки прогрессирования заболевания) [9, 46].

В настоящее время роль медикаментозной терапии нормокальциемической когорты пациентов с ПГПТ не установлена. Лечение бисфосфонатами показало улучшение плотности костной ткани у пациентов с бессимптомной гиперкальциемией при ПГПТ [47], а недавнее проспективное исследование продемонстрировало эффективность такого лечения и у пациентов с нПГПТ [48]. Тридцать женщин в постменопаузе с нПГПТ и остеопорозом были рандомизированы в группы еженедельного приема алендроната с витамином D или только еженедельного приема витамина D в течение одного года. В группе алендроната плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника значительно увеличилась (на 4,7%), тогда как в контрольной группе отмечено уменьшение показателей МПКТ во всех проекциях. В другом исследовании изучалась эффективность цинокальцета в лечении мочекаменной болезни у 10 испытуемых с ПГПТ, 6 из которых имели нормокальциемическую форму [49]. Было показано, что в дополнение к модификации диеты прием цинакальцета в дозах, нормализующих уровень ПТГ, в течение 10 мес приводил к уменьшению числа и диаметра почечных камней как у гиперкальциемических, так и у нормокальциемических пациентов.

Хирургическое лечение нПГПТ оказывает положительное влияние на плотность костной ткани [50]. В продольном когортном исследовании у 16 пациентов с нПГПТ МПКТ увеличилась на 4,1% в шейке бедра через год после паратиреоидэктомии; результаты были сопоставимы с таковыми при гиперкальциемическом варианте ПГПТ.

Обсуждение

нПГПТ представляет собой новую клиническую нозологию, выявляемую благодаря широкому распространению анализа на ПТГ при исследовании костного статуса, в частности у женщин в постменопаузе. Согласно данным литературы [6, 18—21], нПГПТ не является редким заболеванием, его частота сравнима с частотой ПГПТ, а по некоторым сообщениям, даже превышает ее. Эпидемиология нПГПТ изучалась в различных популяциях, но, во-первых, популяционных исследований проведено не так много, а выборки часто имели ограничения по полу и возрасту, а во-вторых, исключались не все причины ВГПТ. Кроме того, уровень ионизированного кальция определялся только в исследовании Е. Lundgren и соавт. [19]. Следовательно, распространенность нПГПТ может быть несколько преувеличена.

Нормокальциемический ПГПТ является клинически гетерогенным состоянием. По данным ряда

исследований, нПГПТ сопряжен с частым развитием осложнений и, таким образом, может представлять собой одну из стадий развития манифестного гиперпаратиреоза [23, 24, 26, 33]. Однако в большинстве этих исследований у пациентов имелось снижение костной массы или мочекаменная болезнь. Соответственно, процент осложнений и скорость прогрессии могли оказаться значительно выше, чем в общей популяции лиц с нПГПТ. В других исследованиях, наоборот, нПГПТ проявлялся как «тихое» и неопасное в отношении осложнений состояние. Так, в исследовании G. Kontogeorgos и соавт. [6] выборка была случайной, и можно предположить, что нПГПТ не обязательно является ранней стадией ПГПТ, а связан с другими факторами, не всегда учитываемыми при постановке диагноза. К ним относятся возраст, индекс массы тела, окружность запястья, уровень потребления кальция, субклинические желудочно-кишечные заболевания, которые могут присутствовать в каждом отдельном случае и стимулировать секрецию ПТГ [20, 51, 52]. Следовательно, не исключено, что нПГПТ представляет собой раннюю фазу неклассического ВГПТ. В пограничных случаях, по-нашему мнению, целесообразно повторно обследовать пациента после коррекции недостаточности витамина D и терапии препаратами кальция. Также полезным может быть проведение орального нагрузочного теста с пептонами и кальцием для дифференцирования нПГПТ и ПГПТ [53].

Рекомендации по лечению нПГПТ на данный момент отсутствуют, и нельзя с уверенностью применять к этим пациентам рекомендации по лечению

гиперкальциемического варианта ПГПТ. Поэтому решение о методах лечения необходимо принимать индивидуально в каждом отдельном случае. Многие специалисты выбирают тактику наблюдения за пациентами с нПГПТ, однако при наличии явных осложнений необходимо отдавать предпочтение оперативному лечению, несмотря на сохранение нормокальциемии. Эксперты IV Международного консенсуса по лечению асимптомного ПГПТ (2014) более четко обозначили критерии диагностики нормокальциемической формы для уменьшения гетерогенности пациентов и проведения будущих исследований по этой теме, что позволит создать рекомендации по лечению нПГПТ.

Заключение

нПГПТ, его диагностика, патофизиология, клиническая картина и лечение, несмотря на общемировой интерес к этой проблеме, являются малоизученными; диагностика нПГПТ достаточно сложна, течение сложно прогнозируемо, а рекомендации по лечению пациентов пока не разработаны. Все это делает нПГПТ приоритетной темой дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов:

Сбор материала для обзора, написание текста статьи — Баранова И.А., Зыкова Т.А.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., и др. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №3 — С. 3—10. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal State Institution «Endocrinological Research Centre»). *Problems Of Endocrinology*. 2011;57(3):3-10. (In Russ)]. doi: 10.14341/probl20115733-10
2. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5353-5361. doi: 10.1210/jc.2002-021370
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 62. — №6. — С. 40—77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2017;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi:10.14341/probl201662640-77
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*. 2010;54(2):106-109. doi: 10.1590/s0004-27302010000200004
5. Mather HG. Hyperparathyroidism with normal serum calcium. *BMJ*. 1953;2(4833):424-425. doi: 10.1136/bmj.2.4833.424
6. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, et al. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism — high prevalence and low morbidity in the general population: a long-term follow-up study. The WHO Monica Project. Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):277-284. doi: 10.1111/cen.12819
7. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int*. 2010;88(3):238-245. doi: 10.1007/s00223-010-9454-0
8. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocr Metab*. 2014;99(10):3570-3579. doi: 10.1210/jc.2014-1414
9. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):413-421. doi: 10.1097/med.0000000000000198
10. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med*. 2001;250(2):144-153. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00868.x

11. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, et al. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocr Metab.* 1989;68(3):654-660. doi: 10.1210/jcem-68-3-654
12. Chesnut CH, Mcclung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *The American Journal of Medicine.* 1995;99(2):144-152. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80134-x
13. Mcclung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354(8):821-831. doi: 10.1056/nejmoa044459
14. Makras P, Polyzos SA, Papatheodorou A, et al. Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):499-503. doi: 10.1111/cen.12188
15. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1973;52(1):134-142. doi: 10.1172/jci107156
16. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):120-132. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.005
17. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):33-39. doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001
18. Berger C, langsetmo L, hanley D, et al. Relative prevalence of normocalcemic and hypercalcemic hyperparathyroidism in a community-dwelling cohort. Program of the 33rd annual meeting of the american society of bone and mineral research. San Diego CA, 2011:abstract 0173.
19. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery.* 1997;121(3):287-294. doi: 10.1016/s0039-6060(97)90357-3
20. Vignali E, Cetani F, Chiavistelli S, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of southern Italy. *Endocrine Connections.* 2015;4(3):172-178. doi: 10.1530/ec-15-0030
21. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98(7):2734-2741. doi: 10.1210/jc.2013-1300
22. Majid H, Khan AH, Riaz M, et al. Identifying parathyroid hormone disorders and their phenotypes through a bone health screening panel: it's not simple vitamin D deficiency! *Endocr Pract.* 2016;22(7):814-821. doi: 10.4158/ep161206.or
23. Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia.* 2011;55(5):314-317. doi: 10.1590/s0004-27302011000500003
24. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya [Dissertation]. M. 2011. (In Russ.)].
25. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1294-1298. doi: 10.1210/jcem-67-6-1294
26. 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
27. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4641-4648. doi: 10.1210/jc.2002-021404
28. Cosman F. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion: assessment by use of biochemical markers. *Ann Intern Med.* 1993;118(5):337. doi: 10.7326/0003-4819-118-5-199303010-00003
29. Wade TJ, Yen TWF, Amin AL, Wang TS. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(4):761-766. doi: 10.1007/s00268-012-1438-y
30. Siperstein AE. Normocalcemic hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1992;127(10):1157. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420100015003
31. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, et al. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *The American Journal of Medicine.* 2004;117(11):861-863. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.037
32. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, et al. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J Osteoporos.* 2012;2012:128352. doi: 10.1155/2012/128352
33. Spivacow FR, Sahag Durán A, Zanchetta MB. Hiperparatireoidismo primario normocalcémico. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6):457-461.
34. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine.* 2012;42(3):764-766. doi: 10.1007/s12020-012-9694-z
35. Hedback Oden. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism — an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(4):271-276. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x
36. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — Т. 2. — №2. — С. 33—41. [Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LYa, Mel'nikhenko GA. Giperparatireoz i patologiya serdechno-sosudistoi systemy. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2006;2(2):33-41. (In Russ.)].
37. Lind L, Ljunghall S. Hypertension, primary hyperparathyroidism and the parathyroid hypertensive factor. *Blood Press.* 2009;2(1):4-5. doi: 10.3109/08037059309077520
38. Ljunghall S, Lithell H, Vessby B, Wide L. Glucose and lipoprotein metabolism in primary hyperparathyroidism. Effects of parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 1978;89(3):580-589. doi: 10.1530/acta.0.0890580
39. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):43-48. doi: 10.1002/dmrr.637
40. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, et al. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2012;42(2):419-422. doi: 10.1007/s12020-012-9627-x
41. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):925-933. doi: 10.1530/eje-09-1067
42. Yener Ozturk F, Erol S, Canat Mm, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):111-118. doi: 10.1507/endocrj.ej15-0392
43. Hagstrom E. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-39. doi: 10.1530/eje.1.02173

44. Temizkan S, Kocak O, Aydin K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract.* 2015;21(1):23–29. doi: 10.4158/ep14195.or
45. Rubin MR, Silverberg SJ. Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship. *Endocrine.* 2012;42(2):231–233. doi: 10.1007/s12020-012-9674-3
46. 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
47. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocr Metab.* 2004;89(7):3319–3325. doi: 10.1210/jc.2003-030908
48. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2014;26(4):1295–1302. doi: 10.1007/s00198-014-3000-2
49. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, et al. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia.* 2015;87(1):66. doi: 10.4081/aiua.2015.1.66
50. Koumakis E, Souberbielle J-C, Sarfati E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98(8):3213–3220. doi: 10.1210/jc.2013-1518
51. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1995;56(2):104–108. doi: 10.1007/bf00296339
52. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocr Metab.* 2014;99(4):1196–1203. doi: 10.1210/jc.2013-3349
53. Invernizzi M, Carda S, Righini V, et al. Different PTH response to oral peptone load and oral calcium load in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, and healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):491–497. doi: 10.1530/Eje-12-0362

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баранова Ирина Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии [Irina A. Baranova, MD, PhD-student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0508-9748>; eLibrary SPIN: 7353-3422; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com

Зыкова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии [Tatyana A. Zyкова, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5610-478X>; eLibrary SPIN: 1582-8895; e-mail: tatyana@atnet.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 23.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Баранова И.А., Зыкова Т.А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — «новая эра» в диагностике старого заболевания // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 236—244. doi: 10.14341/probl2017634236-244

TO CITE THIS ARTICLE:

Baranova IA, Zyкова TA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism — «new era» in diagnosis of an old disease. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):236–244. doi: 10.14341/probl2017634236-244