

Проект федеральных клинических рекомендаций

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

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ:

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

РАБОЧАЯ ГРУППА:

Руководители:

Дедов И.И., академик РАН, Москва

Мельниченко Г.А., академик РАН, Москва

Авторы текста:

Мокрышева Н.Г., д.м.н., Москва

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

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

Егшатын Л.В., к.м.н., Москва

Мамедова Е.О., Москва

Пигарова Е.А, к.м.н., Москва

Липатенкова А.К., Москва

Крупина Ю. А.

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Анциферов М.Б.

Ильин А.В.

Древаль А.В.

Мкртумян А.М.

Дзеранова Л.К.....

Пржиялковская Е.Г.

Доскина Е.В.

Слепцов И.В.

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

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Маркина Н.В., к.м.н., Москва

Ким И.В., к.м.н.

Список сокращений

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

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

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

I. ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

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

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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

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

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

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

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

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

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

Уровни доказательности и классы рекомендации.

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

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

1
2
3 **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

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

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

11
12 **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- 13 • Обзоры опубликованных мета-анализов
14 • Систематические обзоры с таблицами доказательств

15 **Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

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

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

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

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

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58

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



59 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

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

67 Эпидемиологические исследования, проведённые в странах Западной Европы и
68 Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает третье место по распространенности
69 среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы.
70 Заболевание может развиваться в любом возрасте, (распространенность в популяции 1%),
71 но чаще болеют лица старше 55 лет (2%). Большинство пациентов составляют женщины в
72 постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления
73 менопаузы. Соотношение мужчин и женщин - 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от
74 0,4 – 18,8 случаев на 10000 чел. в зависимости от качества диспансерного обслуживания [6-
75 12].

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

84

85

86 **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

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

93

94 **КЛАССИФИКАЦИЯ**

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

97 **● Мягкая форма.**

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

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

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

108 Костная (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы);

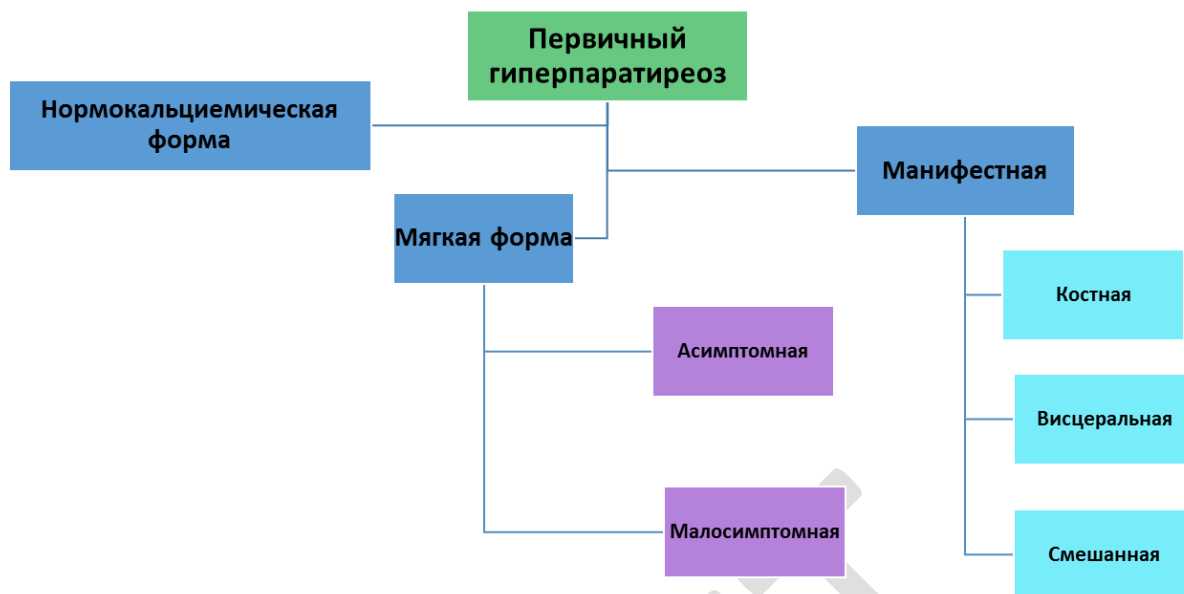
109 Висцеральная (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного
110 тракта, сердечно-сосудистой системы);

111 Смешанная – сочетание костной и висцеральных форм.

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

116 **Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ)**

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



127

128 **Рис. 2. Классификация ПГПТ**

129

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

132

133 E21.0 Первичный гиперпаратиреоз

134 E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках

135 E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза

136 E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный

137 E21.4 Другие уточненные нарушения паращитовидной железы

138 E21.5 Болезнь паращитовидных желез неуточненная

139 E83.5 Нарушения обмена кальция

140 E83.5.0 Гиперкальциемия

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

143 D35.1 Доброкачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

144 C75.0 Злокачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

145

146

147 **ВИДЫ, ФОРМЫ, УСЛОВИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

148 **ПАЦИЕНТУ С ПГПТ**

149 **Вид медицинской помощи:** специализированная медицинская помощь

150 **Условия оказания медицинской помощи:** стационарно, в дневном стационаре,
151 амбулаторно

152 **Форма оказания медицинской помощи:** плановая,

153

154

155

156

157 **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МАНИФЕСТНОЙ ФОРМЫ ПГПТ**

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

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

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

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

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

	Частота	Жалобы	Пояснения	Частота,%
Нарушения опорно-двигательного аппарата	91%	Боли в костях		66
		Деформации скелета		20
		Патологические Переломы	Всего: Из них множественные	36
		Снижение роста		33
		Костные разрастания		8
		Артралгии	Всего: В мелких суставах кисти В крупных суставах Из них в т/б суставах	58 12 88 49
		Нарушение походки		37
Миопатия	46%	Мышечная слабость		46
		Атрофия мышц		30
Нефропатия	60%	Нефролитиаз 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
Кардиопатия	61%	АГ		61
		Аритмии		16%

191
 192
 193
 194
 195

196
197 **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**
198

199 **Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного**
200 **обследования!**
201

202 **1.1 Определение уровней общего кальция и/или ионизированного кальция**
203 **сыворотки крови рекомендуется пациентам, имеющим одно или несколько из**
204 **следующих клинических состояний и/или признаков:**

205 • Хронические боли в костях верхних и нижних конечностях, усиливающиеся при
206 надавливании

207 • Патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза,
208 нижних конечностей

209 • Деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники
210 тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т.п.;

211 • Признаки гиперпаратиреодной остеодистрофии при рентгенографии костей
212 (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпюлиды нижней или верхней челюсти,
213 субпериостальная резорбция концевых фаланг)

214 • Снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня
215 остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости,
216 бедренной кости в целом

217 • Кальцинаты мягких тканей

218 • Мышечную слабость, проксимальную миопатию

219 • Нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз

220 • Инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным
221 или несахарным диабетом)

222 • Рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки

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

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

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

232 Примечание: общетерапевтический биохимический анализ включает в себя
233 определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, общего билирубина, аспартат-
234 аминотрансминазы, аланин-аминотрансминазы, глюкозы, холестерина, натрия, калия,
235 приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 декабря 2012 года
236 №1006 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп
237 взрослого населения».

238

239 **1.2 Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое**
240 **определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного**
241 **кальция**

242 **(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)**

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

246 • Общий кальций плазмы (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция
247 плазмы (мг/дл) + 0.8*(4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл))

248 • Общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень
249 кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02*(40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л))
250 [Dickerson RN, 2004]

251 • Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл x 0,25 ==> [кальций] ммоль/л

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

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

265

266

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

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

268

269

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

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

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

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

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

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

295 Наборы третьего поколения появились в 1999 г. Они специфичны для интактного
296 ПТГ1-84, поскольку улавливающее АТ распознает фрагмент ПТГ39-84, а проявляющее АТ
297 – небольшой N-терминальный участок ПТГ1-4, и, следовательно, обладают большей
298 диагностической чувствительностью. Ожидаемо, концентрация ПТГ, измеренная с
299 помощью данных наборов, на 20% и 50% ниже у здоровых лиц и у лиц с почечной
300 недостаточностью, соответственно, по сравнению с наборами второго поколения.
301 Недостатком данных наборов является то, что они также распознают молекулу ПТГ1-84,
302 претерпевшую посттрансляционные изменения (фосфорилирование по серину) на участке
303 15-20 (N-ПТГ), и являющуюся вследствие этого гормонально-неактивной, однако вклад
304 этой молекулы в результат уровня ПТГ, измеренного с помощью наборов третьего
305 поколения, составляет менее 10% у здоровых лиц и до 15% у лиц с почечной
306 недостаточностью. Более того, N-ПТГ может в избытке продуцироваться при карциноме
307 ОЩЖ и тяжелом гиперпаратиреозе [28].

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

312

313 **1.4 Для подтверждения ПГПТ и с целью дифференциальной диагностики с**
314 **семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение**
315 **кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной**
316 **недостаточности (СКФ более 60 мл/мин).**

317 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

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

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

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

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

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

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

344
345

346 **1.5 Пациентам с нормокальциемической и мягкой формами первичного**
347 **гиперпаратиреоза показано определение уровня 25 ОН витамина D.**

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

349 Для ПГПТ характерно снижение уровня 25 ОН витамина D: у большинства
350 пациентов с ПГПТ уровень 25 ОН витамина D – менее 30 нг/мл со средними уровнями 16-
351 18 нг/мл. Согласно материалам европейской консенсусной группы по ПГПТ от 2014 г.
352 уровень 25 ОН витамина D следует измерять всем пациентам с ПГПТ и назначать
353 препараты нативного витамина D пациентам, у которых уровень 25 ОН витамина D менее
354 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2]. Так по данным разных авторов во Франции у 93% пациентов с
355 ПГПТ, в Дании у 81%, в Китае у 56 %, если считать при недостаточности его уровень менее
356 20 нг/мл (50 нмоль/л) а при дефиците – менее 10 нг/мл (25 нмоль/л). Если брать популяцию
357 в целом, то большинство клинических рекомендаций, в том числе и Российских, предлагает
358 нормальные значения 25ОНD выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [32]. В то же время примерно у
359 25% пациентов с ПГПТ наблюдается повышение уровня 1,25(ОН)₂D. В большинстве

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

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

376

377 **1.6. Для оценки функции почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ**
378 **обязательно исследование уровня креатинина крови и расчет СКФ**

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

380 При ПГПТ наблюдается частое поражение почек, которое может проявляться как
381 нефролитиазом, так и инсипидарным синдромом, нефрокальцинозом, и как следствие,
382 снижением почечной функции. Более того, снижение СКФ менее 60 мл/мин является
383 показанием к хирургическому лечению мягких форм ПГПТ [2,9]. Поэтому исследование
384 креатинина крови и расчет СКФ можно отнести к обязательным исследованиям при ПГПТ
385

386 **1.7 При сочетании повышения уровня ПТГ и нормокальциемии с целью**
387 **дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами**
388 **гиперпаратиреоза показано проведение функциональных проб.**

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

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

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

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

405 Функциональные пробы представлены в таблице 3.

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

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

		<p>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.</p>
--	--	--

408

409

•

410

1.8 Диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ может быть установлен

411

при соответствии следующим критериям:

412

- постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ

413

414

- показано минимум двукратное определение общего и ионизированного кальция, ПТГ минимум дважды в интервале 3–6 мес.

415

416

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)

417

Для постановки диагноза **нормокальциемического варианта ПГПТ** необходимо

418

исключить следующие состояния (также см. дифференциальную диагностику ПГПТ и

419

ВГПТ):

420

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

422

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.

426

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

428

3. Прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен.

429

4. Синдром мальабсорбции (например, при целиакии).

430

5. Алиментарный дефицит кальция, магния

431

1.8 Диагноз мягкой формы ПГПТ может быть установлен при соответствии

432

следующим критериям:

433

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

434

435

- отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;

- 436
- снижение МПК не более чем на 2,5 стандартных отклонения от нормативных значений МПК молодых людей (по T-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.
- 442 **(уровень доказательности 1, класс рекомендаций В)**
-

444 **Примечания:**

445 **Другие изменения лабораторных показателей, выявляющиеся при ПГПТ:**

- 446
- У 1/3 пациентов выявляется сниженный или низконормальный уровень фосфора крови за счет фосфатурического действия ПТГ. При нормальной функции почек может наблюдаться обратная зависимость между повышением ПТГ и снижением фосфора крови. При снижении почечной функции фосфор в пределах нормы или повышен
 - Повышенные или верхненормальные уровни *общей щелочной фосфатазы (ЩФ)* и более специфичных маркеров костного метаболизма - маркеров костной резорбции (*деокситиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β -crossLaps (C-концевой телопептид) в крови*) и маркеров костеобразования (*костный изофермент ЩФ и остеокальцин*) при активном вовлечении скелета в патологический процесс. Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ
 - Учитывая характер действия ПТГ на почки отмечается незначительное повышение уровня *хлоридов*. Более точным показателем считается соотношение концентрации хлора к фосфору в крови, оно при ПГПТ >100 (в ммоль/л).
- 460
- 461
- 462
- 463
- 464
- 465
- 466
- 467
- 468
- 469

470

471

472 2 **ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

473 **2.1 Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез** 474 **рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ.**

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

476 Чувствительность метода, по разным данным, колеблется от 36 до 90%, что в
477 большей мере связано с квалификацией специалиста, проводящего исследование.
478 Специфичность доходит до 99% [37]. По результатам ряда авторов, при массе железы менее
479 500 мг чувствительность метода снижается до 30%. По результатам исследования,
480 проведенного в ФГБУ ЭНЦ, чувствительность УЗИ может достигать 91%, а специфичность
481 составляет 98% у пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, подвергшихся
482 хирургическому лечению при исследовании специалистом экспертного класса [38].

483 **Преимущества:**

484 Неинвазивный, безболезненный, дешевый метод, отсутствие лучевой нагрузки.

485 Возможно выявление сопутствующей патологии ЩЖ.

486 **Недостатки:**

487 Точность метода зависит от квалификации специалиста.

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

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

494 **2.2. В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ, малых**
495 **размерах образования (менее 1,0 см), показано проведение дополнительных**
496 **визуализирующих методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии**
497 **шеи и средостения с контрастным усилением.**

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

499

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

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

507 Преимущества:

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

510 Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет более 90%.

511 Недостатки:

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

514 При поражении нескольких ОЩЖ чувствительность метода снижается:
515 ложноотрицательный результат наблюдается в 27% при наличии двух аденом ОЩЖ и до
516 55% - при гиперплазии ОЩЖ, что может быть связано с преимущественным захватом
517 радиофармпрепарата наиболее активной ОЩЖ [39,40].

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

522

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

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

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

553 **МСКТ органов шеи и средостения с контрастированием**

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

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

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

571 Преимущества:

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

574 Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет до 87%.

575 Недостатки:

576 Лучевая нагрузка

577 Ограничение использования метода при хронической болезни почек.

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

580

581 **2.3 Не рекомендуется широкое использование МРТ с контрастным усилением**
582 **для установления локализации патологически измененных ОЩЖ.**

583 (уровень доказательности 4, класс рекомендаций D)

584 Проведение МРТ с контрастным усилением возможно для установления
585 локализации патологически измененных ОЩЖ, однако данный метод обладает рядом
586 недостатков: дороговизна, меньшая чувствительность (по разным данным от 50 до 70%),
587 трудности в интерпретации полученных данных, что связано с возникновением артефактов
588 при дыхательных движениях. Возможным преимуществом является выявление
589 эктопированных в средостение ОЩЖ, но по точности данный метод уступает КТ/МСКТ [1,
590 37-39].

591

592 **2.4 Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) рекомендуется**
593 **в отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом**
594 **ПГПТ при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью других методов.**

595 (уровень доказательности 4, класс рекомендаций D)

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

598

599 **2.5 Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ, ангиография и**
600 **селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ не рекомендуется к**
601 **использованию в рутинной практике.**

602 (уровень доказательности 4, класс рекомендаций C)

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

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

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

611

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

615

616

617

618

619

620

621

622

623

624

625

626

627

628

629

630

631

632

633

634

635

636

637

638

639

640

641

642

643

644

645

646

647 **3 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

648

649 **3.1 Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ**
650 **рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее в себя**
651 **количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской**
652 **денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на**
653 **переломы.**

654 **(уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)**

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

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

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

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

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

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

685

686 **3.2 Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений на фоне**
687 **ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего в себя**
688 **лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов**
689 **желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**

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

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

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

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

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

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

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

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

726 Примечание:

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

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

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750 4 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.

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

754

755 **Таблица 4. Дифференциальная диагностика гиперкальциемии.**

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

3. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и околощитовидных железах. Причина возникновения заболевания – инактивирующие мутации гена рецептора. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате околощитовидные железы синтезируют большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. (Алгоритм см. в приложении)
4. Ассоциированная с приемом препаратов лития	Повышает порог чувствительности ОЩЖ к кальцию и может приводить к повышению уровня кальция и ПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
1. Неоплазии: <ul style="list-style-type: none"> • Паранеопластическая секреция ПТГпП • Заболевания, ассоциированные с локальным остеоллизисом (включая метастазы) 	ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию и повышение уровня цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Метастазы разрушают кость путем стимуляции остеокластов и непосредственной деструкции опухолевыми клетками. Одновременно происходит стимуляция или подавление остеобластов. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит тип метастаза - остеолитический или остеопластический.
2. Избыточное действие витамина D <ul style="list-style-type: none"> • Передозировка препаратами нативного витамина D или активных метаболитов витамина D • Аналоги витамина D для местного применения • Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) • Синдром Вильямса – 	Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл При применении активных метаболитов или аналогов витамина D, риск гиперкальциемии повышен при дозах 0,5 мкг и выше в сутки. Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ Нарушения в развитии, включая надклапанный аортальный стеноз, лицо эльфа, умственная

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

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

756

757

758

759

760

761

762

763

5. ЛЕЧЕНИЕ

764

5.1 Хирургическое лечение

765

5.1.1 Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

766

- концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1

767

мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории;

768

- снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²

769

- висцеральные проявления ПГПТ;

770

- суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;

771

- снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее -

772

2,5 SD по T-критерию

773

- низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически

774

выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ)

775

- возраст менее 50 лет.

776

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

777

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

779

Такие манипуляции, как чрескожные инъекции этанола, лазерная терапия и радиочастотная абляция остаются экспериментальными методами, из-за низкой эффективности и частых побочных эффектов они не получили широкого распространения.

782

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

785

наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания.

787

788 Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства как правило
789 наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного
790 расположения образования ОЩЖ, рака ОЩЖ, отсутствия опыта у хирурга [1,2, 9, 13,56-
791 58].

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

818 После успешно проведенной паратиреоидэктомии отмечается ряд положительных
819 изменений. Прирост МПК в течение первого года и более после ПТЭ до 12% в
820 позвоночнике и шейке бедренной кости, темп прироста может сохраняться в течение
821 многих лет после удаления паратиромы (паратиром). Прирост МПК в лучевой кости (radius
822 33%) через 6 месяцев достигает +6%, с дальнейшим сохранением темпа прироста на этом

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

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

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

839

840 **5.1.2. Для оценки радикальности проведения хирургического лечения**
841 **рекомендуется интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 10-**
842 **15 минут после удаления образования.**

843 **(уровень доказательности 2, класс рекомендации C)**

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

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

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

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

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

862

863 **5.1.3 В раннем послеоперационном периоде на 2-4 сутки после**
864 **паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или**
865 **ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение**
866 **активных форм/ аналогов витамина D и препаратов кальция.**

867 *(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)*

868 **5.1.4 Лечение препаратами активных форм витамина D/ аналогами витамина**
869 **D и кальция показано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или**
870 **снижением уровня скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (ионизированного**
871 **кальция менее 1,0 ммоль/л).**

872 *(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)*

873 **5.1.5 Для коррекции проводимой терапии гипокальциемии рекомендуется**
874 **регулярный контроль уровня кальция общего и/или ионизированного со следующей**
875 **периодичностью: 1 раз в неделю – до 1 месяца, далее 1 раз в 1 месяц – до 3 месяцев,**
876 **далее 1 раз в 3 месяца– до 12 мес. Контроль фосфора, креатинина крови, кальция в**
877 **суточной моче – 1 раз в 1 мес, далее 1 раз в 3 месяца в течение года.**

878 *(уровень доказательности 3, класс рекомендаций D)*

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

890 **Клинические проявления гипокальциемии [16]:**

891 Парестезии

892 Положительные симптомы Хвостека и Труссо

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

896 **Примечание:**

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

900 **Лечение острой гипокальциемии**

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

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

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

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

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

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

932 **Лечение хронической гипокальциемии.**

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

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

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

941 **Кальцитриол** 0,25-2 мкг/сут (в 1 или 2 приема). Начало действия – в течение
942 1-2 дней, прекращение действия через 2-3 дня

943 **Колекальциферол** - необходим контроль уровня **25ОНD** крови, поскольку
944 дефицит витамина D может провоцировать стимуляцию синтеза ПТГ. В случае
945 сочетанной терапии с активными метаболитами витамина D рекомендуемые дозы
946 **колекальциферола** до 1000 ЕД ежедневно. Цель терапии – повышение уровня
947 25ОНD более 20 нг/мл (50 нмоль/л), допустимо повышение уровня 25ОНD более 30
948 нг/мл (75 нмоль/л). Начало действия – через 10-14 дней, прекращение действия через
949 14-75 дней [65].

950 **5.1.6 У пациентов со снижением СКФ ниже 60 мл/мин рекомендуется повторная**
951 **оценка креатинина с расчетом СКФ, для исключения прогрессирования**
952 **хронической почечной недостаточности в послеоперационном периоде**

953 **(уровень доказательности 3, класс рекомендации C)**

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

961

962 5.2 Консервативное ведение.

963 5.2.1 При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае
964 выявления мягкой асимптомной или малосимптомной форм ПГПТ рекомендуется
965 консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих
966 параметров:

- 967 • Уровень кальция в крови – 2-4 раза в год.
 - 968 • Уровень креатинина в крови, расчет СКФ– 1 раз в 6 месяцев.
 - 969 • Уровень ПТГ – 1 раз в 6 месяцев.
 - 970 • Суточная экскреция кальция с мочой – 1 раз в 6 мес.
 - 971 • УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ
 - 972 • Измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год.
- 973 Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков
974 (снижение в росте, появление болей в спине).
- 975 • ЭГДС– 1 раз в год.

976 **(уровень доказательности 2, класс рекомендации В)**

977 В последнее время частота выявления пациентов с мягкой формой ПГПТ возросла
978 до 80% [68]. Однако необходимо отметить, что у 40% пациентов с нормокальциемической
979 формой ПГПТ в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная
980 гиперкальциурия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПК с развитием
981 низкотравматичных переломов. В то же время у большей части пациентов, наблюдавшихся
982 в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ [69,
983 70]. По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с ПГПТ,
984 подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу
985 об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях
986 минеральной плотности костной ткани у неоперированных пациентов при
987 малосимптомном и бессимптомном ПГПТ. Однако был выявлен ряд пациентов, у которых
988 в процессе наблюдения возникли показания к хирургическому лечению (возникновение
989 или прогрессирование нефролитиаза, отрицательная динамика минеральной плотности
990 кости, низкотравматичные переломы) [19].

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

996 Всем пациентам рекомендуется диета с ограничением употребления кальция до 800–
997 1000 мг/сут и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л [1,2]. Тактика активного
998 наблюдения за пациентами должна обязательно включать в себя контроль таких
999 показателей, как ПТГ, общий и ионизированный кальций, креатинин, суточная экскреция
1000 кальция с мочой (1 раз в 6 мес.). Каждые 12 мес. обязательно проводят УЗИ почек,
1001 рентгенденситометрию [2,4].

1002 **5.2.2. Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может**
1003 **проводиться в следующих случаях:**

- 1004 • при отсутствии визуализации ОЦЖ и отказе пациента от поисковой операции
- 1005 • при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении;
- 1006 • при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и/или наркозу (тяжелые
1007 сопутствующие заболевания);
- 1008 • при отказе пациента от хирургического лечения

1009 **(уровень доказательности 3, класс рекомендации D)**

1010 **5.2.3. При необходимости консервативного ведения пациентов с манифестной**
1011 **формой ПГПТ с тяжелыми костными осложнениями для уменьшения выраженности**
1012 **гиперкальциемии и потери костной массы, рекомендуется антирезорбтивная терапия**
1013 **и/или кальцимитетики.**

1014 **(уровень доказательности 2, класс рекомендации B)**

1015 В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует,
1016 поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта по
1017 отношению к нормализации лабораторных показателей, улучшению МПК по сравнению с
1018 хирургическим лечением.

1019 Медикаментозное лечение костных форм ПГПТ считают эффективным при
1020 стабилизации уровня кальция ниже 2,8 ммоль/л, стабилизации МПК, отсутствии новых
1021 нетравматических переломов костей.

1022 Препаратами, направленными на лечение осложнений ПГПТ со стороны костной
1023 системы являются антирезорбтивные препараты – бисфосфонаты, деносуаб (таб.5), хотя
1024 в инструкции нет показания ПГПТ

1025 **Бисфосфонаты (таб.5).**

1026 Механизм действия:

1027 Бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной
1028 остеокластами костной резорбции- понижают активность остеокластов, тормозят
1029 резорбцию костной ткани. Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и

1030 восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют
1031 формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой.

1032 Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73м².

1033 **Таблица 5. Препараты для подавления резорбции костной ткани у больных ПГПТ**

Препараты	Стандартные дозы и режимы применения при остеопорозе*
Алендроновая кислота	Внутрь натощак 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

1034

1035 *из клинического опыта известно, что все антирезорбтивные препараты при ПГПТ в меньшей
1036 степени подавляют маркеры костной резорбции. Данный эффект заканчивается раньше, чем
1037 прописано в механизме действия лекарственного препарата. При возможности определения
1038 маркеров костной резорбции рекомендуется их определение 1 раз в 6 месяцев. В случае его
1039 повышения до исходных значений или при повышении уровня кальция, допускается более раннее
1040 применение бисфосфонатов (золедроновая кислота 1 раз в 9 мес./ ибандроновая кислота 1 раз в 2
1041 мес.).

1042

1043 Бисфосфонаты эффективны в снижении маркеров костного метаболизма, в
1044 повышении МПК в различных отделах. В двойном слепом, рандомизированном плацебо-
1045 контролируемом исследовании применения алендроната при ПГПТ проведено в 2004 году
1046 одна из групп в течение двух лет получала алендронат 10 мг ежедневно, другая – в течение
1047 первого года получала плацебо, в течение второго года алендронат. Максимальный прирост
1048 МПКТ на фоне приема алендроната был обнаружен в поясничном отделе позвоночника
1049 Несколько меньший прирост был выявлен в проксимальном отделе бедра, еще меньший в
1050 шейке бедра и отсутствие достоверного прироста в дистальной трети лучевой кости
1051 [2,71,72].

1052 **Деносумаб**

1053 Механизм действия: представляет собой полностью человеческое моноклональное
1054 антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду
1055 рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и тем самым препятствует активации
1056 единственного рецептора RANKL— активатора ядерного фактора κB (RANK),
1057 расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом,
1058 предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и
1059 продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает

1060 костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного
1061 слоев кости.

1062 Информация о влиянии Деносумаба на прирост МПК у пациентов с первичным
1063 гиперпаратиреозом представлена недостаточно. В настоящее время завершена 4 фаза
1064 двойного слепого рандомизированного исследования под руководством John P. Bilezikian.
1065 В исследование было включено 52 женщины в постменопаузальном периоде с
1066 верифицированным диагнозом ПГПТ. Критериями включения стали показатели общего
1067 кальция 2,5-2,9 ммоль/л, показатели МПК в пределах -1.5 and -2.5 в независимости от
1068 отдела. Показатели МПК оценивались через 12 и 24 месяца от начала лечения [результаты
1069 не опубликованы (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01558115>)].

1070 Применение деносумаба эффективно при выраженной гиперкальциемии в случае
1071 рака с метастатическим поражением костной ткани или кальций продуцирующих опухолях
1072 [73].

1073 **Кальцимитетики.**

1074 Механизм действия: аллостерический модулятор CaSR, повышает чувствительность
1075 CaSR к внеклеточному кальцию.

1076 Кальцимитетики эффективны в отношении нормализации и поддержании
1077 нормальных показателей уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ.
1078 Эффекты в отношении нормализации уровня ПТГ менее очевидны, наибольшее снижение
1079 уровня ПТГ отмечается спустя 2-4 часа после приема цинакальцета.

1080 Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые
1081 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата — 90 мг х
1082 4 р./сут. Препарат принимается перорально во время приема пищи или сразу после него.
1083 Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция,
1084 экскреции кальция и фосфора с мочой [74]. В таблице 6 представлены данные основных
1085 исследований по применению цинакальцета при ПГПТ.

1086

1087 **Таблица 6 Данные исследований по эффективности цинакальцета при ПГПТ**

Исследование (ссылка)	Характеристика исследования пациентов	Число включенных пациентов	Снижение Ca	Снижение ПТГ	
				Плацебо	Лекарство
Reacock M. Et al., 2005 [75]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, Мягкая форма ПГПТ, лечение 1	78: 39 плацебо, 39 – препарат	Нормокальциемия достигнута у 73% пац. в группе лечения и у5% в группе плацебо	Повышение ПТГ на 8%	Снижение ПТГ на 8%

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

1088

1089

1090

Таблица 7. Препараты для медикаментозного лечения ПГПТ.

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

1091

1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113

1114 **5. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ**

1115 **Гиперкальциемический криз** – грозное осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в
1116 результате резкого повышения уровня кальция крови, что может быть спровоцировано
1117 развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизации, приема
1118 антацидных средств. При этом зависимость степени проявлений от уровня кальция может не
1119 быть линейной. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты,
1120 боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания,
1121 ступора, комы (в 40% случаев). В 57 - 60% случаев криз заканчивается летально [80-82].

1122 **Легкая гиперкальциемия** - повышение общего кальция до 3,0 ммоль/л, ионизированный
1123 кальций менее 1,5 ммоль/л.- риск гиперкальциемического криза маловероятен.

1124 **Умеренная гиперкальциемия** - повышение общего кальция от 3,0 до 3,5 ммоль/л,
1125 ионизированный кальций - 1,5 - 1,8 ммоль/л, умеренное повышение гиперкальциемического
1126 криза

1127 **Тяжелая гиперкальциемия** - повышение общего кальция более 3,5 ммоль/л,
1128 ионизированный кальций более 1,8 ммоль/л, высокий риск гиперкальциемического криза [16].

1129 **Псевдогиперкальциемия** - повышение уровня общего кальция крови за счет
1130 гиперальбуминемии в результате выраженной дегидратации либо при миеломной болезни.
1131 Уровень ионизированного кальция капиллярной крови остается нормальным.

1132 Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием для экстренной операции
1133 - удаления аденомы или гиперплазированных ОЦЖ. Паратиреоидэктомия — самый

1134 эффективный способ снизить кальций, однако на практике часто возникают причины, по
1135 которым она не проводится экстренно. Прежде всего, это тяжелое общее состояние пациента,
1136 обусловленное высокой гиперкальциемией. Для уменьшения риска общей анестезии начинают
1137 с консервативных мероприятий по снижению уровня кальция.

1138 Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии должно быть начато немедленно
1139 и заключается в отмене лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин
1140 D, тиазидные диуретики), адекватной регидратации наряду с форсированным диурезом и введении
1141 препаратов, подавляющих костную резорбцию.

1142 Поскольку дегидратация организма - одно из основных патофизиологических
1143 проявлений гиперкальциемии, терапию начинают с восполнения объема циркулирующей
1144 крови. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной
1145 недостаточности введение физиологического раствора начинают со скоростью 300 - 500 мл в
1146 час до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (диурез не менее 200
1147 - 300 мл/ч). Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к
1148 нормализации экскреции кальция с мочой до 2,5 - 7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в
1149 среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после
1150 начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бес-
1151 кальциевым диализирующим раствором [16,80,81].

1152 На втором этапе при необходимости пытаются увеличить экскрецию кальция.
1153 Поскольку повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится
1154 форсированный диурез фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. При
1155 угрозе для жизни суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости [16]. При проведении
1156 форсированного диуреза с мочой теряются большие количества калия и магния, в связи с чем
1157 необходимы частая оценка их сывороточной концентрации и восполнение этих электролитов в
1158 случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиваться отек легких, поэтому
1159 целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим
1160 осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания.
1161 Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во
1162 всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении
1163 камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция.

1164 Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия,
1165 исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидратация показана
1166 во всех случаях.

1167 Применение только регидратации и форсированного диуреза в ряде случаев не
1168 позволяет значительно снизить уровень кальциемии, и поэтому параллельно начинают

1169 введение препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция. К ним относят
 1170 бисфосфонаты, цинакальцет, деносумаб [16,83]. Общим свойством таких препаратов является
 1171 отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней). Опубликованы случаи
 1172 успешного применения деносумаба для снижения гиперкальциемии при раке ОЦЖ [73,84,85].

1173 В таблице 8 представлены вышеуказанные препараты и механизм их действия:

1174

1175 **Таблица 8. Консервативное лечение гиперкальциемии.**

1176

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

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

1177

1178

1179

1180

1181

1182

1183

1184

1185

1186 7. ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ОСЛОЖНЕНИЙ ПГПТ

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

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

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

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

1206

1207 7.2. Лечение остаточных явлений таких осложнений ПГПТ как
1208 нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной
1209 кишки, нарушения ритма и пр. после успешно проведенной паратиреоидэктомии
1210 должно проводиться под наблюдением соответствующих специалистов

1211 (уровень доказательности 4, класс рекомендаций C)

1212

1213

1214

1215

1216

1217

1218

1219

1220 8. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО 1221 ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

1222 Генетические синдромы, ассоциированные с ПГПТ, представлены в таблице 9.

1223 **Таблица 9. Наследственные синдромы, в рамках которых возникает ПГПТ.**

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

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

1224 Сокращения: АД – аутосомно-доминантный. *MEN1* – ген, кодирующий белок менин; *RET*
1225 – протоонкоген, кодирующий рецептор тирозинкиназы, *CDKN1B* – ген, кодирующий
1226 циклин-зависимый ингибитор киназы p27^(Kip1), *HRPT2/CDC73* – ген, кодирующий белок
1227 парафибромин, *CASR* – ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор. *Синдром
1228 МЭН 2А как причина FHP не встречается. **В некоторых семьях с FHP были обнаружены
1229 мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73/HRPT2*.

1230

1231

1232 **8.1. Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного**
1233 **или нескольких нижеперечисленных признаков:**

- 1234 - Наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- 1235 - Возраст пациента менее 40 лет;
- 1236 - Множественное поражение ОЩЖ;
- 1237 - Рецидив ПГПТ после исходно радикально выполненной
1238 паратиреоидэктомии;
- 1239 - Рак ОЩЖ;
- 1240 - Наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для
1241 конкретного наследственного синдрома.

1242 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1243

1244 В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, и редко возникает в рамках
1245 наследственных синдромов. Данные синдромы, как правило, проявляют себя в более
1246 молодом возрасте и с одинаковой частотой поражают и мужчин, и женщин [6-10]. С
1247 появлением молекулярно-генетических исследований диагностика стала более
1248 достоверной, что крайне важно как для пациентов с имеющимися симптомами, так и
1249 асимптомных носителей мутации в семье, для проведения регулярного скрининга с целью
1250 своевременного выявления других компонентов синдрома и выбора оптимальных методов
1251 их лечения.

1252

1253 **8.2. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий**
1254 **1 типа показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:**

- 1255 - Рецидив ПГПТ после оперативного лечения с первоначальным достижением
1256 ремиссии, возраст моложе 40 лет, множественное поражение ОЩЖ
- 1257 - Клинические проявления патологии гипофиза
- 1258 - Плохо контролируемая гипертония, гипертонические и симпатoadреналовые
1259 кризы.

1260 - Гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы,
1261 подозрительные на карциноидный синдром.

1262 ***(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)***

1263 Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН 1) это редкое
1264 аутосомно-доминантное заболевание, частота 2-3 на 100 000 населения. Причина – мутация
1265 гена *MEN1*, расположенного на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). Ген *MEN1*
1266 кодирует 610-аминокислотный белок менин. Его функции до сих пор полностью не
1267 изучены. Известно, что менин обладает свойствами супрессора опухолевого роста,
1268 участвуя в процессах репликации и репарации ДНК, транскрипции и модификации
1269 хроматина. МЭН 1 – наиболее частая причина наследственного ПППТ, ответственен за 2-
1270 4% от всех случаев ПППТ. ПППТ – наиболее частый компонент синдрома (более 90%
1271 случаев), часто бывает первым проявлением синдрома (в 85% случаев). Другие компоненты
1272 синдрома: 1) энтеропанкреатические опухоли (60-70%): гастриномы (синдром Золлингера-
1273 Эллисона), инсулиномы, гормонально-неактивные опухоли; опухоли, секретирующие
1274 vasoактивный интестинальный полипептид (ВИПомы), панкреатический полипептид; 2)
1275 аденомы гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, соматопрولاктиномы,
1276 кортикотропиномы и гормонально-неактивные аденомы); 3) опухоли в более 20 других
1277 эндокринных и неэндокринных тканях (опухоль коры надпочечника, лицевые
1278 ангиофибромы, коллагеномы, нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного
1279 тракта, бронхопульмональные, тимуса и пр.) [89-91].

1280

1281 **8.3. Лабораторно-инструментальные методы обследования, необходимые для**
1282 **диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1, должны быть**
1283 **направлены на поиск аденом гипофиза и энтеропанкреатических опухолей (основные**
1284 **МЭН-1-ассоциированные опухоли), а также опухолей надпочечников (уровень**
1285 **доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1286 1. Для диагностики аденом гипофиза [90]:

1287 - МРТ головного мозга (при необходимости – с контрастированием).

1288 - Консультация окулиста с осмотром глазного дна и измерением полей зрения

1289 - При подозрении на пролактиному: исследование уровня пролактина и
1290 биоактивного пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона (у мужчин), эстрадиола (у женщин).

1291 - При подозрении на СТГ (соматотропный гормон, гормон роста)-
1292 продуцирующую аденому: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), СТГ в ходе
1293 орального глюкозо-толерантного теста на 0, 15, 30, 60 и 90 минут; при наличии сахарного

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

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

1307 2. Для диагностики энтеропанкреатических опухолей [90]:

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

1311 - Лабораторная диагностика:

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

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

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

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

1323 - МСКТ забрюшинного пространства

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

1329 4. При наличии минимум двух основных МЭН-1 ассоциированных образований, или
1330 при наличии родственника первой линии родства с генетически подтвержденным
1331 синдромом МЭН-1, показано проведение молекулярно-генетического исследования с
1332 целью исключения мутаций в гене *MEN1* [89,90].

1333

1334 **8.4. Проведение хирургического лечения рекомендовано при наличии**
1335 **манифестных форм ПГПТ в рамках МЭН-1.**

1336 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1337 Хирургическое лечение ПГПТ желательно проводить пациентам с МЭН-1 с
1338 симптомами ПГПТ, тогда как пациентам с асимптомной формой заболевания
1339 рекомендуется регулярное динамическое наблюдение, и проведение ПТЭ только в случае
1340 возникновения осложнений. Кроме того, при выборе метода лечения необходимо
1341 учитывать такие факторы, как опыт хирурга, возможность долгосрочного мониторинга
1342 уровня кальция, доступность аналогов витамина D и предпочтение пациента [92,93].

1343 В связи с тем, что при МЭН-1 все ОЩЖ подвержены риску туморогенеза, удаление
1344 всех гиперактивных ОЩЖ является методом выбора. Однако вопрос об объеме
1345 оперативного вмешательства (проведение субтотальной ПТЭ с удалением 3,5 ОЩЖ или
1346 тотальной ПТЭ), а также о времени проведения оперативного вмешательства (в ранние
1347 сроки после постановки диагноза или отсрочено), остается дискуссионным. Субтотальная
1348 ПТЭ ассоциирована с риском развития рецидива ПГПТ у 40-60% в сроки 10-12 лет после
1349 операции [94-97]. Также рецидив возможен в 50% случаев при тотальной ПТЭ с
1350 аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ в предплечье, при этом удаление аутотрансплантата
1351 не всегда приводит к ремиссии [96]. Тотальная ПТЭ без аутотрансплантации не
1352 рекомендуется в связи со сложностью последующей компенсации перманентного
1353 гипопаратиреоза. Связи с вероятностью наличия эктопированной ткани ОЩЖ в тимусе,
1354 при проведении хирургического лечения показана трансцервикальная тимэктомия [90].

1355

1356 **8.6. Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий**
1357 **2А типа (МЭН-2А) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных**
1358 **признаков:**

1359 - Наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе или на момент
1360 диагностики ПГПТ;

1361 - Наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;

1362 - Данные о наличии медуллярного рака щитовидной железы и/или
1363 феохромоцитомы и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

1364 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1365 Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А) - редкое
1366 аутосомно-доминантное заболевание. Обусловлен мутацией в гене *RET*, расположенном у
1367 центромеры 10-й хромосомы и кодирующем тирозинкиназу *ret*. ПГПТ встречается в 20-
1368 30% случаев МЭН-2А. Другие компоненты синдрома: медуллярный рак ЩЖ (МРЩЖ) (97-
1369 100%), феохромоцитома (50%). Средний возраст манифестации – 38 лет. ПГПТ никогда не
1370 бывает первым проявлением синдрома, а диагностируется значительно позже диагностики
1371 и лечения МРЩЖ, крайне редко – во время проведения тиреоидэктомии [98].

1372

1373 **8.7. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках МЭН-2А может включать как**
1374 **удаление визуально увеличенной(-ых) ОЩЖ, субтотальная ПТЭ, тотальная ПТЭ с**
1375 **аутотрансплантацией.**

1376 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)**

1377 Чаще всего увеличенные ОЩЖ обнаруживаются во время операции по поводу
1378 МРЩЖ или профилактической тиреоидэктомии у носителей мутации. Предпочтительна
1379 тактика удаления только визуально видоизмененных ОЩЖ с оставлением нормальных
1380 ОЩЖ. Профилактические операции до подтверждения диагноза ПГПТ не проводятся.
1381 Перед проведением операций как по поводу МРЩЖ, так и ПГПТ необходимо исключение
1382 диагноза феохромоцитомы [89].

1383

1384 **8.8. Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти**
1385 **(НРТ-ЖТ) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных**
1386 **признаков**

- 1387 - Рак ОЩЖ;
- 1388 - Наличие поликистоза почек, опухолей почек;
- 1389 - Наличие опухолей матки;
- 1390 - Наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
- 1391 - Наличие родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЖТ.

1392 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1393 Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти - редкое аутосомно-доминантное
1394 заболевание. Причина – мутация гена *CDC73* (другое название *HRPT2*), кодирующем
1395 парафибромин. ПГПТ является первым проявлением у более 95% пациентов. ПГПТ имеет
1396 более агрессивное течение, с большей частотой встречаются карциномы ОЩЖ (в 10-15%
1397 случаев), тяжелая гиперкальциемия, гиперкальциемические кризы. Чаще развивается в
1398 позднем подростковом возрасте и старше. Другие компоненты синдрома: фиброзно-

1399 костные опухоли нижней и/или верхней челюстей (оссифицирующие фибромы), опухоль
1400 Вильмса, папиллярная карцинома почки, поликистоз почек [99-100].

1401

1402 **8.9. Хирургическое лечение ПГПТ в рамках синдрома НРТ-ЖТ может включать**
1403 **как паратиреоидэктомию, так и субтотальную ПТЭ или тотальную ПТЭ с**
1404 **аутотрансплантацией .**

1405 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)**

1406 Оптимальная тактика лечения ПГПТ в рамках НРТ-ЖТ не разработана. Возможна
1407 ПТЭ при доброкачественном поражении одной ОЩЖ, при поражении нескольких ОЩЖ -
1408 субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. Тактика при раке ОЩЖ –
1409 удаление “единым блоком” злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли
1410 щитовидной железы и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне
1411 поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы. Некоторые хирурги предлагают
1412 проведение субтотальной ПТЭ во всех случаях, но убедительные доказательные данные
1413 отсутствуют [101].

1414

1415 **8.10 Другие редкие наследственные синдромы, в рамках которых может**
1416 **возникать ПГПТ, могут быть заподозрены при наличии нижеперечисленных**
1417 **признаков, характерных для каждого синдрома**

1418 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)**

1419 - При наличии клинических признаков синдрома МЭН-1, и в отсутствие
1420 мутации в гене *MEN1*, можно заподозрить синдром множественных эндокринных
1421 неоплазии 4 типа (МЭН 4) – «МЭН-1-подобное» состояние, фенкопия МЭН 1. Обусловлен
1422 мутацией в гене *CDKN1B*. Наиболее частые компоненты синдрома – ПГПТ и аденомы
1423 гипофиза. Другие проявления: карциномы бронхов и желудка, гастринома, папиллярный
1424 рак щитовидной железы, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников.
1425 Встречается крайне редко, в мире описаны единичные случаи. Лечение – удаление
1426 единичной аденомы ОЩЖ либо субтотальная ПТЭ. С учетом малочисленности
1427 выявленных случаев, четкие рекомендации не разработаны [102].

1428 - При наличии сочетания асимптомно протекающего ПГПТ и относительной
1429 гипокальциурии (соотношение клиренс кальция/клиренс креатинин в моче менее 0,01)
1430 можно заподозрить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familial
1431 hypocalciuric hypercalcemia, FHH1) - редкое аутосомно-доминантное заболевание с
1432 доброкачественным течением. Причина – инактивирующая мутация гена кальций-
1433 чувствительного рецептора *CASR*. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, но могут

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

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

1451

1452

1453

1454

1455

1456

1457

1458

1459

1460

1461

1462

1463

1464

1465

1466

1467

1468

1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481

9. РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

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

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

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций C)

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

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

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

1504 ОЩЖ (см. табл. 9). Более того, в 10% случаев РОЩЖ развивается гиперкальциемический
1505 криз (уровень кальция достигает 3-4 ммоль/л, уровень ПТГ, в среднем, превышает 3 нормы)
1506 [107].

1507 Принято считать, что для РОЩЖ характерна более тяжелое течение и яркая
1508 клиническая картина, тем не менее, в литературе описаны бессимптомные случаи РОЩЖ
1509 (от 10% до 25% от всех РОЩЖ), при которых клиническая картина ограничена лишь
1510 механическим воздействием на окружающие ткани т.е. «масс- эффектом» [108]. «Масс-
1511 эффект» может проявляться ощущением инородного тела в области шеи, осиплостью
1512 голоса и дисфагией, что обычно не беспокоит пациентов с доброкачественным
1513 новообразованием ОЩЖ. Чувство кома в горле встречается примерно у 40% пациентов с
1514 РОЩЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной
1515 железы или тимуса [109-110].

1516 **Таблица 10. Сравнительная таблица клинических и биохимических**
1517 **проявлений злокачественного и доброкачественного новообразования [Pasięka JL,**
1518 **2012 [111]; Мокрышева Н.Г., 2011[13]].**

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

1519

1520

1521 **9.2 При подозрении на РОЩЖ, с целью топической диагностики**
1522 **образования, оценки инвазии опухоли в соседние структуры и исключения местных**
1523 **и/или отдаленных метастазов показано проведение УЗИ ОЩЖ и КТ области шеи и**
1524 **средостения, органов брюшной полости с контрастным усилением.**

1525 **(уровень доказательности 3, класс рекомендаций C)**

1526 УЗИ предоставляет общую характеристику образования, такие как размер и его
1527 расположение. Зарубежными авторами предполагается, что размер опухоли более 3 см
1528 характернее для РОЦЖ чем для аденомы [112]. По отечественным данным риск
1529 малигнизации возрастает в 3 раза при образованиях от 6 см³ [13]. Такие ультразвуковые
1530 характеристики как гипоэхогенность, неравномерность контуров, дольчатое строение
1531 образования и кальцификация более характерны для РОЦЖ чем для аденомы [113]. В тоже
1532 время отсутствие признаков внутриопухолевой васкуляризации, толстой капсулы во
1533 многом позволяет исключить злокачественное новообразование [114,115].

1534 С целью уточнения локализации ОЦЖ, степени инвазии опухоли в соседние
1535 структуры, степени поражения лимфатических узлов предпочтение отдается КТ с
1536 контрастным усилением.

1537 Примечание: Наиболее перспективным визуализирующим методом исследования
1538 РОЦЖ представляется ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой, который признан
1539 эффективным методом для диагностики злокачественных новообразований таких как
1540 лимфомы, рак молочной железы, рак легких, и т.д. Фтордезоксиглюкоза захватывается
1541 тканями с повышенным метаболизмом глюкозы, какими являются злокачественные
1542 новообразования. Захват радиофармпрепарата опухолевыми клетками позволяет
1543 определить локализацию мелких образований, метастазов, диагностировать рецидив
1544 заболевания [112]. Однако учитывая высокую стоимость исследования данный метод в
1545 настоящее время широко не распространен.

1546

1547 **9.3 Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с целью**
1548 **цитологического исследования при подозрении на РОЦЖ противопоказано ввиду**
1549 **риска распространения опухолевого процесса на соседние структуры во время**
1550 **проведения процедуры.**

1551 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1552 ТАБ образования ОЦЖ следует избегать, во- первых по причине низкой
1553 информативности в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественным и
1554 злокачественным образованием, во вторых, имеется высокий риск распространения
1555 опухолевых клеток по ходу биопсийного тракта [115,116].

1556

1557 **9.4 При РОЦЖ рекомендуется расширенный объем хирургического**
1558 **вмешательства - удаление опухоли «единым блоком».**

1559 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1560 Изолированная паратиреоидэктомия и субтотальная резекция не желательна в связи
1561 с высоким риском рецидива заболевания. По результатам крупных исследований частота
1562 рецидивов у пациентов после удаления «единым блоком» составила 33% по сравнению с
1563 50% после изолированной паратиреоидэктомии [107,117].

1564 Рекомендуемый объем оперативного лечения РОЦЖ это удаление опухоли «единым
1565 блоком», т.е помимо ОЦЖ, необходимо удалять прилежащую долю щитовидной железы,
1566 перешеек, клетчатку и лимфатические узлы на стороне поражения, а также любой спаянной
1567 с опухолью мышцы [118].

1568 Обязательно интраоперационное определение ПТГ. Рекомендуется расширить
1569 объем оперативного вмешательства при отсутствии снижения интраоперационного уровня
1570 ПТГ, так как это свидетельствует об отсутствии тотальной резекции опухоли или наличии
1571 метастазов [118].

1572 В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие на этапе рутинного
1573 морфологического исследования с окраской гематоксилин-эозином провести
1574 дифференциальную диагностику между карциномой и аденомой ОЦЖ. В 1973 году А.
1575 Schantz и В. Castleman предложили морфологические критерии для диагностики рака ОЦЖ,
1576 которые стали считаться «классическими». К ним относятся: ядерный полиморфизм,
1577 трабекулярное строение, толстая фиброзная капсула, «волоконистые полосы», капсульная и
1578 сосудистая инвазия [119]. В более поздних исследованиях отмечалось, что среди 27
1579 пациентов с РОЦЖ «волоконистые полосы», митоз и сосудистая инвазия наблюдались лишь
1580 у 37% пациентов, капсульная инвазия - в 26% случаев, а трабекулярная или лимфатическая
1581 инвазия - лишь в 11% случаев [120]. Таким образом, «классические» критерии, не всегда
1582 встречаются при РОЦЖ, но их наличие указывает на высокую вероятность этого
1583 заболевания.

1584 Ввиду отсутствия специфических клинических, лабораторных и гистологических
1585 критериев диагностики, окончательный диагноз карциномы ОЦЖ основывается на
1586 наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов [121].

1587 Сочетание высокого уровня пролиферации Ki- 67 с другими признаками
1588 злокачественного новообразования может помочь в диагностике рака ОЦЖ, однако его
1589 низкое значение не позволяет исключить этот диагноз.

1590 В настоящее время, ключевая роль в развитии РОЦЖ отводится мутации в гене
1591 *HRPT2/CDC73*, который кодирует белок- онкосупрессор – парафибромин, инактивация
1592 которого может способствовать развитию РОЦЖ. Используя моноклональное антитело к
1593 анти – парафибромину, М.Н. Тап и соавт. обнаружили, что потеря иммунореактивности
1594 парафибромина имеет чувствительность - 96% и специфичность – 99% для РОЦЖ [122].

1595 Отсутствие окрашивания ткани ОЦЖ на парафибромин- мощный инструмент
1596 диагностики РОЦЖ.

1597

1598 **9.5 В случае отсутствия ремиссии ПГПТ после операции с целью**
1599 **диагностического поиска метастатического распространения рекомендовано**
1600 **расширенное обследование с использованием ОФЭКТ всего тела с технетрилом,**
1601 **сцинтиграфию скелета (остеосцинтиграфия) с меченым бисфосфонатом.**

1602 **(уровень доказательности 3, класс рекомендаций С)**

1603 Для карциномы ОЦЖ характерен медленный рост опухоли и поздние метастазы в
1604 легкие, шейные лимфоузлы, печень и кости. Реже встречаются метастазы плевру,
1605 поджелудочную железу и перикард [107]. Наиболее частыми местами инвазии является
1606 жировая ткань и мышцы, пищевод, щитовидную железу и трахею.

1607 В случае доказанного метастаза ОЦЖ, рекомендуется его хирургическое удаление,
1608 когда это возможно. Резекция отдаленных метастазов увеличивает выживаемость
1609 пациентов, в результате достижения нормокальциемии (основная причина смерти
1610 пациентов с РОЦЖ- гиперкальциемия) [123].

1611

1612 **9.6 При невозможности проведения хирургического лечения РОЦЖ или при его**
1613 **неэффективности, а также невозможности оперативного удаления метастазов РОЦЖ**
1614 **проведение химиотерапии и лучевой терапии не рекомендуется в виду отсутствия**
1615 **доказательной базы.**

1616 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций В)**

1617 РОЦЖ – опухоль, не чувствительная ни к химиотерапии, ни к радиотерапии. У
1618 большинства пациентов с РОЦЖ лучевая терапия не приводит к замедлению роста опухоли
1619 или снижению ее гормональной активности [118,124]. Имеются сообщения об успешном
1620 использовании лучевой терапии в качестве адьювантного лечения после хирургической
1621 операции, однако из-за маленькой выборки пациентов и неоднозначности результатов, этот
1622 метод лечения не рекомендуется [125].

1623

1624 **9.10 При развитии тяжелой гиперкальциемии и невозможности выполнения**
1625 **радикального хирургического лечения рекомендуется консервативная терапия,**
1626 **направленная на снижение степени тяжести гиперкальциемии.**

1627 **(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)**

1628 При гиперкальциемии, вне зависимости от предполагаемого диагноза, дальнейшего
1629 плана обследования и лечения, в первую очередь, необходимо добиться целевого или

1630 околоцелевого уровня кальция в сыворотке крови консервативными способами (основная
1631 причина смерти пациента с РОЦЖ - гиперкальциемия).

1632 В первую очередь необходимо устранить обезвоживание организма путем
1633 внутривенного введения физиологического раствора.

1634 Далее необходимо выбрать медикаментозный препарат для устранения
1635 гиперкальциемии. Существует 2 группы препаратов: препарат непосредственно
1636 снижающий секрецию ПТГ околощитовидными железами (кальцимитетик) и препараты,
1637 снижающие уровень кальция путем снижения резорбции костной ткани (бисфосфонаты и
1638 ингибитор RANKL).

1639 К аллостерическим модуляторам кальцийчувствительных рецепторов ОЦЖ
1640 относится Цинакальцет (Мимпара), который подтвердил свою эффективность в
1641 многоцентровом исследовании в снижении кальция в сыворотке крови у больных с
1642 метастатическим раком ОЦЖ [77,79].

1643 Из бисфосфонатов, для более эффективного контроля уровня кальция предпочтение
1644 отдается памидроновой и золендроновой кислотам для внутривенного введения. Однако
1645 прием бисфосфонатов может быть ограничен при снижении скорости клубочковой
1646 фильтрации. Также действия этих препаратов носит временный эффект (в лучшем случае-
1647 несколько месяцев).

1648 Деносуаб - эффективный препарат при тяжелой гиперкальциемии [85,126]. Кроме
1649 того, прием препарата не ограничен при сниженной скорости клубочковой фильтрации и
1650 его эффект может длиться около полугода.

1651 Кальцитонин и октреотид также как и кортикостероиды могут быть использованы
1652 для снижения кальция сыворотки, однако они носят лишь временный эффект [127].

1653 Более подробная информация изложена в разделе 6 и в таблице 8.

1654

1655

1656

1657

1658

1659

1660

1661

1662

1663

1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674

1675 **10. ПГПТ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

1676 Гиперпаратиреоз беременных – редкое состояние, его истинная распространенность
1677 остается неизвестной. Незначительное повышение ПТГ и кальция могут оставаться
1678 незамеченными на протяжении всей беременности, и в большинстве случаев выявление
1679 заболевания является случайной находкой. При этом осложнения ПГПТ во время
1680 беременности наблюдаются в 67% случаев у матерей и в 80% у плодов. Без лечения в 20-
1681 30% случаев это состояние может привести к гибели плода или новорожденного [128].

1682 **Учитывая низкую распространенность, в настоящее время не существует**
1683 **однозначной концепции по тактике ведения ПГПТ у беременных**

1684

1685 **Постановка диагноза ПГПТ во время беременности**

1686 Гиперкальциемия относится к одним из основных биохимических маркеров ПГПТ.
1687 При беременности в результате активного транспорта кальция от матери к плоду и
1688 повышения его экскреции с мочой, гипоальбуминемии уровень общего кальция может
1689 снижаться, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. Таким образом,
1690 первичная диагностика ПГПТ при беременности должна основываться на оценке
1691 кальциемии с определением ионизированной формы, являющейся наиболее
1692 информативным показателем [129].

1693 Диагноз ПГПТ должен быть заподозрен при выявлении повышения альбумин
1694 скорректированного или ионизированного кальция, при гипофосфатемии в сочетании с
1695 увеличением уровня ПТГ. Кроме того, обследование на предмет гиперпаратиреоза должно
1696 проводиться в случае любых метаболических нарушений костной системы, при

1697 нетравматических переломах, при рецидивирующей мочекаменной болезни, при стойком
1698 панкреатите и рецидивирующих язвах желудка или двенадцатиперстной кишки, при
1699 инсипидарном синдроме [130]

1700 Основным методом топической диагностики при беременности в данной ситуации
1701 является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. Компьютерная томография,
1702 скintiграфия околощитовидных желез, магнитно-резонансная томография обычно не
1703 используются из-за потенциального риска для плода.

1704 **Клинические проявления и осложнения со стороны матери и плода**

1705 Согласно данным литературы примерно в 23% случаев ПГПТ при беременности
1706 может протекать асимптомно [128]. При этом единственным проявлением заболевания
1707 остается гиперкальциемия, выявление которой, к сожалению, не всегда приводит к
1708 выяснению ее причины, определению уровня ПТГ и поиску образований околощитовидных
1709 желез.

1710 Развитие клинических проявлений коррелирует со степенью выраженности
1711 гиперкальциемии и характеризуется как костными, так и висцеральными нарушениями.
1712 Нефролитиаз считается одним из наиболее частых проявлений ПГПТ во время
1713 беременности и встречается в 26-36% наблюдений. К другим нарушениям относятся
1714 депрессия, запоры, низкотравматичные переломы, нарушения ритма сердца у матери,
1715 панкреатит, гиперкальциемический криз или неукротимая рвота беременных. В ряде
1716 случаев отсутствие своевременной диагностики и лечения заболевания приводит к
1717 развитию острой почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. Поражение
1718 центральной нервной системы возникает только при крайне выраженной гиперкальциемии
1719 и проявляется психозами, изменением сознания от сумеречного до комы. Артериальная
1720 гипертензия и преэклампсия наблюдается у 25% беременных женщин с манифестной
1721 формой ПГПТ [[128, 130, 131].

1722 Гиперкальциемический криз - наиболее опасное осложнение первичного
1723 гиперпаратиреоза, который чаще развивается в раннем послеродовом периоде после
1724 прекращения оттока материнского кальция через плаценту к плоду. В этих случаях уровень
1725 кальция обычно превышает 3,5 ммоль/л, сопровождается тошнотой, рвотой, крайне
1726 выраженной слабостью и психическими расстройствами Гиперкальциемический криз
1727 ассоциирован в 25% наблюдений с перинатальной смертностью и в 50% - неонатальной
1728 тетанией. В ряде случаев развивается уремия, приводящая к летальному исходу [132].

1729 Осложнения со стороны плода отмечаются в 80% случаев ПГПТ у беременных, не
1730 получивших своевременное патогенетическое лечение [133]. Наиболее частым и серьезным
1731 осложнением материнской гиперкальциемии является гипокальциемия новорожденных,

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

1739 **Лечение ПГПТ во время беременности.**

1740 **Хирургическое лечение**

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

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

1760 **Консервативное ведение**

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

1767 неонатальной гипокальциемии в раннем послеродовом периоде и синдрома «голодных»
1768 костей у матери. Однако, быстрое насыщение препаратами витамина D может привести к
1769 гиперкальциемическому кризу, поэтому рекомендуется использование небольших доз 500-
1770 1000 ЕД и частый контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена [128].

1771 **Медикаментозная терапия**

1772 Фармакотерапия ПГПТ при беременности лимитирована вследствие
1773 потенциального вреда для развития плода.

1774 **Кальцитонин** относится к препаратам категории С. Кальцитонин не проникает
1775 через плацентарный барьер, что считается его преимуществом. Однако, его низкая
1776 эффективность и риск развития тахифилаксии ограничивает его применение во время
1777 беременности.

1778 **Бисфосфонаты** относятся к классу препаратов категории С. В настоящее время
1779 отсутствуют контролируемые рандомизированные клинические исследования
1780 безопасности применения алендроновой кислоты при беременности и в период лактации.
1781 В исследовании на животных, использование высоких доз бисфосфонатов (в 8 раз
1782 превышающих среднетерапевтические) у беременных крыс характеризовалось
1783 тератогенным эффектом: появление костных мальформаций и нарушение
1784 эндохондриального развития костей плода. В литературе представлены единичные случаи
1785 использования бисфосфонатов при беременности, не сопровождавшиеся развитием
1786 тератогенных эффектов, тем не менее их назначение не рекомендуется [136].

1787 **Кальцимиметики** относятся к классу препаратов категории С. На сегодняшний день
1788 отсутствуют достоверные данные о влиянии препарата на обмен кальция плода. Кальций-
1789 чувствительные рецепторы присутствуют в плаценте, следовательно, применение
1790 цинакальцета может нарушить трансплацентарный транспорт кальция и вызвать
1791 подавление секреции ПТГ плода и как следствие последующую неонатальную
1792 гипокальциемию. С другой стороны, отрицательное влияние кальцимиметиков на
1793 активность околотитовидных желез плода, находящихся в супрессивном состоянии на
1794 фоне первичного гиперпаратиреоза у матери, не представляется значимым [137]. В
1795 литературе описаны единичные случаи успешного применения кальцимиметиков во время
1796 беременности.

1797

1798 Развитие первичного гиперпаратиреоза во время беременности наблюдается
1799 достаточно редко. Незначительное повышение ПТГ и кальция могут длительно оставаться
1800 незамеченными, так как симптомы данного заболевания при беременности остаются
1801 неспецифичными. Тем не менее, первичный гиперпаратиреоз ассоциирован с высоким

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

1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817

1818 **13. МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА**

1819 **Модель 1**

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

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

1827 Модель пациента

1828 Категория возрастная: взрослые

1829 Пол: любой

1830 Фаза: любая

1831 Стадия, степень тяжести: все стадии

1832 Осложнение: вне зависимости от осложнений

1833 Вид медицинской помощи: специализированная

1834 Условие оказания: стационар, дневной стационар

1835 Форма оказания медицинской помощи: плановая

1836

1837 **Модель 2**

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

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

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

1844 E83.5.0

1845 Код по МКБ:

1846 Модель пациента

1847 Категория возрастная: взрослые

1848 Пол: любой

1849 Фаза: любая

1850 Стадия, степень тяжести: все стадии

1851 Осложнение: вне зависимости от осложнений

1852 Вид медицинской помощи: специализированная

1853 Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая

1854 Форма оказания медицинской помощи: плановая

1855

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

1858 Событийные критерии оценки качества

1859 - был ли исследован уровень паратиреоидного гормона (да/нет)

1860 - был ли исследован уровень 25(ОН) витамина D (да/нет)

1861 - был ли исследован уровень кальция крови (да/нет)

1862 - был ли исследован уровень кальция в суточной моче (при отсутствии
1863 значимого снижения СКФ менее 60 мл/мин) (да/нет)

1864 - был ли исследован уровень фосфора крови (да/нет)

1865 - был ли исследован уровень креатинина крови (да/нет)

1866 - был ли исследован уровень щелочной фосфатазы (да/нет)

1867 - проводилось ли рентгенологическое исследование поясничного и грудного
1868 отделов позвоночника в боковой проекции (или КТ/МРТ позвоночника) для исключения
1869 компрессионных изменений позвонков или есть обоснование причины, по которой оно не
1870 было проведено (противопоказания, наличие снимков менее 6 месяцев давности) (да/нет)

1871 - проводилась ли рентгеноденситометрия или есть обоснование причины, по
1872 которой не было проведено исследование (противопоказания, проведение исследования
1873 менее 6 месяцев давности) (да/нет)

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

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

Список литературы

- 1936 1. Bilezikian JP, Khan AA and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic
1937 Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. J Clin
1938 Endocrinol Metab. 2009 Feb; 94(2):335–339
- 1939 2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C and Potts Jr
1940 JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary
1941 Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Oct;99(10):3561-9.
1942 doi: 10.1210/jc.2014-1413
- 1943 3. American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases
1944 and disorders of mineral metabolism. 8th ed. / editor-in-chief, Clifford J. Rosen ; Ames, Iowa :
1945 Wiley-Blackwell, 201
- 1946 4. Handbook of parathyroid diseases – A case-based practical guide. Editors AA Khan and
1947 OH Clark, Springer 2012, DOI 10,1007/978-1-4614-2164-1
- 1948 5. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть II.
1949 Гиперпаратиреоз. Методические рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН
1950 Дедова И.И. и член-корреспондента РАМН Мельниченко Г.А. М.; 2009 г.
- 1951 6. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ and Leese P. Epidemiology of primary
1952 hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. Clinical Endocrinology. 2009; 71:485—493
- 1953 7. Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in
1954 rochester, minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone
1955 Miner Res. 2006; Jan;21(1):171—7
- 1956 8. Wermers R, Khosla S, Atkinson E, Hodgson S, O'Fallon W , Melton,LJ,III. The rise and

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

- 1992 заболевания. - Дисс.канд.мед.наук - М.-2009.-С.114
- 1993 22. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another
1994 indication for parathyroidectomy? *Surgery*. 1999;126:1160-1166
- 1995 23. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J*
1996 *Endocrinol Invest*. 2003; 26:1136-1142
- 1997 24. Priya G, Jyostna VP, Chamber S, Bal CS et al. Clinical and laboratory profil of primary
1998 hyperparathyroidism in India. *Postgrad Med J* 2008; 84:34-39
- 1999 25. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assays. Importance of
2000 circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab*. 2005;51:21-9
- 2001 26. Cole DE, Webb S, Chan PC. Update on parathyroid hormone: new tests and new challenges
2002 for external quality assessment. *Clin Biochem*. 2007;40:585-590
- 2003 27. Souberbielle JP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney*
2004 *Int*. 2010;77:93-100
- 2005 28. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid
2006 hormone testing. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Nov;53(12):1913-9. doi: 10.1515/cclm-2015-0314
- 2007 29. Boudou P1, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-
2008 generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary
2009 hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6370-2
- 2010 30. "A Practical Approach to Hypercalcemia - May 1, 2003 - American Family Physician".
2011 Retrieved 2009-03-29
- 2012 31. Rolighed L1, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary
2013 hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011 Apr;6(2):100-7.
- 2014 32. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ:
2015 ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА, Москва 2015
- 2016 33. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The Relationship Between Serum
2017 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med*. 2011 Dec. 124(12):1165-70.
- 2018 34. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Molec*
2019 *Biol*. 2005;97:13-9
- 2020 35. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med*. 2007;357:266-81.
- 2021 36. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in
2022 patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin*
2023 *Endocrinol Metab*. 2005; 90:2122-2126
- 2024 37. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve
2025 the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. *Surg Today*. 2008; 38:222-226.
- 2026 38. Артемова А.М. Сравнительная оценка методов топической диагностики при

- 2027 первичном гиперпаратиреозе. Тезисы докладов Международного научного форума "
- 2028 патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению. Санкт-
- 2029 Петербург, 29-30 мая 2010 г. Стр. 36-37
- 2030 39. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the
- 2031 preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR*. 2007; 188:1706–1715
- 2032 40. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed
- 2033 technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary
- 2034 hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131:149–157
- 2035 41. Корнев А.И., Ветшев П.С. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная
- 2036 томография в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза //
- 2037 Материалы 16-го (ХVI) Рос. симпоз. по хирург. эндокринологии. Саранск. 2007. С. 121-122.
- 2038 42. Паша С.П., Терновой С. К.. Радионуклидная диагностика. Издательство: ГЭОТАР-
- 2039 Медиа, 2008. С. 208
- 2040 43. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary
- 2041 hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008;
- 2042 28(5):1461-76
- 2043 44. Kasai ET, da Silva JW, Mandarim de Lacerda CA et al. Parathyroid glands: combination
- 2044 of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic
- 2045 parathyroid glands. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:8–12
- 2046 45. Takagi H., Tominaga Y., Uchida K. et al. Subtotal Versus Total Parathyroidectomy with
- 2047 Forearm Autograft for Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Ann. Surg.*
- 2048 1983;198:74–79
- 2049 46. Lavelly W.C., Goetze S., Friedman K.P. et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and
- 2050 planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl*
- 2051 *Med*. 2007; 48:1084–1089
- 2052 47. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The usefulness of Bone
- 2053 metabolic Indices for the Prediction of changes in Bone mineral density after Parathyroidectomy
- 2054 in Patients with Primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*. 2006; 38(6): 411—6.
- 2055 48. Stilgren LS., Rettmer E, Eriksen EF, Hegedus L, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Skeletal
- 2056 changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa ligand mRNA levels in
- 2057 primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism.
- 2058 *Bone*. 2004; 35(1): 256—65
- 2059 49. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O’Fallon Wm, Riggs Bl. Primary
- 2060 hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*.
- 2061 1999;14:1700–1707

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

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

- 2132 with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 1. P.135–141
- 2133 75. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA et al. Long-term control primary
2134 hyperparathyroidism with Cinacalcet hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4860-4867
- 2135 76. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al. Cinacalcet reduced serum calcium concentrations
2136 in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; doi 10
2137 1210/jc 2008-2640
- 2138 77. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum
2139 calcium concentrations in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;
2140 92:3803-3808
- 2141 78. Schwarz P et al. The PRIMARA study: A prospective, descriptive, observational study to
2142 review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J*
2143 *Endocrinol* EJE-14-0355, doi: 10.1530/EJE-14-0355
- 2144 79. Khan A., Bilezikian J., Bone H., Gurevich A., Lakatos P., Misiorowski W., Rozhinskaya
2145 L., Trotman M.-L., Tóth M. CINACALCET NORMALIZES SERUM CALCIUM IN A DOUBLE
2146 BLIND RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY IN PATIENTS WITH
2147 PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH CONTRAINDICATIONS TO SURGERY.
2148 *European Journal of Endocrinology*. 2015. T. 172. № 5. C. 527
- 2149 80. Basso SM1, Lumachi F, Nascimben F, Luisetto G, Camozzi V. Treatment of acute
2150 hypercalcemia *Med Chem*. 2012 Jul;8(4):564-8
- 2151 81. Reinhard Ziegler. “Hypercalcemia Crisis,” *Journal of the American Society of Nephrology*,
2152 *J Am Soc Nephrol*, 12:53-59, 2001
- 2153 82. Carroll, M., M.D., & Schade, D., M.D. (2003). *A Practical Approach to Hypercalcemia*.
- 2154 83. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, et al; Denosumab for patients with persistent or
2155 relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst*.
2156 2013 Sep 18;105(18):1417-20. doi: 10.1093/jnci/djt225. Epub 2013 Aug 29
- 2157 84. Boikos SA & Hammers HJ 2012 Denosumab for the treatment of bisphosphonate-
2158 refractory hypercalcemia. *Journal of Clinical Oncology* 30 e299.
- 2159 85. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA, El Muayed M. Denosumab for management of
2160 parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:387–90
- 2161 86. Abdelhadi M1, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients
2162 with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Nov;83(11):3845-51
- 2163 87. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation
2164 of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary
2165 hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2000 Jun;47(3):231-7
- 2166 88. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, and Haigh PI. The effect of parathyroidectomy

- 2167 on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. Arch Surg, 141: 885-889;
2168 discussion 889-891, 2006
- 2169 89. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN
2170 type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86(12):5658e5671
- 2171 90. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine
2172 neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97 (9):2990-3011
- 2173 91. Рожинская Л.Я., Ростомьян, Л.Г., Тюльпаков А.Н.. Аденомы гипофиза и синдром
2174 множественных неоплазий 1 типа. «Клиническая нейроэндокринология» под редакцией
2175 академика РАН и РАМН И.И. Дедова, Москва, 2011 г., «УП Принт»: стр. 257-266.
- 2176 92. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel
2177 RF, Evans DB 2005 Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine
2178 neoplasia type 1. Arch Surg 140:374–382
- 2179 93. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril
2180 F, Jensen RT 2008 Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple
2181 endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent
2182 form of HPT. Ann Surg 247:501–510
- 2183 94. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH The
2184 optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic
2185 review. World J Surg. 2011; 35:1993–2005
- 2186 95. Waldmann J, Lopez CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple
2187 endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. Br J Surg. 2010; 97:1528–
2188 1534
- 2189 96. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML 2007 Is total
2190 parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine
2191 neoplasia type 1? Ann Surg 246:1075–1082
- 2192 97. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary
2193 hyperparathyroidism. Endocr J. 2009; 56:827–841
- 2194 98. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel
2195 MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the
2196 American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Thyroid.
2197 2009 Jun;19(6):565-612
- 2198 99. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. 2002 HRPT2, encoding parafibromin, is
2199 mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet 32:676-680
- 2200 100. Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. 2009 Parafibromin: functional insights. J Intern Med
2201 266(1):84-98

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

- 2237 States. *Cancer*. 2007; 109(9), pp. 1736-1741
- 2238 118. Givi, B. and Shah, J. Parathyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010; 22(6), pp.498-507.
- 2239 119. Schantz MD, Castleman MD. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*. 1973.
- 2240 31(3), p.600–605
- 2241 120. Gary L. Clayman M.D. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary
- 2242 management. *Cancer*. 2004; 100 (5), p. 900–905
- 2243 121. Oertli, D. and Udelsman, R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Berlin: Springer.
- 2244 2007;3rd ed:311-327
- 2245 122. Tan M. Loss of Parafibromin Immunoreactivity Is a Distinguishing Feature of Parathyroid
- 2246 Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(19), pp.6629-6637
- 2247 123. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. *Curr Opin*
- 2248 *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:93–7
- 2249 124. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al.
- 2250 Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26:716–26
- 2251 125. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al.
- 2252 Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98:2378–84
- 2253 126. Karupiah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N, et al.
- 2254 Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab.
- 2255 *Eur J Endocrinol* 2014;171:K1–5
- 2256 127. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485–93.
- 2257 128. Schnatz, P.F, Curry. S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based
- 2258 management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002, 57(6), 365–376
- 2259 129. Norman J., Politz D., Politz L., Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of
- 2260 rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009.
- 2261 71(1), 104–109
- 2262 130. Soto G.D., Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism
- 2263 in pregnancy. *Endocrine*. 2013 Dec;44(3):591-7. doi: 10.1007/s12020-013-9980-4
- 2264 131. Hong · M. K., Hsieh C. T. C., Chen B. H., Tu S. T., and Chou P. H., “Primary
- 2265 hyperparathyroidism and acute pancreatitis during the pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal*
- 2266 *Medicine*. 2001 Jun;10(3):214-8
- 2267 132. Malekar-Raikar S., Sinnott, B.P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare cause
- 2268 of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. *Case Rep. Endocrinol.*2011,
- 2269 520516
- 2270 133. Ip P., “Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of
- 2271 late neonatal hypoparathyroidism,” *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003; vol. 268, no. 3,

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

PROEF