МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Первичный гиперпаратиреоз

МКБ 10: **E21.0/E21.1/E21.2/E21.3/E21.4/E21.5/D44.8/D35.1/C75.0/E83.5**

Возрастная категория: **взрослые, дети**

ID: **КР88**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __ _____201_ г.

Оглавление

1.1 Определение.....8

1.2 Этиология и патогенез.....8

1.3 Эпидемиология.....8

1.4 Кодирование по МКБ-10.....9

1.5 Классификация.....9

1.6. Клиническая картина.....10

2.1 Жалобы и анамнез.....11

2.2 Физикальное обследование.....12

2.3 Лабораторная диагностика.....13

2.4.Инструментальная диагностика.....19

2.5 Иная диагностика.....24

2.6 Дифференциальная диагностика.....27

3.1 Хирургическое лечение.....31

3.2. Консервативное лечение.....36

3.3 Иное лечение.....38

6.1 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза.....41

6.2. Рак околощитовидных желез.....49

6.3. Гиперпаратиреоз и беременность.....55

Приложение Г1. Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен.....81

Приложение Г2. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза.....82

Приложение Г3. Лечение острой гипокальциемии.....83

Приложение Г4. Препараты для лечения ПГПТ.....85

Приложение Г5. Консервативное лечение гиперкальциемии.....89

Ключевые слова

первичный гиперпаратиреоз

вторичный гиперпаратиреоз

третичный гиперпаратиреоз

паратгормон

гиперкальциемия

гипофосфатемия

гиперкальциурия

околощитовидные железы

витамин D

остеопороз

гиперпаратиреоидная дистрофия

нефролитиаз

нефрокальциноз

Список сокращений

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

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

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

КТ – компьютерная томография

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий

НЛ – нефролитиаз

нПГПТ – нормокальциемический вариант ПГПТ

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон

ПТЭ - паратиреоидэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия

FHH – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familiar hypocalciuric hypercalcemia)

PTHrP – пептид, родственный паратиреоидному гормону (PTH related peptide)

UCCR – соотношение экскреции кальция/креатинина в суточной моче

Термины и определения

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия (болезнь Энгеля — Реклингхаузена, генерализованная болезнь Реклингхаузена, фиброзная кистевидная остеодистрофия) – заболевание скелета, вызванное гиперфункцией ОЩЖ и проявляющееся патологическими переломами, деформацией скелета с формированием кист (бурых опухолей).

Гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, в основе которой лежит избыточная продукция паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ).

Первичный гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ.

Вторичный гиперпаратиреоз - увеличение функциональной активности и размеров ОЩЖ при длительно сниженном уровне кальция (гипокальциемия) и повышенном уровне фосфора (гиперфосфатемия) в крови.

Третичный гиперпаратиреоз - развитие аденомы ОЩЖ и увеличение выработки ПТГ в условиях длительного существования вторичного гиперпаратиреоза.

Нефрокальциноз - диффузное отложение солей кальция в ткани почек, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью, при этом усиленный приток кальция к почкам сопровождается накоплением его внутри клеток почечного эпителия.

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

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

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

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

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

ПГПТ в 80-85% случаев обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10-15 % случаев – гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1-5% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы, и проявляются либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями. Для ПГПТ в рамках наследственных заболеваний характерно множественное поражение ОЩЖ [1-12].

1.3 Эпидемиология

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

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось, но в пилотном проекте выявлена в целом низкая распространенность ПГПТ (по базе данных ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ распространенность по Москве - 0,003%,

заболеваемость 6,8 человек на 1 млн. чел.), что не соответствует частоте гиперкальциемии (более 3%), обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения [13,14]. По данным пилотного проекта манифестные формы ПГПТ составляли 67%, а мягкие – 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм была не более 20% [15].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной [околощитовидной] железы (E21):

- E21.0 Первичный гиперпаратиреоз
- E21.1 Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках
- E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза
- E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный
- E21.4 Другие уточненные нарушения паращитовидной железы
- E21.5 Болезнь паращитовидных желез неуточненная
- E83.5 Нарушения обмена кальция
- D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы (Множественный эндокринный аденоматоз)
- D35.1 Доброкачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы
- C75.0 Злокачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

1.5 Классификация

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы. Данная классификация впервые была опубликована в 2014 году [5,16].

- **Нормокальциемический форма ПГПТ (нПГПТ)**

Диагностическими критериями нормокальциемического варианта ПГПТ являются постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция (с поправкой на альбумин) за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ. Для подтверждения

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

- **Мягкая форма.**

Характеризуется отсутствием клинических проявлений, наличием только неспецифических жалоб. Выявляется при лабораторных исследованиях, когда случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция крови и ПТГ. Может проявляться умеренной выраженностью костных нарушений (остеопения, отсутствие низкотравматических переломов) на фоне умеренно повышенного содержания кальция и ПТГ.

- **Манифестная форма**

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

-
    - Костная (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы);
    - Висцеральная (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы);
    - Смешанная – сочетание костной и висцеральных форм.

Гиперкальциемический криз — осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения содержания кальция крови (более 3,5моль/л) [17]. Развитие криза может провоцироваться инфекционным заболеванием, возникновением переломов, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом антацидных средств.

1.6. Клиническая картина

В большинстве случаев манифестный ПГПТ сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологией почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой двенадцатиперстной

кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы - панкреокалькулез) и нейрокогнитивными расстройствами. Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек [18-21].Тем не менее, в консенсусе 2014 г. утверждается, что пока нет убедительных данных считать нейрокогнитивные и сердечно-сосудистые расстройства характерными клиническими проявлениями ПГПТ, несмотря на то, что в ряде исследований было показано улучшения этих симптомов после хирургического лечения

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

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Наиболее распространенные жалобы при ПГПТ представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Основные клинические синдромы и симптомы ПГПТ в российской популяции.

	Частота	**Жалобы**	**Пояснения**	**Частота, %**
Нарушения опорно-двигательного аппарата	91%	Боли в костях		66
		Деформации скелета		20
		Патологические	Всего:	36
		Переломы	Из них множественные	
		Снижение роста		33
		Костные разрастания		8
		Артралгии	Всего:	58
			В мелких суставах кисти	12

			В крупных суставах	88
			Из них в т/б суставах	49
		Нарушение походки		37
Миопатия	46%	Мышечная слабость		46
		Атрофия мышц		30
Нефропатия	60%	Нефролитиаз	Почечные колики	24
		Немые конкременты		
		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		

При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен. Препараты, оказывающие на него влияние, указаны в Приложении Г1.

2.2 Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с гиперпаратиреозом нередко можно отметить атрофию мышц, формирование «утиной походки». Следует обратить внимание на деформации скелета, наличие костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей. При тяжелом повреждении почек и развитии ХПН может наблюдаться бледность кожных покровов (с серым оттенком).

2.3 Лабораторная диагностика

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования!

Диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив третичный гиперпаратиреоз, см. дифференциальная диагностика), при этом, уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ [1,2,25-29]

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

- *уровень общего кальция крови не более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы, принятой в конкретной лаборатории;*
- *отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;*
- *снижение МПК не более чем на 2,5 стандартных отклонения от нормативных значений МПК молодых людей (по Т-критерию) в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости) или по Z-критерию у мужчин моложе 50 лет и у женщин до менопаузы;*
- *отсутствие в анамнезе указаний на патологические переломы.*

Для постановки диагноза ***нормокальциемического варианта ПГПТ*** *необходимо исключить следующие состояния:*

1. *Дефицит витамина D. Для подавления избыточной секреции ПТГ значение уровня 25OHD должно составлять более 30 нг/мл (75 нмоль/л). (Иногда у пациентов после достижения уровня 25OHD более 30 нг/мл начинает выявляться истинная гиперкальциемия. В данном случае следует пересмотреть диагноз в пользу классических форм ПГПТ, которые были «замаскированы» дефицитом витамина D).*
2. *Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Проведение пробы с активным метаболитом витамина D для исключения вторичного гиперпаратиреоза.*
3. *Прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен. (см. Приложение Г1).*
4. *Синдром мальабсорбции (например, при целиакии).*

5. *Алиментарный дефицит кальция, магния*

Диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ может быть соответствовать критериям: постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ.

- Рекомендовано определение уровня общего кальция и/или ионизированного кальция сыворотки крови пациентам, имеющим одно или несколько из следующих клинических состояний и/или признаков:

    1. хронические боли в костях верхних и нижних конечностях, усиливающиеся при надавливании;
    2. патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей;
    3. деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитек-тоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т.п.;
    4. признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпулиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг);
    5. снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом;
    6. кальцинаты мягких тканей ;
    7. мышечную слабость, проксимальную миопатию;
    8. нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;
    9. инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);
    10. ре-цидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. [1,2,5]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Для подтверждения истинной гиперкальциемии рекомендуется прямое определение ионизированного кальция или расчет альбумин-скорректированного кальция. [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1).

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

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

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

- *Общий кальций плазмы (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл) + 0.8 x (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл))*
- *Общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 x (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) [Dickerson RN, 2004]*
- *Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл x 0,25 ==> [кальций] ммоль/л*

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Для подтверждения ПГПТ и с целью дифференциальной диагностики с семейной гипокальциурической гиперкальциемией рекомендуется определение кальция и креатинина в суточной моче, при отсутствии хронической почечной недостаточности (СКФ более 60 мл/мин). [1,2,30]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Ценность определения суточной экскреции кальция с мочой подвергалась сомнению, так как гиперкальциурия при ПГПТ встречается у 30-40% пациентов. В руководстве по диагностике и лечению мягких форм ПГПТ от 2009 г., рекомендаций по обязательному использованию этого теста нет [1]. В 2014 на основании накопленных данных об естественном течении ПГПТ было выявлено, что прогрессирование заболевания часто сопряжено с развитием нефролитиаза, что в свою очередь ассоциировано с усилением гиперкальциурии. Поэтому в консенсусе 2014 г. в показания к хирургическому лечению ПГПТ у лиц старше 50 лет внесено, что повышение экскреции кальция в суточной моче более 400 мг/сут (более 10 ммоль/сут) ассоциировано с большим риском развития осложнений и является одним из показаний к проведению паратиреоидэктомии [2].*

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

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

фракционная экскреция кальция понижена, в случае первичного гиперпаратиреоза она чаще повышена.

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

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

- Пациентам с нормокальциемической и мягкой формами первичного гиперпаратиреоза целесообразно определение уровня 25 ОН витамина D для уточнения этиологии и показаний к назначению нативных препаратов витамина D. [2,3,31-32]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Для ПГПТ характерно снижение уровня 25 ОН витамина D: у большинства пациентов с ПГПТ уровень 25 ОН витамина D – менее 30 нг/мл со средними уровнями 16-18 нг/мл. Согласно данным европейской консенсусной группы по ПГПТ от 2014 г., уровень 25 ОН витамина D следует измерять всем пациентам с ПГПТ и назначать препараты нативного витамина D пациентам, у которых уровень 25 ОН витамина D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) [2]. Так по данным разных авторов снижение уровня 25 ОН витамина D во Франции наблюдается у 93% пациентов с ПГПТ, в Дании - у 81%, в Китае- у 56 %, (если считать при недостаточности его уровень менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), а при дефиците – менее 10 нг/мл (25 нмоль/л)). Если брать популяцию в целом, то большинство клинических рекомендаций, в том числе и Российских, предлагает нормальные значения 25 ОН витамина D выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [32]. В то же время, примерно у 25% пациентов с ПГПТ наблюдается повышение 1,25(ОН)2 витамина D. В большинстве случаев аномально низкого уровня 25 ОН витамина D (увеличивается метаболический клиренс последнего (за счет 24-гидроксилирования), индуцированный $1,25(OH)_2D$ и, возможно, повышенным уровнем ПТГ. Это подтверждается также клиническими наблюдениями, что после успешного удаления аденомы ОЩЖ концентрация 25 ОН витамина D нормализуется до среднего популяционного уровня. Низкий уровень 25 ОН витамина D при ПГПТ ассоциируется с более низкой МПК в кортикальных костях, большими размерами паратиромы, более высокими показателями маркеров костного обмена и более частым развитием фиброзного остеита [3]. Все эти данные послужили основанием для группы экспертов четвертого рабочего совещания по*

диагностике и лечению асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза» в 2014 г. [2] включить измерение уровня 25 ОН витамина D как обязательное исследование у пациентов с ПГПТ с последующим восполнением его недостаточности или дефицита при его содержании в крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) у пациентов с мягкими формами ПГПТ и при манифестных формах с кальциемией менее 2,8.

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

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

- Для оценки функции почек и принятия решений о ведении и лечении ПГПТ обязательно исследование уровня креатинина крови и расчет СКФ. [2,9]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

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

- При сочетании повышения уровня ПТГ и нормокальциемии с целью дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпартиреоза показано проведение функциональных проб. [5, 32-36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Оценка ситуации у пациентов с повышенным уровнем ПТГ в крови и нормальным уровнем сывороточного кальция в отсутствие визуализации ОЩЖ является клинической проблемой. Данное сочетание симптомов, возможно, как при нормокальциемическом варианте ПГПТ, так и при недостаточности витамина D, а*

также других состояниях [33-35]. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза и вторичным гиперпаратиреозом, возникшим в результате недостаточности витаминаD, необходимо проведение функциональных проб (таб.3). У пациентов с ПГПТ прием витамина D/гипотиазида приводит к возникновению гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня ПТГ, а у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом – к снижению/нормализации уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.

Функциональные пробы представлены в Приложении Г2.

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

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

-У 1/3 пациентов выявляется сниженный или низконормальный уровень фосфора крови за счет фосфатурического действия ПТГ. При нормальной функции почек может наблюдаться обратная зависимость между повышением ПТГ и снижением фосфора крови. При снижении почечной функции фосфор в пределах нормы или повышен

-Повышенные или верхненормальные уровни общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и более специфичных маркеров костного метаболизма - маркеров костной резорбции (деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β-crossLaps (С-концевой телопептид) в крови) и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) при активном вовлечении скелета в патологический процесс. Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ

2.4.Инструментальная диагностика

- Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ. [38]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

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

Преимущества:

Неинвазивный, безболезненный, дешевый метод, отсутствие лучевой нагрузки.

Возможно выявление сопутствующей патологии ЩЖ.

Недостатки:

Точность метода зависит от квалификации специалиста.

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

При выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы.

- В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ, малых размерах образования (менее 1,0 см), рекомендовано проведение дополнительных визуализирующих методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии шеи и средостения с контрастным усилением. [38-46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Сцинтиграфию с 99mTc-MIBI, 99mTc-sestamibi (MIBI, МИБИ, технетрил) считают наиболее информативным методом топической диагностики при ПГПТ. Выявление увеличенных ОЩЖ проводят путем сравнения сцинтиграфических изображений, полученных при максимальном накоплении радиофармпрепарата в*

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

Преимущества:

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

Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет более 90%.

Недостатки:

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

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

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

Сцинтиграфия в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ, SPECT) - это относительно новый и относительно дорогостоящий метод, позволяющий получить не просто проекцию распределения изотопов в органах и тканях на плоскость, а серию томографических срезов органа или части тела, что значительно повышает точность и наглядность диагностики. Достигается это за счет использования ротационной гамма-камеры, вращающейся вокруг тела больного по круговой, эллиптической или сложно-адаптивной орбите, и записи нескольких десятков сцинтиграфических изображений с последующей компьютерной реконструкцией. ОФЭКТ-изображения обеспечивают хорошую топографию и трехмерную реконструкцию, что значительно улучшает определение очага поглощения радиофармпрепарата [41]. С учетом того, что пространственное разрешение ОФЭКТ

составляет от 4 до 6 мм, выявляются практически все увеличенные ОЩЖ. Наличие картины пространственного распределения РФП в различных срезах позволяет установить источник патологической фиксации изотопа и убирает наложения («шумы»), которые неизбежно имеют место при выполнении планарной сцинтиграфии.

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

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

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

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

Преимущества:

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

Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет до 87%.

Недостатки:

Лучевая нагрузка

Ограничение использования метода при хронической болезни почек.

При выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы.

- Не рекомендуется широкое использование МРТ с контрастным усилением для установления локализации патологически измененных ОЩЖ. [1, 37-39]

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

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

- Применение позитронно-эмисионной томографии (ПЭТ) рекомендуется в отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом ПГПТ при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью других методов. [1,2]

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

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

- Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ, артериография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ не рекомендуется к использованию в рутинной практике. [2,5,9,38]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Возможно проведение ТАБ предполагаемой ОЩЖ с последующим анализом уровня ПТГ в растворе, содержащем аспират с помощью стандартных наборов. Эта техника относительно безопасна и дешева, используется дли дифференциальной диагностики между образованием щитовидной и околощитовидных желез[5].*

Артериография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ применяются исключительно у пациентов, у которых с помощью неинвазивных методов не удалось визуализировать ОЩЖ. Метод требует высококвалифицированного персонала и не рекомендуется к использованию в рутинной практике.

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

2.5 Иная диагностика

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающее в себя количественную оценку минеральной плотности кости с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы. [2,3,9,47,49-51]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *Для ПГПТ характерно значительное повышение активности костного метаболизма с увеличением частоты активацией как костеообразования, так и*

костеразрушения, но клинически реобладают процессы резорбции, в связи с чем определение маркеров костного обмена нецелесообразно [47].

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

Рентгенологическое обследование костей при наличии показаний (кистей, таза, трубчатых костей) необходимо проводить некоторым пациентам для выявления переломов и фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодистрофии; поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции для исключения компрессионных переломов тел позвонков. Ценность рентгенологического исследования скелета при ПГПТ высока, поскольку позволяет обнаружить тяжелые костные нарушения, признаки фиброзно-кистозной остеодистрофии, субпериостальной резорбции, неклинических переломов. Для ПГПТ характерна определенная рентгенографическая семиотика. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главную роль при ПГПТ [3,9, 49-51].

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

- Для определения спектра и тяжести висцеральных нарушений на фоне ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего в себя лабораторно-инструментальную оценку структуры и функции почек, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ**).** [2,9,13, 52, 54-56]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции почек [52]. Иногда поражение почек может быть*

единственным проявлением заболевания и наиболее часто протекает в виде нефролитиаза. В 13–15% случаев выявляются одиночные камни, в 25–30% — множественные и в 30–32% случаев — конкременты в обеих почках. Конкременты в почках при ПГПТ состоят преимущественно из оксалатов или фосфатов кальция [53,54].

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

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

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

Всем пациентам с ПГПТ определяют скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [2,9,54]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17% -20% с ПГПТ, при этом часть пациентов может иметь мягкую форму заболевания [55].

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

2.6 Дифференциальная диагностика

Целью дифференциальной диагностики ПГПТ с другими состояниями, сопровождаемыми повышением уровня кальция, является определение причины гиперкальциемии, что позволило бы назначить соответствующее лечение, направленное на ликвидацию первичного заболевания. У некоторых больных угрозу для жизни представляет само повышение сывороточной концентрации кальция, которое требует немедленной коррекции. В этой ситуации необходимо как можно раньше определить причину, лежащую в основе гиперкальциемии, а также начать соответствующее лечение.

Первым шагом в дифференциальной диагностике является сбор полного и детального анамнеза, во время которого обращают особое внимание на известные симптомы, связанные с гиперкальциемией.

Наиболее распространенными причинами бессимптомной гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз и применение различных лекарственных препаратов. В числе последних диуретики из группы тиазидов и производные витамина D. Бессимптомная гиперкальциемия может быть постоянным или случайно обнаруженным проявлением «скрытых» новообразований или саркоидоза. Для последнего, однако, характерны определенные клинические признаки. Редкую причину бессимптомной гиперкальциемии, которую обычно обнаруживают случайно, представляет семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. Основные причины гиперкальциемии представлены в табл. 2. Следует помнить, что ПГПТ является причиной гиперкальциемии в два раза чаще по сравнению со всеми остальными причинами.

Таблица 2. 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 гиперплази, 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 паращитовидных 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 (FHH)	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 синтезирует большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция. (Алгоритм см. в приложении)
4. Ассоциированная с приемом препаратов лития	Повышает порог чувствительности ОЩЖ к кальцию и может приводить к повышению уровня кальция и ПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
1. Неоплазии: • Паранеопластическая секреция ПТГпП • Заболевания, ассоциированные с локальным остеолизисом (включая метастазы)	ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Метастазы р остеобластов. От соотношения активности остеокластов и остеобластов зависит тип метастаза - остеолитический или остеопластический.
2. Избыточное действие витамина D • Передозировка препаратами нативного витамина D или активных метаболитов витамина D • Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) • Синдром Вильямса –	Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл Назначение активных метаболитов витамина D в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов. 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 относите льно сниженными маркерами 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

3. Лечение

3.1 Хирургическое лечение

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

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения операции опытными хирургами [9]. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания.*

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

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

ОЩЖ. Безусловно, для обеспечения оптимальной длительности операции анализ крови на паратгормон в подобных случаях должен выполняться с максимальной скоростью [57-62].

После успешно проведенной паратиреоидэктомии отмечается ряд положительных изменений. Прирост МПК в течение первого года и более после ПТЭ до 12% в позвоночнике и шейке бедренной кости, темп прироста может сохраняется в течение многих лет после удаления паратиромы (паратиром). Прирост МПК в лучевой кости (radius 33%) через 6 месяцев достигает +6%, с дальнейшим сохранением темпа прироста на этом уровне до 24-го месяца (+7% от исходной МПК). Уменьшается риск возникновения переломов независимо от возраста, пола и исходных уровней кальция и ПТГ, веса удаленной ОЩЖ и гистологического заключения. Снижается частота возникновения новых конкрементов, тем не менее риск рецидива нефролитиаза сохраняется в течение 10 лет. Может отмечаться улучшение концентрационной способности почек. Прекращается рецидивирование язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2,9,62].

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

- Для оценки радикальности проведения хирургического лечения рекомендуется интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 10-15 минут после удаления образования. [1,2,9, 59,63]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

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

Интраоперационное исследование уровня ПТГ до и через 15 минут после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства.

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

До сих пор существует некоторая неопределенность относительно степени интраоперационного снижения уровня ПТГ для определения радикальности лечения. Наиболее часто используется правило снижения ПТГ на 50% от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня ПТГ до удаления аденомы («Miami criterion»). Более строгим критерием является снижение уровня ПТГ до нормальных значений [2]. Следует отметить, что снижение уровня ПТГ более чем на 50% от исходного, но его сохранение выше референсных значений, может свидетельствовать как об оставшемся источнике гиперпродукции ПТГ (аденомы/гиперплазия оставшихся ОШЖ), так и о развитии ВГПТ вследствие гипокальциемии.

- В раннем послеоперационном периоде на 2-4 сутки после паратиреоидэктомии рекомендуется мониторинг уровня общего и/или ионизированного кальция. При развитии гипокальциемии показано назначение активных форм/ аналогов витамина D и препаратов кальция. [1,2,64,65,66]

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).

- Лечение препаратами активных форм витамина D/ аналогами витамина D и кальция показано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л). [64,65,66]

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).

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

креатинина крови, кальция в суточной моче – 1 раз в 1 мес, далее 1 раз в 3 месяца в течение года. [64,65,66]

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

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

Клинические проявления гипокальциемии *[17]**:** парастезии; положительные симптомы Хвостека и Труссо; тетания; ларингоспазм; изменения на ЭКГ (аритмия, удлинение интервала QT. Как правило, симптомы гипокальциемии развиваются при снижении уровня кальция менее 1,9 ммоль/л. Однако эти симптомы могут развиваться и при других значениях, зависит от скорости снижения уровня кальция [17].*

Лечение гипокальцемии представлено в приложении Г3.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *При продолжительном периоде наблюдения в послеоперационном периоде значимо снижается частота возникновения новых конкрементов, а также отмечается улучшение концентрационной способности почек. Однако ряд анестезиологических препаратов обладает нефротоксичностью, в связи с чем рекомендуется оценка креатинина с расчетом СКФ для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности (у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) [67].*

3.2. Консервативное лечение

В последнее время частота выявления пациентов с нормокальциемической и мягкой формой ПГПТ возросла до 80% [68].

Согласно проводимым исследованиям у большей части пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ, наблюдавшихся в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ [69, 70]. Однако, в ряде случаев нормокальциемического ПГПТ (40% наблюдений) в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная гиперкальциурия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПК с развитием низкотравматичных переломов [69,70]. По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с ПГПТ, подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях минеральной плотности костной ткани у неоперированных пациентов при мягком и нормокальциемическом и бессимптомном ПГПТ. Однако был выявлен ряд пациентов, у которых в процессе наблюдения возникли показания к хирургическому лечению (возникновение или прогрессирование нефролитиаза, отрицательная динамика минеральной плотности кости, низкотравматичные переломы) [19].

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- при отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой формы ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов с регулярным контролем следующих параметров:

    - уровень кальция в крови – 2-4 раза в год;
    - уровень креатинина в крови, расчет СКФ– 1 раз в 6 месяцев;
    - уровень ПТГ – 1 раз в 6 месяцев;
    - суточная экскреция кальция с мочой – 1 раз в 6 мес.;
    - УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ;
    - измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год. Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине);
    - ЭГДС– 1 раз в год.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).

- Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в следующих случаях:
- при отсутствии визуализации ОЩЖ и отказе пациента от поисковой операции;
- при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении и отказе пациента от повторной операции;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания);
- при отказе пациента от хирургического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

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

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь*

равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей, улучшению МПК по сравнению с хирургическим лечением.

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

Для коррекции осложнений ПГПТ со стороны костной системы применяются антирезорбтивные препараты для лечения остеопороза – бисфосфонаты, деносумаб (См. Приложение Г4).

3.3 Иное лечение

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

Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием для экстренной операции - удаления аденомы или гиперплазированных ОЩЖ. Паратиреоидэктомия — самый эффективный способ снизить кальций, однако на практике часто возникают причины, по которым она не проводится экстренно. Прежде всего, это тяжелое общее состояние пациента, обусловленное высокой гиперкальциемией. Для уменьшения риска общей анестезии начинают с консервативных меропри-ятий по снижению уровня кальция.

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

Поскольку дегидратация организма - одно из основных патофизиологических проявлений гиперкальциемии, терапию начинают с восполнения объема цирку-лирующей крови. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности

введение физиологического раствора начинают со скоростью 300 - 500 мл в час до полного возмещения дефицита жидкости и восста-новления диуреза (диурез не менее 200 - 300 мл/ч). Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к нормализации экскреции кальция с мочой до 2,5 - 7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бес-кальциевым диализирующим раствором [17,80,81].

На втором этапе при необходимости пытаются увеличить экскрецию кальция. Поскольку повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится форси-рованный диурез фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. При угрозе для жизни суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости [17]. При проведении форсированного диуреза с мочой теряются большие количества калия и магния, в связи с чем необходимы частая оценка их сывороточной концентрации и восполнение этих электролитов в случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиться отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция.

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

Применение только регидратации и форсированного диуреза в ряде случаев не позволяет значительно снизить уровень кальциемии, и поэтому па-раллельно начинают введение препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция. К ним относят бисфосфонаты, цинакальцет, деносумаб [17,83]. Общим свойством таких препаратов является отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней). Опубликованы случаи успешного применения деносумаба для снижения гиперкальциемии при раке ОЩЖ [73,84,85].

В Приложении Г5 представлены вышеуказанные препараты и механизм их действия.

4. Реабилитация

Специфических реабиталиционных мероприятий в отношении пациентов с первичным гиперпаратиреозом не разработано. После успешного оперативного вмешательства большинство симптомов подвергается обратному развитию. В течение 1 года после операции МПК увеличивается на 5-10 % [19,86-88].

5. Профилактика

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Как правило, в течение первых 2-3 лет после успешно проведенной паратиреоидэктомии происходит активное вос-становление костного метаболизма, существенный прирост МПК (в среднем 5-10% за год) в зависимости от выраженности костных потерь и возраста пациента [19,86-88]. В этот период может не требоваться дополнительного лечения, за исключением назначе-ния препаратов кальция и активных метаболитов витамина D.*

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

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

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

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

	МЭН 1	**МЭН 2А***	**МЭН 4**	**HPT-JT**	**FHH**	**FIHP****
OMIM#	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	*MEN1*	*RET*	*CDKN1B*	*HRPT2/CDC73*	*CASR*	Неизвестны
Кодируемый белок	Менин	RET	$p27^{(Kip1)}$	Парафибромин/ CDC73	CaSR	–
Другие проявления	Опухоли аденогипофиза	Медуллярный рак	Опухоли аденогипоф	Оссифицирующие фибромы	Хондрокальциноз,	–

я	и эндокринной части поджелудочной железы, другие нейроэндокринные и неэндокринные опухоли	щитовидной железы и феохромоцитома	иза, карциноиды, образования поджелудочной железы и надпочечников и др.	нижней челюсти, опухоли почек и матки	панкреатит	

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

- Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:
- наличие родственника первой линии родства с ПГПТ;
- возраст пациента менее 40 лет;
- множественное поражение ОЩЖ;
- рецидив ПГПТ после исходно радикально выполненной паратиреоидэктомии;
- рак ОЩЖ;
- наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома**.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:
- рецидив ПГПТ после оперативного лечения с первоначальным достижением ремиссии, возраст моложе 40 лет, множественное поражение ОЩЖ;
- клинические проявления патологии гипофиза;

- плохо контролируемая гипертония, гипертонические и симпатоадреналовые кризы;
- гипогликемии, частые обострения язвенной болезни, диарея, кризы, подозрительные на карциноидный синдром.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Для диагностики аденом гипофиза проводятся следующие обследования [90]:*

- *МРТ головного мозга (при необходимости – с контрастированием);*

- *консультация окулиста с осмотром глазного дна и измерением полей зрения;*
- *при подозрении на пролактиному: исследование уровня пролактина и биоактивного пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона (у мужчин), эстрадиола (у женщин);*
- *при подозрении на СТГ- (соматотропный гормон, гормон роста) продуцирующую аденому: инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста на 0, 15, 30, 60 и 90 минутах; при наличии сахарного диабета – возможно исследование ритма СТГ (5 точек в течение 2-х часов с интервалом в 30 мин.);*
- *при подозрении на кортикотропиному и другие варианты гиперкортицизма: Уровни кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови (два измерения - 8 часов и 23 часа), свободный кортизол в вечерней слюне в 23 часа, исследование экскреции кортизола с суточной мочой, малая дексаметазоновая проба (по уровню кортизола в крови), при отрицательном результате - большая дексаметазоновая проба. При низком уровне АКТГ, отрицательной большой дексаметазоновой пробе - КТ надпочечников. При высоком уровне АКТГ, отсутствии микроаденомы гипофиза, отрицательной дексаметазоновой пробе - поиск опухоли, источника эктопической продукции АКТГ: КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, ЭГДС, колоноскопия, УЗИ брюшной полости, щитовидной железы, органов малого таза; анализ крови на серотонин, хромогранин А, исследование 5-оксиндолуксусной кислоты в суточной моче.*

2. *Для диагностики энтеропанкреатических опухолей [90]:*

- *инструментальная диагностика: УЗИ брюшной полости стандартное и с пищеводным датчиком (ЭндоУЗИ), КТ органов брюшной полости, эзофагогастроскопия, колоноскопия, ангиография поджелудочной железы.*
- *лабораторная диагностика: при подозрении на инсулиному - 72-часовая проба с голоданием с определением каждые 3 часа глюкозы в крови; иммунореактивного инсулина, С-пептида, кортизола исходно и при снижении глюкозы менее 2 ммоль/л или клинической гипогликемии; при подозрении на гастриному - уровень гастрина в крови исходно (диагностически значимый уровень более 200 иг/мл и/или выявление «большого» гастрина) и на стимуляционной пробе с глюконатом кальция или секретином; при подозрении на глюкагоному, випому и другие редкие опухоли ЖКТ -соответственно*

исследование глюкагона, вазо-интестинального полипептида, поджелудочного полипептида, соматостатина, как в базальных условиях, так и на фоне проведения стимуляционных тестов, а также определение в крови хромогранина А.

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

В связи с тем, что при МЭН-1 все ОЩЖ подвержены риску туморогенеза, удаление всех гиперактивных ОЩЖ является методом выбора. Однако вопрос об объеме оперативного вмешательства (проведение субтотальной ПТЭ с удалением 3,5 ОЩЖ или тотальной ПТЭ), а также о времени проведения оперативного вмешательства (в ранние сроки после постановки диагноза или отсрочено), остается дискутабельным. Субтотальная ПТЭ

ассоциирована с риском развития рецидива ПГПТ у 40-60% в сроки 10-12 лет после операции [94-97]. Также рецидив возможен в 50% случаев при тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ в предплечье, при этом удаление аутотрансплантата не всегда приводит к ремиссии [96]. Тотальная ПТЭ без аутотрансплантации не рекомендуется в связи со сложностью последующей компенсации перманентного гипопаратиреоза. С связи с вероятностью наличия эктопированной ткани ОЩЖ в тимусе, при проведении хирургического лечения показана трансцервикальная тимэктомия [90].

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:
- наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- данные о наличии медуллярного рака щитовидной железы и/или феохромоцитомы и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

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

- Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (HPT-JT) показан при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков:
- рак ОЩЖ;
- наличие поликистоза почек, опухолей почек;
- наличие опухолей матки;
- наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
- наличие родственника первой линии родства с синдромом HPT-JT.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти - редкое аутосомно-доминантное заболевание. Причина – мутация гена CDC73 (другое название HRPT2), кодирующем парафибромин. ПГПТ является первым проявлением у более 95% пациентов. ПГПТ имеет более агрессивное течение, с большей частотой встречаются карциномы ОЩЖ (в 10-15% случаев), тяжелая гиперкальциемия, гиперкальциемические кризы. Чаще развивается в позднем подростковом возрасте и старше. Другие компоненты синдрома: фиброзно-костные опухоли нижней и/или верхней челюстей (оссифицирующие фибромы), опухоль Вильмса, папиллярная карцинома почки, поликистоз почек [99-100].*

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

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Оптимальная тактика лечения ПГПТ в рамках HPT-JT не разработана. Возможна ПТЭ при доброкачественном поражении одной ОЩЖ, при поражении нескольких ОЩЖ - субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. Тактика*

при раке ОЩЖ – удаление "единым блоком" злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли щитовидной железы и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы. Некоторые хирурги предлагают проведение субтотальной ПТЭ во всех случаях, но убедительные доказательные данные отсутствуют [101].

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

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

При наличии сочетания асимптомно протекающего ПГПТ и относительной гипокальциурии (соотношение кальция/креатинина в моче менее 0,01) можно заподозрить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familiar hypocalciuric hypercalcemia, FHH1) - редкое аутосомно-доминантное заболевание с доброкачественным течением. Причина – инактивирующая мутация гена кальций-чувствительного рецептора CASR. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, но могут встречаться хондрокальциноз, кальцификация сосудов, панкреатит, конкременты в желчном пузыре. Рекомендовано динамическое наблюдение за такими пациентами, поскольку ПТЭ не способна скорректировать изменение порога кальций-зависимой секреции ПТГ. При развитии симптомов ПГПТ возможно проведение субтотальной ПТЭ, хотя при этом сохраняется высокая вероятность сохранения гиперкальциемии [103].

При наличии в семье нескольких членов с ПГПТ и отсутствием других эндокринных и неэндокринных опухолей, можно заподозрить семейный изолированный гиперпаратиреоз (familiar isolated hyperparathyroidism, FIHP) – редкое аутосомно-доминантное

заболевание, характеризующееся одиночным или множественным поражением ОЩЖ в отсутствие других эндокринных и неэндокринных опухолей. В настоящее время описано более 100 семей с FIHP, но генетическая основа в большинстве случаев остается неизвестной. В 20-23% случаев заболевание обусловлено герминативной мутацией MEN1, в 14-18% - CASR, реже – CDC73, крайне редко - CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C. ПГПТ в рамках FIHP может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и НЛ, или же протекать асимптомно. Лечение – хирургическое. При поражении одной ОЩЖ проводится ПТЭ, при множественном поражении – субтотальная ПТЭ. При наличии мутаций MEN1 и CDC73 – лечение как при МЭН 1 и HPT-JT [91,104].

6.2. Рак околощитовидных желез

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

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

Считается, что для РОЩЖ характерна быстрая манифестация заболевания, более тяжелое течение, обусловленное выраженными нарушениями фосфорно- кальциевого обмена и повышенной продукцией ПТГ чем при доброкачественном новообразовании ОЩЖ (см. табл. 10). Более того, в 10% случаев РОЩЖ развивается гиперкальциемический криз (уровень кальция достигает 3-4 ммоль/л, уровень ПТГ, в среднем, превышает 3 нормы) [107].

- 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);
- пиперкальциемические кризы;

- пальпируемое образование;
- размер образования более 3 см.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

Признаки	**Аденома ОЩЖ**	**Карционома 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 $см^3$

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *При гиперкальциемии, вне зависимости от предполагаемого диагноза, дальнейшего плана обследования и лечения, в первую очередь, необходимо добиться целевого или околоцелевого уровня кальция в сыворотке крови консервативными способами (основная причина смерти пациента с РОЩЖ - гиперкальциемия).*

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

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

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

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

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

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

6.3. Гиперпаратиреоз и беременность

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

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

Постановка диагноза ПГПТ во время беременности

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

Диагноз ПГПТ должен быть заподозрен при выявлении повышения альбумин скорректированного или ионизированного кальция, при гипофосфатемии в сочетании с увеличением уровня ПТГ. Кроме того, обследование на предмет гиперпаратиреоза должно проводиться в случае любых метаболических нарушений костной системы, при нетравматических переломах, при рецидивирующей мочекаменной болезни, при стойком панкреатите и рецидивирующих язвах желудка или двенадцатиперстной кишки, при инсипидарном синдроме [130]

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

Клинические проявления и осложнения со стороны матери и плода

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

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

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

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

новорожденных, проявляющаяся как тетанией, так и мертворождением [134]. Shangold M. и соавт. проанализировали 63 случая ПГПТ, возникшего во время беременности. Перинатальные осложнения отмечались в 46% наблюдений, неонатальные осложнения – в 45%. Тетания являлась основной причиной смертности. Перинатальная смертность зафикисрована в 25% случаев. К другим фетальным осложнениям относятся преждевременные роды (13%), внутриутробная задержка плода, неонатальная тетания (25%), мертворождение и редко стойкий гипопаратиреоз [134].

Лечение ПГПТ во время беременности.

Хирургическое лечение

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

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

Консервативное ведение

В случае мягких форм ПГПТ с умеренным повышением уровня кальция допускается консервативное ведение пациенток с применением интенсивной регидратации и

ограничением потребления кальция и при необходимости добавлением петлевых диуретиков для форсированного диуреза. При недостаточности витамина D рекомендуется назначение нативных препаратов витамина D, так как это препятствует дальнейшему вторичному повышению уровня ПТГ, и необходимо для профилактики развития неонатальной гипокальциемии в раннем послеродовом периоде и синдрома «голодных» костей у матери. Однако, быстрое насыщение препаратами витамина D может привести к гиперкальциемическому кризу, поэтому рекомендуется использование небольших доз 500-1000 ЕД и частый контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена [128].

Медикаментозная терапия

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

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

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

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

литературе описаны единичные случаи успешного применения кальцимиметиков во время беременности.

Развитие первичного гиперпаратиреоза во время беременности наблюдается достаточно редко. Незначительное повышение ПТГ и кальция могут длительно оставаться незамеченными, так как симптомы данного заболевания при беременности остаются неспецифичными. Тем не менее, первичный гиперпаратиреоз ассоциирован с высоким риском развития осложнений матери, ребенка, а также высокой смертностью. Ранняя диагностика и выбор оптимальной тактики являются приоритетными в данной группе пациентов. Хирургическое лечение является единственным эффективным и предпочтительным методом лечения в случае тяжелых форм заболевания. Однако в случае мягких форм первичного гиперпаратиреоза допускается консервативное ведение под тщательным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	A	1
2	Выполнено исследование уровня 25(OH) витамина D в крови (при нормокальциемическом повышении паратиреоидного гормона)	C	3
3	Выполнено исследование уровня кальция в крови	A	1
4	Выполнено исследование уровня кальция в суточной моче (при отсутствии значимого снижения СКФ менее 60 мл/мин)	B	2
5	Выполнено исследование уровня фосфора в крови	C	3
6	Выполнено исследование уровня креатинина в крови	C	3
7	Выполнено исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	C	3

8	Выполнено рентгенологическое исследование поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции или компьютерная томография позвоночника или магнитно-резонансная томография позвоночника (при потере роста на 4 см с молодости или потере роста на 2 см за последний год или при наличии или усилении болевого синдрома в позвоночнике)	B	2
9	Выполнена рентгеноденситометрия (DXA) или есть обоснование причины (при отсутствии противопоказаний)	B	2
10	Выполнено ультразвуковое исследование околощитовидных желез	C	3
11	Выполнена консультация врача - хирурга (при наличии показаний к хирургическому лечению при первичном гиперпаратиреозе)	A	1
12	Проведена инфузионная терапия или терапия антирезорбтивными средствами или кальцимиметиками (при гиперкальциемии более 3,5 ммоль/л по общему кальцию)	B	2
13	Достигнуто снижение уровня общего кальция в крови менее 3,5 ммоль/л (при гиперкальциемическом течении заболевания)	B	2

Список литературы

1. Bilezikian JP, Khan AA and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb; 94(2):335–339. doi: 10.1210/jc.2008-1763

2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413

3. American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. / editor-in-chief, Clifford J. Rosen ; Ames, Iowa : Wiley-Blackwell, 201

4. Handbook of parathyroid diseases – A case-based practical guide. Editors AA Khan and OH Clark, Springer 2012, doi 10,1007/978-1-4614-2164-1

5. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Часть II. Гиперпаратиреоз. Методические рекомендации. Под редакцией академика РАН и РАМН Дедова И.И. и член-корреспондента РАМН Мельниченко Г.А. М.; 2009 г.

6. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ and Leese P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. Clinical Endocrinology. 2009; 71:485—493. Doi 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x

7. Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in rochester, minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006; Jan;21(1):171—7. doi: 10.1359/JBMR.05091

8. Wermers R, Khosla S, Atkinson E, Hodgson S, O"Fallon W , Melton,LJ,III. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med. 1997; 126: 433-440

9. AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2005; 11:49-54. doi: 10.4158/EP.11.1.49

10. Chiavistelli S, Bilezikian J. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism. IBMS BoneKEy. 2013; 10:314. doi:10.1038/bonekey.2013.48

11. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1122–1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022.

12. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2013;36:123–126. doi: 10.3275/8455.

13. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. - Дисс.докт.мед.наук - М.-2011 - С.253

14. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., Ростомян Л.Г., Мирная С.С., Пронин В.С., Маркина Н.В., Шебешева Е.Н., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58. № 5. С. 16-20. doi: 10.14341/Probl201258516-20.

15. Silverberg SJ, Walker MD and Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013; 16(1): 14-21. doi: 10.1210/jc.2014-1413

16. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Jian-Min L, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD and Bilezikian JP. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Oct;99 (10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413

17. Acute hypercalcaemia; Society for Endocrinology, 2013. https://www.endocrinology.org/policy/docs/13-02_EmergencyGuidance-AcuteHypercalcaemia.pdf

18. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Bone Miner Res. 2002;17(Suppl 2):N2-N11. doi: 10.1210/jc.2002-021370

19. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery [erratum in N Engl J Med. 2000;342:144]. N Engl J Med. 1999;341:1249-1255. doi: 10.1056/NEJM199910213411701

20. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2003;27:216-222. DOI: 10.1007/s00268-002-6541-z

21. Вороненко И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с первичным гиперпаратиреозом и динамика выявленных нарушений при лечении основного заболевания. - Дисс.канд.мед.наук - М.-2009.-С.114

22. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? Surgery. 1999;126:1160-1166

23. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2003; 26:1136-1142. DOI: 10.1007/BF03345264

24. Priya G, Jyostna VP, Chamber S, Bal CS et al. Clinical and laboratory profil of primary hyperparathyroidism in India. Postgrad Med J 2008; 84:34-39. doi: 10.1136/pgmj.2007.062653.

25. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assays. Importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. Clin Lab. 2005;51:21-9. doi.org/10.11613/BM.2010.027

26. Cole DE, Webb S, Chan PC. Update on parathyroid hormone: new tests and new challenges for external quality assessment. Clin Biochem. 2007;40:585–590. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.019

27. Souberbielle JP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. Kidney Int. 2010;77:93-100. doi: 10.1038/ki.2009.374

28. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid hormone testing. Clin Chem Lab Med. 2015 Nov;53(12):1913-9. doi: 10.1515/cclm-2015-0314

29. Boudou P1, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6370-2. doi: 10.1210/jc.2005-0715

30. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician. 2003 May 1;67(9):1959-66.

31. Rolighed L1, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Christiansen P. J. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):1072-80. doi: 10.1210/jc.2013-3978.

32. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА, Москва 2015

33. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The Relationship Between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. Am J Med. 2011 Dec. 124(12):1165-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.

34. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. J Steroid Biochem Molec Biol. 2005;97:13–9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.020

35. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Eng J Med. 2007;357:266–81. doi: 10.1056/NEJMra070553

36. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2122–2126. doi: 10.1210/jc.2004-1772

37. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. Surg Today. 2008; 38:222–226. doi: 10.1007/s00595-007-3612-7.

38. Артемова А.М. Сравнительная оценка методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе. Тезисы докладов Международного научного форума " патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению. Санкт-Петербург, 29-30 мая 2010 г. Стр. 36-37

39. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. AJR. 2007; 188:1706 –1715. doi: 10.2214/AJR.06.0938

40. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. Surgery 2002; 131:149–157. http://dx.doi.org/10.1067/msy.2002.119817

41. Корнев А.И., Ветшев П.С. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // Материалы 16-го (XYI) Рос. симпоз. по хирург. эндокринологии. Саранск. 2007. С.121-122.

42. Паша С.П., Терновой С. К.. Радионуклидная диагностика. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 208

43. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. Radiographics. 2008; 28(5):1461-76. DOI: 10.1148/rg.285075055.

44. Kasai ET, da Silva JW, Mandarim de Lacerda CA et al. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplasic parathyroid glands. Rev Esp Med Nucl. 2008;27:8–12. DOI: http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.19.3.g99ma10601

45. Takagi H., Tominaga Y., Uchida K. et al. Subtotal Versus Total Parathyroidectomy with Forearm Autograft for Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. Ann. Surg. 1983;198:74–79. DOI: 10.1097/00000658-198407000-00003

46. Lavely W.C., Goetze S., Friedman K.P. et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. J Nucl Med. 2007; 48:1084–1089. DOI: 10.2967/jnumed.107.040428

47. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The usefulness of Bone metabolic Indices for the Prediction of changes in Bone mineral density after Parathyroidectomy in Patients with Primary hyperparathyroidism. Horm Metab Res. 2006; 38(6): 411—6. DOI: 10.1055/s-2006-944533

48. Stilgren LS., Rettmer E, Eriksen EF, Hegedus L, Beck-Nielsen H, Abrahamsen B. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappab ligand mrNa levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism. Bone. 2004; 35(1): 256—65. DOI: 10.1016/j.bone.2004.03.012

49. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon Wm, Riggs Bl. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. J Bone Miner Res. 1999;14:1700 –1707

50. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjaer VG, Christiansen P, BlichertToft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ. 2000;321: 598 – 602

51. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. J Intern Med. 1993;234:585–593

52. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2377-2385

53. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26(2):565-572

54. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Murakami T, Ogawa T, et al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. European Journal of Endocrinology. 2003. 148; 597–602

55. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(11):4458-4461

56. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г, Васильева Т. О.Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза Остеопороз и остеопатии, 2010№1, 13-18

57. Dowthwaite SA, Young JE, Pasternak JD, Yoo J. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013; 16(1): 48-53

58. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB 2005 Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 140:374–382

59. Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay [with discussion]. Surgery. 1997;122:1107-1116

60. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. Surgery. 2002;131:502-508.

61. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism [with discussion]. Ann Surg. 2002;235:665-672

62. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb; 94(2):366–372

63. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // Эндокринная хирургия. 2011. № 2. С. 18–25

64. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA and Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013 Feb 20;168(3):R45-53

65. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug;173(2):G1-20

66. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, et al. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 2006; 24:255

67. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Jarhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. J Intern Med. 1990;227:317–324

68. Weber T, Keller M, Hense I et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsyhological symptoms in primary hyperparathyroidism. World J. Surg. 2007. Vol. 31. P. 1202–1209

69. Lowe H, Mc Mahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical Phenotype. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 3001–3005

70. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Incipient ""primaryhyperparathyroidism: a"" formefruste""of an old disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88. P. 5348–5352

71. Rossini, M., Gatti, D., Isaia, G., et al. (2001) Effects of Oral Alendronate in Elderly Patients with Osteoporosis and Mild Primary Hyperparathyroidism. Journal of Bone and Mineral Research, 16, 113-119

72. Khan, A.A., Bilezikian, J.P., Kung, A.W., et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004, 89, 3319-3325.

73. Von Schwartzenberg RJ , Elbelt U, Ventz M, Mai K , Kienitz1 T et al. Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. 2015;11

74. Peacock M.et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-termnormocalcemia in patients with primaryhyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 1. P.135–141

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

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

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

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

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

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

81. Reinhard Ziegler. "Hypercalcemia Crisis," Journal of the American Society of Nephrology, J Am Soc Nephrol, 12:53-59, 2001

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

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

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

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

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

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

88. VanderWalde LH, Liu IL, O"Connell TX, and Haigh PI. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. Arch Surg, 141: 885-889; discussion 889-891, 2006

89. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86(12):5658e5671

90. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97 (9):2990-3011

91. Рожинская Л.Я., Ростомян, Л.Г., Тюльпаков А.Н.. Аденомы гипофиза и синдром множественных неоплазий 1 типа. «Клиническая нейроэндокринология» под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, Москва,2011 г., «УП Принт: стр. 257-266.

92. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB 2005 Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg 140:374–382

93. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, JensenRT2008 Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. Ann Surg 247:501–510

94. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. World J Surg. 2011; 35:1993–2005

95. Waldmann J, Lo´ pez CL, Langer P, RothmundM, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. Br J Surg. 2010; 97:1528–1534

96. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML 2007 Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? Ann Surg 246:1075–1082

97. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. Endocr J. 2009; 56:827–841

98. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612

99. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. 2002 HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. Nat Genet 32:676-680

100. Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. 2009 Parafibromindfunctional insights. J Intern Med 266(1):84-98

101. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. Forthcoming 2015

102. Lee M, Pellegata NS. Multiole endocrine neoplasia type 4. Front Horm Res 2013; 41: 63–78.

103. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. 2000 Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. J Clin Endocrinol Metab 85(5):2042-2047

104. Warner J, Epstein M, Sweet A, et al. 2004 Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. J Med Genet 41:155-160

105. Obara T, Okamoto T, Kanbe M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. Seminars in Surgical Oncology. 1997;13(2):134–141

106. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. Seminars in Oncology. 2010;37(6):580–90

107. Mittendorf E. and McHenry C. Parathyroid carcinoma. Journal of Surgical Oncology. 2005;89(3), pp.136-142

108. Nakamura Y, Kataoka H, Sakoda T, Horie Y. and Kitano H. Nonfunctional parathyroid carcinoma. Int J Clin Oncol. 2010;15(5),500-503

109. Lee, J. Predicting the Presence of Parathyroid Carcinoma. Annals of Surgical Oncology. 2005;12(7), pp.513-514

110. Rao S, Shaha A, Singh B, Rinaldo A. and Ferlito A. Management of Cancer of the Parathyroid. Acta Oto-Laryngologica. 2002;122(4), pp.448-452.

111. Pasieka JL and Moosa Khalil. Parathyroid carcinoma (Book Chapter 26). 2012; Springer – Verlag Berlin Heidelberg. p: 311–2

112. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch AAG. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. Eur J Radiol 2009 Jun;70(3)382-92. 2009;1–8

113. Tamler R, Lewis MS, LiVolsi VA, Genden EM. Parathyroid carcinoma: ultrasonographic and histologic features. Thyroid 2005;15:744–5

114. Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland NJ, Schulte KM. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. Eur Radiol 2011;21:1865–73

115. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:1221–38

116. Kassahun WT, Jonas S. Focus on parathyroid carcinoma. Int J Surg. 2011;9:13–9

117. Lee PK et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. Cancer. 2007; 109(9), pp. 1736-1741

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

119. Schantz MD, Castleman MD. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer. 1973. 31(3), p.600–605

120. Gary L. Clayman M.D. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary management. Cancer. 2004; 100 (5), p. 900–905

121. Oertli, D. and Udelsman, R. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Berlin: Springer. 2007;3rd ed:311-327

122. Tan M. Loss of Parafibromin Immunoreactivity Is a Distinguishing Feature of Parathyroid Carcinoma. Clinical Cancer Research. 2004; 10(19), pp.6629-6637

123. Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12:93–7

124. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. Head Neck 2004;26:716–26

125. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? Cancer 2003;98:2378–84

126. Karuppiah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N, et al. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. Eur J Endocrinol 2014;171:K1–5

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

128. Schnatz, P.F, Curry. S.L. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. Obstet. Gynecol. Surv. 2002, 57(6), 365–376

129. Norman J., Politz D., Politz L., Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2009. 71(1), 104–109

130. Soto G.D., Linglart A, Sénat MV, Kamenicky P, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. Endocrine. 2013 Dec;44(3):591-7. doi: 10.1007/s12020-013-9980-4

131. Hong · M. K., Hsieh C. T. C., Chen B. H., Tu S. T., and Chou P. H., "Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis during the pregnancy. Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2001 Jun;10(3):214-8

132. Malekar-Raikar S., Sinnott, B.P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare cause of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review. Case Rep. Endocrinol.2011, 520516

133. Ip P., "Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism," Archives of Gynecology and Obstetrics. 2003; vol. 268, no. 3, pp. 227–229

134. Shangold M. M., Dor N., and Welt S. I., "Hyperparathyroidism and pregnancy: a review," Obstetrical and Gynecological Survey, 1982; vol. 37, no. 4, pp. 217–228

135. Schnatz P. F. and Thaxton S., "Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy," Obstetrical and Gynecological Survey. 2005; vol. 60, no. 10, pp. 672–682

136. Levy S., Fayez I., Taguch N., Han, J.Y., Aiello J., Matsui D., Moretti M. Koren G., Ito S., Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. Bone. 2009;44 (3), 428–430

137. Horjus C, Groot I, Telting D, van Setten P, van Sorge A, Kovacs CS, Hermus A, de Boer H. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2009;22 741–749. doi:10.1515/JPEM.2009.22.8.741

Приложение А1. Состав рабочей группы

Дедов Иван Иванович, академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Егшатян Лилит Ваниковна, к.м.н.,старший научный сотрудник центра патологии околощитовидных желез ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., научный сотрудник центра патологии околощитовидных желез ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России

Крупинова Юлия Александровна, научный сотрудник центра патологии околощитовидных желез ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Мамедова Елизавета Октаевна, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Учреждения ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., руководитель центра патологии околощитовидных желез ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центра» Минздрава России

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

У авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным первичным гиперпаратиреозом и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла до 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи - эндокринологи;
2. Врачи – терапевты;
3. Врачи общей практики (семейные врачи).

Таблица П1.

Уровень достоверности доказательств	**Источник доказательств**
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений

	Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2.

Уровень убедительности рекомендаций	**Описание**	**Расшифровка**
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности

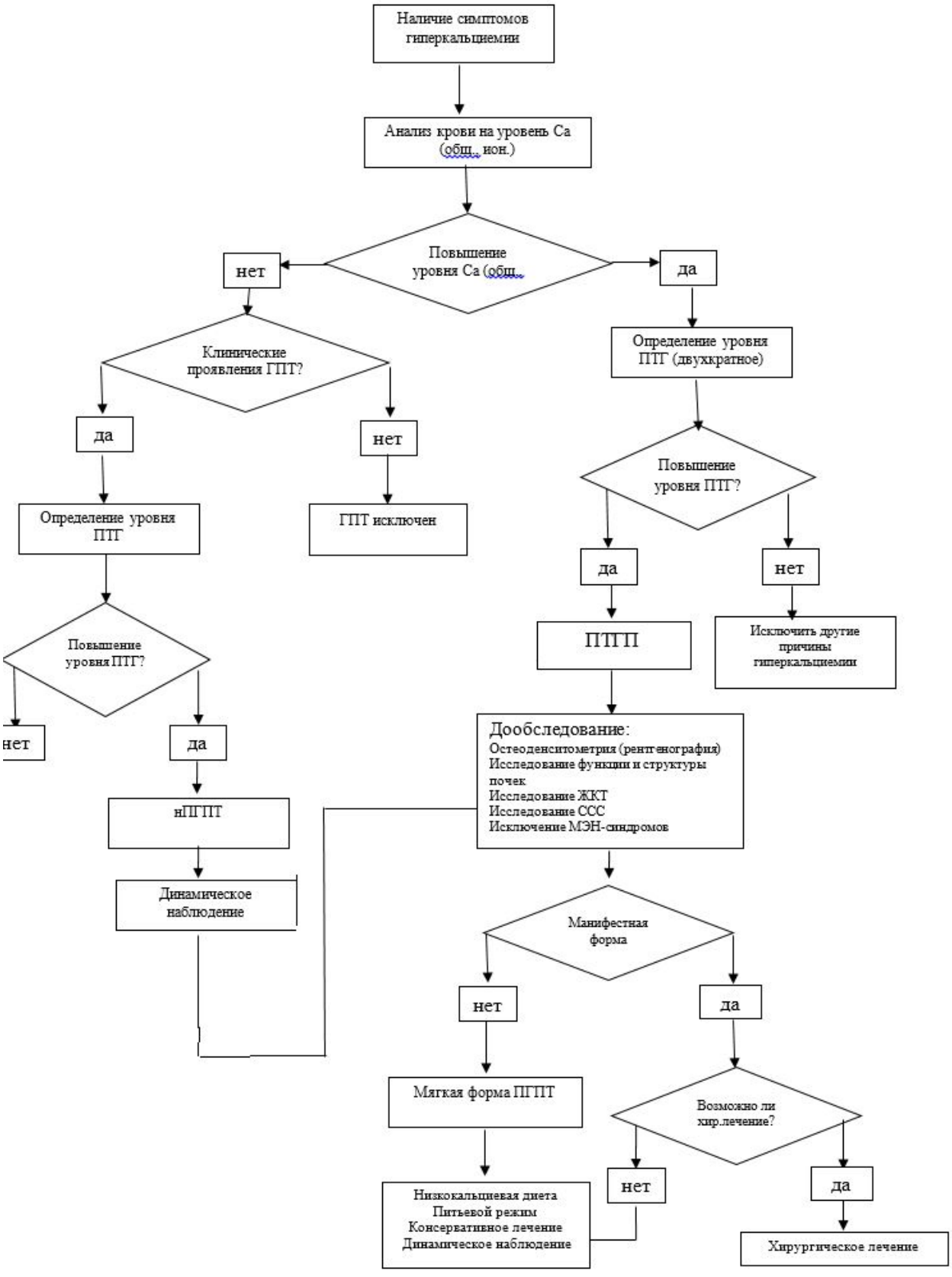
	риском) *или* нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5

Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология» (Утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. N 899н).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Кальций и фосфор являются основным материалом для формирования костей скелета, кальций участвует в сокращении мышц, регуляции ритма сердца и многих других процессах.

ПТГ - паратиреоидный гормон, регулирует обмен кальция и фосфора. Он вырабатывается в околощитовидных железах, которые расположены по задней поверхности щитовидной железы.

При патологических состояниях стойкое повышение уровня ПТГ называется гиперпаратиреозом, который бывает первичным (ПГПТ), вторичным (ВГПТ) и третичным (ТГПТ).

Кому необходимо исследование уровня кальция в крови?

• Всем пациентам с мочекаменной болезнью;

• Всем женщинам и мужчинам с диагностированным остеопорозом независимо от возраста;

• Пациентам с низкотравматичными переломами в анамнезе;

• Пациентам с развившимися деформациями костей;

• Пациентам с подозрениями на опухоли костей;

• Пациентам с выраженной общей и мышечной слабостью;

• Пациентам с множественными неспецифическими жалобами на жажду, учащенным мочеиспусканием, болями в костях, сниженным настроением, общей и мышечной слабостью;

• Пациентам с частыми диспепсическими жалобами: рвота, диарея;

• Пациентам с судорогами (болезненные подергивания мышц) в мышцах;

• Пациентам с хронической болезнью почек;

• Пациентам, получающих лечение программным или перитонеальным диализом;

• Пациентам после трансплантации почки;

• Пациентам с ограниченным приемом продуктов, содержащих кальций, фосфор (молочные продукты, морепродукты);

• Пациентам, имеющих ограничения длительного пребывания на улице: на солнце с чистым утренним воздухом;

• Пациентам, принимающих глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон)

Первичный гиперпаратиреоз может длительное время протекать бессимптомно, и проявляется только на стадии осложнений (переломы, почечные колики, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки). На сегодняшний день возможна диагностика и лечение этого тяжелого заболевания на этапе только лабораторных изменений, до развития вышеперечисленных осложнений.

Лечение первичного гиперпаратиреоза - консервативное и хирургическое. Основным методом лечения первичного гиперпаратиреоза является хирургическое - удаление аденомы околощитовидной железы. Такая операция, паратиреоидэктомия, показана всем пациентам с манифестной формой заболевания и некоторым пациентам с асимптомной формой (пациентам моложе 50 лет, а также при высоком уровне кальция крови, остеопорозе или нарушении функции почек). Однако при отсутствии симптомов заболевания некоторым пациентам старше 50 лет может быть рекомендовано наблюдение и консервативное лечение. Оно включает в себя обследование у врача один раз в 6-12 месяцев для контроля за основными показателями заболевания и состоянием органов, наиболее часто страдающих от нее. При ухудшении каких-либо показателей в дальнейшем может быть рекомендовано хирургическое лечение. При выявлении у пациента с первичным гиперпаратиреозом остеопороза и повышении уровня маркеров костного обмена, также могут быть назначены препараты, улучшающие состояние костной ткани - бисфосфонаты. Всем пациентам рекомендуется увеличить потребление жидкости до 2 литров в сутки, это поможет избежать вредного действия кальция на почки.

Приложение Г.

Приложение Г1. Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен

Наименование	Механизм действия

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

Приложение Г2. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза.

Наименование препарата	**Доза препарата**	**Интерпретация результатов**
Нативные метаболиты витамина D: Колекальциферол	С целью повышения уровня витамина D более 30 нг/мл: 50000 ЕД в неделю или по 25000 ЕД 2 раза в неделю в течение 8 недель	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.

Активные метаболиты витамина D Кальцитриол Альфакальцидол	1 мкг в сутки в течение 5-7 дней, при отсутствии гиперкальциемии/гиперкальциурии или нормализации уровня ПТГ возможно продолжение пробы до 1 месяца	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.
Тиазидные диуретики Гидрохлоротиазид	по 25 мг 2 раза в сутки в течение 1-2 недель	Подтверждение ПГПТ: значительное повышение уровня кальция сыворотки крови (нормализация через несколько суток после отмены препарата). Исключение ПГПТ умеренное повышение уровня кальция сыворотки крови в первые дни пробы (до верхней границы нормы), возвращение к исходному уровню кальция во время приема тиазидных диуретиков обычно к концу 1-й недели.

Приложение Г3. Лечение острой гипокальциемии

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

пациентов, принимающих дигоксин, поскольку быстрое в/в введение кальция при данных состояниях может спровоцировать сердечные аритмии.

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

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

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

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

*3**) Карбонат кальция** до 3 г по алиментарному кальцию на 3-6 приемов в сутки [17].*

Лечение хронической гипокальциемии.

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

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

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

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

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

Приложение Г4. Препараты для лечения ПГПТ

Бисфосфонаты (таб.1). *Механизм действия: бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции- понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой. Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2.*

Бисфосфонаты эффективно снижают маркеры в снижении маркеров костного метаболизма, повышают МПК в различных отделах скелета. В 2004 году в двойном слепом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, посвященном применению алендроната у пациентов с ПГПТ, максимальный прирост МПК отмечался в поясничном отделе позвоночника, в меньшей степени - в проксимальном отделе бедра и в шейке бедра, отсутствие достоверного прироста в дистальной трети лучевой кости [2,71,72].

Деносумаб (таб.1) *Механизм действия: представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью*

к лиганду рецептора активатора ядерного фактора кВ (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL— активатора ядерного фактора кВ (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

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

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

Таблица 1. 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

**из клинического опыта известно, что все антирезорбтивные препараты при ПГПТ в меньшей степени подавляют маркеры костной резорбции. Данный эффект заканчивается раньше, чем прописано в механизме действия лекарственного препарата. При возможности определения макреров костной резорбции рекомендуется их определение 1 раз в 6 месяцев. В случае его повышения до исходных значений или при повышении уровня*

кальция, допускается более раннее применение бисфосфонатов (золедроновая кислота 1 раз в 9 мес.,/ ибандроновая кислота 1 раз в 2 мес.).

***Кальцимиметики (таб.2).** Механизм действия: аллостерический модулятор CaSR, повышает чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию. Кальцимиметики нормализуют и поддерживают нормальные показатели уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ. Нормализация уровня ПТГ менее очевидна, наибольшее снижение уровня ПТГ отмечается спустя 2-4 часа после приема цинакальцета.*

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

Таблица 2. Данные исследований по эффективности цинакальцета при ПГПТ

Исследовани (ссылка)	Характеристика исследования пациентов	Число пациентов	Снижение Са	Снижение ПТГ	
				Плацебо	Лекарств о
Peacock M. Et al., 2005 [75]	Двойное слепое плацебо-контролир уемое исследование, Мягкая форма ПГПТ, лечение 1 год, доза 30-60 мг/сут	78: 39 плацебо, 39 – препарат	Нормокальцием ия достигнута у 73% пац. в группе лечения и у 5% в группе плацебо	Повышени ПТГ на 8%	Снижени е ПТГ на 8
Peacock M. Et al., 2009 [76]	Продолжение исследования до 5 лет, открытая фаза Доза 60 мг	45 – все получали лечение	Нормокальцием ия достигнута у 80% пациентов, нет снижения МПК и увеличения объема ОЩЖ		Снижени ПТГ на 9%

Marcocci C. et.al., 2009 Silverberg SJ. et.al, 2007	Неоперабельный ПГПТ (17) и карцинома ОЩЖ(29)	46, открытое исследование, исходный уровень Са более 3 ммоль/л, доза от 60 до 240 мг/сут	У 15 из 17 пац. С ПГПТ Са снизился более, чем на 0,25 ммоль/л У 62% пациентов с карциномой ОЩЖ Са снизился более, чем на 0,25 ммоль/л		
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%

Таблица 3 . Препараты для медикаментозного лечения ПГПТ.

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

Приложение Г5. Консервативное лечение гиперкальциемии.

Препарат	**Функция**	**Предостережения**
Отмена кальций-повышающих лекарственных средств		
Физиологический раствор 300 - 500 мл/ч (2-6 л/сут, ежедневно 1-3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановле ния диуреза	Увеличивает фильтрацию и выделение Ca^{++} Понижает Ca^{++} на 0,25 - 0,75 ммоль/л	Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
Фуросемид 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>	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	

Золедроновая кислота однократно в/в капельно -15 минут.		Нефротоксичны противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м^2, снижают Ca^{++}, снижают PO_4. Максимальные эффекты - в течение 72 часов
Кальцимиметики -цинакальцет HC1 30 - 180 мг/сут внутрь ежедневно	Агонист кальций-чувствительного рецептора возможность применения при ХПН	Гипокальциемия, тошнота, рвота
Кальцитонин 4-8 Ед/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 24 часов	Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция	Возможны рвота, судороги. Быстрое повышение Ca^{++} в течение 2-6 часов после отмены, эффект ускользания