

Утверждено:
Общественная организация
«Ассоциация эндокринных хирургов»



Президент ОО АЭХ
член-корр. РАН Ремащенко П.Н.

Клинические рекомендации



Утверждено:
Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»
Президент ОО РАЭ
академик РАН Дедов И.И.

Первичный гиперпаратиреоз

Кодирование по **E21.0/E21.2/E21.3/E21.4/E21.5/D35.1/C75.0**
Международной статистической
классификации болезней и
проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**
- **Общественная организация «Ассоциация эндокринных хирургов»**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2. Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования	26
2.5 Иные диагностические исследования.....	34
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	39
3.1 Хирургическое лечение	39
3.2. Консервативное лечение.....	46
3.3 Иное лечение.....	54
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	55
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	56
6. Организация оказания медицинской помощи	56
7. Дополнительная информация, (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	57

7.1 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза	57
7.2. Рак околощитовидных желез.....	66
7.3. Гиперпаратиреоз и беременность	72
7.4. Препараты, влияющие на показатели фосфорно-кальциевого обмена.....	76
7.5 Дифференциальная диагностика гиперкальциемии.....	77
7.6 Терапия острой и хронической гипокальциемии»	81
7.7. Консервативное лечение тяжелой гиперкальциемии	82
Критерии оценки качества медицинской помощи	85
Список литературы.....	86
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	111
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	114
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	116
Приложение Б. Алгоритм действий врача	117
Приложение В. Информация для пациента	118
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	120

Список сокращений

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

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

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МИП – минимально инвазивная паратиреоидэктомия

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий

нПГПТ – нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза

ОЦЖ – околощитовидная железа

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ/КТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией.

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПОД – почечная остеодистрофия

ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон

иПТГ – интактный паратгормон

ПТЭ - паратиреоидэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФП – радиофармпрепарат, диагностические радиофармацевтические средства

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЩЖ – щитовидная железа

Ca⁺⁺ - ионизированный кальций

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

ФНН – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia)

UCCR - отношение почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина

Термины и определения

Гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, в основе которого 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 - состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЩЖ вследствие различных заболеваний или приема некоторых медикаментозных препаратов, приводящих к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, гипوماгнемии, дефициту 25(OH)D или нарушению синтеза 1,25(OH)₂D), и в отсутствие адекватного лечения приводящее к их компенсаторной гиперплазии.

Третичный гиперпаратиреоз - эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЩЖ, несмотря на устранение причин его развития, включая успешную трансплантацию почки.

Гиперкальциемия - повышение содержания общего и/или ионизированного кальция в крови.

Гиперкальциемический криз — тяжёлое жизнеугрожающее состояние, остро развивающееся у пациентов на фоне быстрого и резкого повышения уровня кальция в крови (риск гиперкальциемического криза значительно повышается при уровне кальция крови более 3,5 ммоль/л).

Гиперкальциурия – повышение экскреции кальция с мочой.

Инсипидарный синдром - состояние, характеризующееся полидипсией, полиурией и низким удельным весом мочи (менее 1010 г/л).

Нефрокальциноз - диффузное отложение солей кальция внутри клеток почечного эпителия, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями.

Нефролитиаз - наличие конкрементов в чашечно-лоханочной системе почки.

Остеопороз – хроническое системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме.

Фиброзно-кистозный остит (osteitis fibrosis cystica, болезнь Энгеля — Реклингхаузена, паратиреоидная остеодистрофия) – заболевание скелета, вызванное гиперфункцией ОЩЖ и избыточной секрецией ПТГ, проявляющееся избыточной

остеокластической резорбцией, фиброзным перерождением костного мозга и генерализованным остеопорозом и приводящее к патологическими переломам, деформации скелета с формированием кист («бурых» опухолей).

Почечная остеодистрофия (ПОД) - широкий спектр костных нарушений вследствие хронической болезни почек, включающий в себя ПОД с высоким метаболизмом кости (фиброзный остейт и смешанную остеодистрофию), ПОД с нормальным костным обменом, ПОД с низким метаболизмом кости (адинамическую костную болезнь и остеомалацию); компонент синдрома минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ. ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПГПТ в 85-90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 5-10% случаев – множественными аденомами или гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов [2].

Патогенез опухолей ОЩЖ изучен недостаточно, в литературе обсуждается влияние некоторых протоонкогенов и генов-супрессоров опухолевой активности на развитие образований ОЩЖ. В качестве предположительных механизмов запуска гиперплазии с последующей трансформацией в аденому ОЩЖ рассматриваются хронический дефицит витамина D и усиление его инактивации в печени [3]. Постоянная потребность в гиперсекреции ПТГ, предположительно, порождает конверсию протоонкогенов в онкогены или инактивацию генов-супрессоров пролиферации. Образование опухоли часто представляет собой многоэтапный процесс, во время которого клетки приобретают

мутации/делеции в одном или нескольких генах, не исключается участие эпигенетических факторов. Большинство новообразований являются моноклональными, что подразумевает их происхождение из одной аномальной клетки. В ряде случаев спорадических форм ПГПТ могут происходить ключевые соматические онкогенные события - соматические мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *CASR* или ингибиторов циклин-зависимых киназ *CDKIs*, что приводит к опухолевой трансформации ткани. По результатам исследований с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS) было показано, что в основе формирования спорадических аденом ОЩЖ в 35% случаев лежат соматические мутации *MEN1*, и только в 10% определяются соматические мутации в других генах, например, *EZH2*, *POT1* [4].

ПГПТ, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, связан с наследственными синдромами и может быть обусловлен мутациями в различных генах. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) ассоциирован с мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*; синдром МЭН-2 - с мутациями протоонкогена *RET*; синдром МЭН-4 развивается вследствие мутации ингибитора циклин-зависимой киназы *CDNK1B* [5]. Синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НПТ-ЖТ) ассоциирован с мутациями в гене *CDC73*, кодирующем белок парафибромин [6]. Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHP) - редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием опухолей одной или нескольких ОЩЖ и отсутствием других новообразований эндокринных и неэндокринных органов, иногда может представлять собой неполный вариант других синдромов (МЭН-1, НПТ-ЖТ). FHP может быть ассоциирован с мутациями в генах *MEN1*, *CASR* и *CDC73* [7]. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH) – генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах *CASR*, *Ga11*, *AP2S1*, требует проведения дифференциальной диагностики с ПГПТ. [5]. Для карцином ОЩЖ описаны мутации в генах *CDC73* (около 50% случаев), мутации *PRUNE2* - в 18% [8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

До середины 1970-х гг. ПГПТ считали редкой патологией фосфорно-кальциевого обмена, проявляющейся тяжелой клинической симптоматикой с поражением почек (рецидивирующий нефролитиаз), костной системы (патологические переломы, деформация скелета, фиброзно-кистозный остеит) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ, рецидивирующие язвы желудка и 12-перстной кишки). По результатам крупнейшего эпидемиологического исследования, проведенного в 1965-1974 гг. в клинике Мейо

г.Рочестера (США), заболеваемость ПГПТ составила в среднем $7,8 \pm 1,2$ случая на 100 000 жителей [9].

За последние десятилетия произошли существенные изменения в представлениях об эпидемиологии заболевания. Отмечено резкое увеличение выявляемости ПГПТ, в том числе за счет бессимптомных форм, не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. Указанные данные изменения обусловлены, прежде всего, появлением автоматических биохимических анализаторов и активным внедрением повсеместного определения уровня кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Китае. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86-1% [10]. Необходимо отметить, что результаты эпидемиологических исследований остаются вариабельными, что обусловлено различиями в диагностических критериях ПГПТ и методологии биохимического скрининга кальциемии. ПГПТ может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Однако совокупность фактических данных свидетельствует о том, что частота возникновения ПГПТ увеличивается с возрастом, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54–59 лет [11]. Большинство пациентов при спорадическом ПГПТ - женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3 [11].

Наиболее объективные данные о распространенности ПГПТ представляют крупные эпидемиологические исследования, проведенные в Швеции с 1976 по 2002 годы, и десятилетнее проспективное исследование одного округа Шотландии среди всех жителей старше 20 лет [12-15]. По данным шведских исследований распространенность ПГПТ среди взрослых лиц обоих полов старше 18 лет составляла примерно 1% от всего взрослого населения, возрастая до 2,1% в группе женщин в менопаузе (55-75 лет). В результате исследования шотландской популяции за 10 лет зарегистрировано 2709 новых случаев ПГПТ: 1918 женщин (71%) и 791 мужчина (29%). В подавляющем большинстве заболевание диагностировалось у лиц старше 40 лет. Пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет, что подтверждало повышение риска развития заболевания с возрастом. Соотношение женщины/мужчины возрастало от 2 (в возрасте 40-49 лет) до 4 (в период старше 80 лет). В результате заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 000 человеко-лет [14]. В одном из последних исследований по эпидемиологии ПГПТ в Калифорнии были проанализированы данные о 15 234 пациентах с хронической гиперкальциемией, и установлено, что в 87% наблюдений причиной повышения кальция сыворотки крови являлся ПГПТ. Распространенность ПГПТ колебалась в среднем в пределах 34-120 случаев на 10000 среди женщин и 13-36 случаев среди мужчин. С возрастом определялось значимое увеличение заболеваемости в целом и превалирование

среди женщин, кроме того авторы выявили достоверную разницу в частоте развития заболевания в зависимости от этнической принадлежности пациентов (максимальная распространенность отмечена для афроамериканцев, $p < 0,0001$) [16]. Таким образом, первичное поражение ОЩЖ остается основным этиологическим фактором гиперкальциемии. Необходимо отметить, что на втором месте среди причин гиперкальциемии находятся злокачественные новообразования. В более чем 50% случаев паранеопластическая гиперкальциемия обусловлена раком молочной железы с отдаленными метастазами в кости. Гиперкальциемия наблюдается при злокачественных опухолях легких и почек, гемобластозах (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы). Повышение кальция сыворотки крови развивается в результате метастатического поражения скелета, а также локальной активации процессов костной резорбции из-за выработки метастазами цитокинов типа фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 или гуморальных активаторов остеокластов, особенно ПТГ-подобного пептида.

У большей части пациентов в Российской Федерации гиперкальциемия диагностируется отсрочено, поскольку определение содержания кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови. Это создает предпосылки для позднего выявления гиперпаратиреоза. Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 декабря 2012 года №1006 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» общетерапевтический биохимический анализ включает в себя только определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, общего билирубина, аспартат-аминотрансминазы, аланин-аминотрансминазы, глюкозы, холестерина, натрия, калия.

В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. Пилотные скрининговые исследования уровня кальция крови проводились в период с 2005 по 2017 гг. на независимых выборках взрослых жителей четырех регионов России, различных по своим экологическим и социальным условиям (Сургут $n=191$ (группа 1), Иркутск $n=243$ (группа 2), Москва $n=499$ (группа 3), Московская область $n=675$ (группа 4)). Частота гиперкальциемии по группам составила 9%, 5%, 3% и 1% случаев соответственно, составляя в среднем около 3% (51/1608). Эти результаты соответствуют американским эпидемиологическим данным, где повышение кальция сыворотки крови выявлялось в 2,7% случаев.

По данным Всероссийского регистра пациентов с ПГПТ на декабрь 2017 г., выявляемость заболевания в Российской Федерации составила 1,3 случая на 100000 населения. Пациенты из г. Москвы и Московской области составляли 2/3 базы данных. В

Москве выявляемость ПГПТ возросла до 7,6 случаев на 100 000 населения (в 2016 г. 5,6 случаев, в 2010 г. 4 случая на 100 000 населения). В Московской области выявляемость ПГПТ также увеличилась и на декабрь 2017 г. составила 6,1 случая на 100 000 населения (в 2014 г. 0,25 случаев). Несмотря на повышение распространенности, полученные данные не соответствуют частоте гиперкальциемии, обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. В основном, преобладали манифестные формы ПГПТ - в 67% случаев, бессимптомное течение заболевания определялось в 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [448].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

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

- E21.0 Первичный гиперпаратиреоз
- E21.2 Другие формы гиперпаратиреоза
- E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный
- E21.4 Другие уточненные нарушения паращитовидной железы
- E21.5 Болезнь паращитовидных желез неуточненная
- D35.1 Доброкачественное образование паращитовидной [околощитовидной]

железы

- C75.0 Злокачественное образование паращитовидной [околощитовидной]

железы

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Формы гиперпаратиреоза представлены в таблице 1.

Таблица 1. Формы гиперпаратиреоза

Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ.	состояние, характеризующееся увеличением функциональной активности ОЩЖ вследствие различных заболеваний и приема ряда медикаментозных приводящих к нарушению	эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на устранение причин его развития (включая успешную трансплантацию почки), и

	фосфорно-кальциевого гомеостаза (хронической гипокальциемии, гиперфосфатемии, дефициту 25(OH)D или нарушению синтеза 1,25(OH)2D), и в отсутствии адекватного лечения проявляющееся в их компенсаторной гиперплазии.	характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЦЖ.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Симптомный (манифестный) ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенную болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). Определение бессимптомной формы заболевания находится на стадии разработки, так как вопрос о «неклассических» проявлениях ПГПТ, прежде всего со стороны нейрокогнитивной и сердечно-сосудистых систем, до сих пор остается открытым. Прежде всего это связано с тем, что результаты имеющихся рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния паратиреоидэктомии (ПТЭ) на указанные патологические изменения, не позволяют прийти к однозначному выводу о вкладе ПТГ в нарушения сердечно-сосудистого ремоделирования и когнитивной функции [2, 10]. Кроме того, исследования показали, что при тщательном анкетировании «бессимптомных» пациентов более чем в 90% случаев отмечаются неспецифические жалобы (общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и эмоционального фона, склонность к запорам и др.). Учитывая неспецифичность данных изменений, их сложно классифицировать и можно отнести как к возраст-ассоциированным состояниям или симптомам других заболеваний, так и к проявлениям ПГПТ.

В настоящее время к пациентам с **бессимптомным ПГПТ (ранее классифицировали как мягкую форму)** относят лиц, не имеющих специфических проявлений заболевания, при этом диагностика заболевания, как правило, происходит на этапе рутинного скрининга кальция. В странах Европы и Северной Америки бес ПГПТ относится к наиболее распространенной форме болезни и составляет до 80% всех случаев. До настоящего времени точно не установлено, является ли бессимптомный ПГПТ началом заболевания или его самостоятельной формой. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большинства пациентов. Однако у некоторых пациентов с течением времени отмечается прогрессирование заболевания с развитием специфической симптоматики [11].

Наиболее часто диагностируется **гиперкальциемический вариант ПГПТ**, характеризующийся повышением уровня кальция сыворотки крови в сочетании с повышенным (редко высоко-нормальным) уровнем ПТГ. Однако ПГПТ не всегда сопровождается повышением уровня кальция крови выше верхней границы референсного диапазона. Нормокальциемия может быть транзиторной при гиперкальциемическом варианте и стойкой при нормокальциемическом варианте заболевания. **Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ)** характеризуется неизменно верхненормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, в отсутствии очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.)[11, 17]. Классификация ПГПТ представлена на рис.1.



Рис. 1 Классификация ПГПТ

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Развитие клинической картины ПГПТ обусловлено, прежде всего, патологическим действием повышенного уровня ПТГ и кальция крови. В большинстве случаев симптомный ПГПТ сопровождается «классическими» проявлениями, к которым относят нарушения опорно-двигательного аппарата (остеопороз, фиброзно-кистозный остеит, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологию почек (нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), реже ЖКТ (рецидивирующие дефекты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы - панкреокалькулез). Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция

левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), находящиеся в прямой зависимости от уровня интактного ПТГ (иПТГ), нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек, а также нейрокогнитивные расстройства [18-22]. Тем не менее, пока не достаточно данных, чтобы считать нейрокогнитивные и сердечно-сосудистые нарушения характерными клиническими проявлениями ПГПТ, несмотря на то, что в ряде исследований было показано улучшение этих симптомов после ПТЭ.

По данным литературы ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводить к повышению риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, проатерогенным нарушениям липидного спектра крови, к вторичной гиперурикемии [23-25].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза гиперкальциемической формы ПГПТ на основании результатов лабораторных исследований: гиперкальциемия в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию), гиперкальциемия в сочетании с высоконормальным уровнем ПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы).

- Диагноз гиперкальциемической формы ПГПТ рекомендуется устанавливать у пациентов при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ или высоконормальным уровнем ПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящим за его пределы), исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию, с целью решения о проведении дополнительного обследования и выбора оптимальной тактики лечения [26-28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Критерии установления диагноза нормокальциемической формы ПГПТ на основании результатов лабораторных исследований при условии минимум двукратного определения в интервале 3–6 мес: стойкая нормокальциемия (сохранение показателей альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в референсном диапазоне),

повышение уровня иПТГ после исключения возможных вторичных причин гиперпаратиреоза, нормокальциурия.

- Диагноз нормокальциемического формы ПГПТ рекомендуется устанавливать у пациентов при наличии следующих критериев [29-42] с целью решения о проведении дополнительного обследования и выбора оптимальной тактики лечения:
 - стойкое сохранение показателей альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в референсном диапазоне за весь период наблюдения при повышенном уровне иПТГ (минимум двукратное определение в интервале 3–6 мес);
 - исключение возможных вторичных причин гиперпаратиреоза (прежде всего дефицита/недостаточности витамина D ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл) и ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин));
 - отсутствие гиперкальциурии.

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

Комментарии: у ряда пациентов с ПГПТ уровень общего кальция в крови может сохраняться в пределах референсного диапазона, при повышении уровня его ионизированной фракции, что также считается гиперкальциемией и не соответствует критериям постановки диагноза нПГПТ [29]. Таким образом, определение Ca^{++} поможет избежать диагностических ошибок, однако не все клинические лаборатории располагают необходимым оборудованием. В таких случаях необходимо ориентироваться на показатели альбумин-скорректированного кальция. С целью верификации нПГПТ нормокальциемия и повышенный уровень ПТГ должны выявляться по меньшей мере в двух последующих измерениях в течение 3-6 месяцев [30, 31].

Помимо недостаточности/дефицита витамина D [32, 33] и ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин) [34, 35] также необходимо исключить и другие вторичные причины гиперпаратиреоза: прием препаратов, влияющих на уровень кальция/ПТГ (бифосфонаты (М05ВА), #деносумаб**, препараты лития) [39-42]; гиперкальциурия [36]; заболевания ЖКТ, вызывающие мальабсорбцию [37, 38].

2.1 Жалобы и анамнез

- Исследование уровня общего кальция в крови рекомендуется пациентам, имеющим одно или несколько из следующих клинических состояний и/или признаков, с целью принятия решения о дальнейшем обследовании на предмет исключения или верификации ПГПТ:

- клинические симптомы гиперкальциемии, включая инсипидарный синдром (полиурия/никтурия/полидипсия, не обусловленные сахарным или несахарным диабетом); тошноту, рвоту, снижение аппетита, дегидратацию [43, 44];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- остеопороз или предшествующие низкоэнергетические переломы в анамнезе (особенно переломы шейки бедра, переломы дистального отдела костей предплечья), клинические проявления фиброзно-кистозного остеита, включая деформации скелета, боли в ребрах [45-49];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- нефролитиаз (особенно рецидивирующий), нефрокальциноз [49-55];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- рецидивирующую язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, калькулезный панкреатит [56-58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: клинические проявления ПГПТ в большинстве случаев обусловлены гиперкальциемией. Легкая гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови <3 ммоль/л (12 мг/дл)) может длительно оставаться бессимптомной или проявляться в виде неспецифических жалоб, таких как общая и мышечная слабость, утомляемость, снижение эмоционального фона. Умеренная гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови >3 -3,5 ммоль/л (12-14 мг/дл)) при хроническом течении может протекать с минимальной симптоматикой. Быстро прогрессирующая гиперкальциемия может сопровождаться ухудшением состояния в виде появления таких симптомов, как полиурия, полидипсия, дегидратация, снижение аппетита, тошнота, мышечная слабость. У пациентов с тяжелой гиперкальциемией (общий кальций сыворотки крови $>3,5$ ммоль/л (14 мг/дл)) отмечается высокий риск гиперкальциемического криза [59, 60]. При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (см. раздел 7.4).

Нефролитиаз – одно из основных осложнений ПГПТ, поэтому необходимо учитывать наличие в анамнезе приступов спастических болей в поясничной области (почечная колика) с тошнотой, рвотой, изменением мочевого осадка, лейкоцитурией и гематурией. В 10% случаев симптомный нефролитиаз при ПГПТ может характеризоваться рецидивирующим течением с частыми приступами почечной колики [55, 61]. По результатам последних исследований частота симптомного нефролитиаза в когорте пациентов с ПГПТ значительно сократилась, однако при

использовании визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) почек и надпочечников) чаще стали диагностировать «молчащие» формы заболевания (бессимптомный нефролитиаз/нефрокальциноз) [62]. Анализ результатов обследования когорты пациентов с нефролитиазом (5 крупных исследований, n=5927) продемонстрировал, что распространенность ПГПТ в данной популяции может значимо превышать общепопуляционные значения и достигать 3,2-5% [50-54].

Фиброзно-кистозный остеит относится к тяжелым костным нарушениям, характерным для симптомного (манифестного) ПГПТ и сопровождается выраженными болями в костях, деформациями скелета и патологическими переломами. В настоящее время фиброзно-кистозный остеит диагностируется значимо реже, тем не менее пациенты могут сообщать о перенесенных низкоэнергетических переломах. При бессимптомном течении ПГПТ патологические изменения скелета верифицируются, как правило, при снижении минеральной плотности кости (МПК) по результатам рентгеноденситометрии [2, 63]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПГПТ чаще выявляется среди пациентов старшей возрастной группы с переломом шейки бедра по сравнению с лицами с остеопорозом (диагностированным по результатам рентгеноденситометрии), но без перелома (n=888, 4,7% против 1,13%) [45]. При обследовании женщин в постменопаузе (n=119) в 6,7% случаев при наличии перелома дистального отдела предплечья в анамнезе выявляется ПГПТ [46].

Необходим тщательный сбор анамнеза касательно других симптомов, ассоциированных с ПГПТ, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, острый панкреатит, чаще ассоциированных с умеренной и тяжелой гиперкальциемией [64]. Рецидивирующие пептические язвы верхних отделов ЖКТ ранее относились к частым осложнениям ПГПТ. В настоящее время они встречаются значимо реже и более характерны для молодых пациентов с синдромами множественных эндокринных неоплазий и сопутствующими гастрин-продуцирующими опухолями. Результаты исследований патогенетической взаимосвязи между ПГПТ-опосредованной гиперкальциемией и повышенной секрецией гастрина и желудочного сока остаются противоречивыми [65-67].

Проявления со стороны мышечной системы, включающие проксимальную мышечную слабость и атрофию, в настоящее время редки, но многие пациенты с ПГПТ предъявляют субъективные жалобы на повышенную утомляемость и генерализованную слабость [68-70]. Ранее к классическим психическим проявлениям ПГПТ относили тяжелое нарушение когнитивных функций и сознания, острый психоз. В настоящее время

все чаще сообщается об умеренных психических расстройствах, таких как усталость, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна, ухудшение памяти и неспособность сконцентрироваться. Многие пациенты оценивают изменения своего состояния лишь ретроспективно, после успешного хирургического лечения, отмечая улучшение общего качества жизни, памяти и настроения[70-73].

Необходим тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза при подозрении на синдромальные формы эндокринопатий (см. главу «Наследственные формы ПГПТ») [5].

Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с тяжелым течением ПГПТ 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.

2.2 Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на ПГПТ рекомендуется оценка общего физического состояния, измерение роста (выявление снижения роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за всю жизнь), нарушений походки, визуальное исследование мышц и скелета (деформации, переломы), наличия костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей с целью выявления характерных проявлений заболевания со стороны костной системы [10, 74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования.

- Пациентам с впервые выявленной гиперкальциемией рекомендуется повторное исследование уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция в крови с целью исключения ложноположительных результатов лабораторных анализов [27, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *около 99% кальция депонируется в костной ткани и лишь 1% циркулирует во внутриклеточной жидкости и в плазме крови. В плазме кальций присутствует в ионизированной форме (около 50%), в связанном с белками состоянии (45%, в основном с альбуминами) и с комплексирующими анионами (фосфатом, цитратом*

— около 5%). Метаболически активной считается свободная (ионизированная) форма кальция.

Гиперкальциемический вариант ПГПТ составляет большинство случаев заболевания, поэтому при подозрении на ПГПТ первоначально показано определение уровня альбумин-скорректированного кальция крови, при этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном измерении, прежде чем пациенту будет назначено расширенное обследование. Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков [76].

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:

- альбумин-скорректированный кальций крови (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция крови (ммоль/л) + $0.02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина крови (г/л)})$;
- альбумин-скорректированный кальций крови (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция крови (мг/дл) + $0.8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина крови (г/дл)})$;
- коэффициент пересчёта: $[\text{кальций}] \text{ мг/дл} \times 0,25 = [\text{кальций}] \text{ ммоль/л}$.

Ложных результатов можно также избежать путем прямого определения ионизированного кальция (Ca^{++}) [27]. Этот показатель менее вариабельный, однако, для его определения необходимо специальное оборудование - анализатор с использованием ион-селективных электродов, доступность которого в клинических лабораториях может быть лимитирована. Корректность определения Ca^{++} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния pH крови на его концентрацию. Кислотно-щелочное состояние влияет на содержание Ca^{++} в крови путем воздействия на процесс связывания кальция с белками. Ацидоз уменьшает его связывание с белками крови и ведет к увеличению уровня Ca^{++} , в то время как алкалоз усиливает процесс связывания кальция с протеинами и снижает его уровень. Эта корректировка заложена в программу современных анализаторов, однако в более ранних моделях не использовалась [75]. Таким образом, в рутинной практике показано определение альбумин-скорректированного кальция, а не его ионизированной фракции.

- С целью верификации диагноза пациентам с подозрением на ПГПТ рекомендуется исследование уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (иПТГ) [27, 28, 76-81]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

Паратиреоидный гормон

У пациентов с ПГПТ уровень ПТГ, как правило, повышен или находится на верхней границе референсного диапазона [27, 28]. В случае приема лекарственных средств, способных влиять на уровень кальция и/или ПТГ (см. раздел 7.4), проведение лабораторных тестов показано после отмены препаратов. Уровни ПТГ, находящиеся в нижнем диапазоне нормальных значений ($<25-30$ пг/мл), более характерны для других состояний, ассоциированных с развитием гиперкальциемии. Прежде всего необходимо исключить паранеопластические процессы как вторую наиболее частую причину повышения уровня кальция крови.

В настоящее время существуют наборы второго и третьего поколения для определения уровня иПТГ. Наборы второго поколения применяют иммунорадиометрические (IRMA) и иммунохемилюминиметрические (ICMA) методы и улавливают как интактную молекулу ПТГ1-84, так и крупные гормонально-неактивные С-терминальные фрагменты (ПТГ 4-84, ПТГ 7-84, ПТГ 10-84 и ПТГ 15-84) и, таким образом, могут завышать концентрацию биологически активного гормона в сыворотке [77]. Эти фрагменты составляют до 20% иммунореактивного ПТГ в сыворотке у лиц с сохранной функцией почек и до 50% у лиц с почечной недостаточностью. Наборы третьего поколения специфичны для интактного ПТГ1-84, поскольку улавливающее антитело распознает фрагмент ПТГ39-84, а проявляющее АТ – небольшой N-терминальный участок ПТГ1-4. Следовательно, наборы третьего поколения обладают большей диагностической чувствительностью. По сравнению с наборами второго поколения концентрация иПТГ, измеренная с помощью наборов третьего поколения, на 20% и 50% ниже у здоровых лиц и у лиц с почечной недостаточностью, соответственно. Недостатком данных наборов является то, что они также распознают молекулу ПТГ1-84, претерпевшую посттрансляционные изменения (фосфорилирование по серину) на участке 15-20 (N-ПТГ), и являющуюся вследствие этого гормонально-неактивной формой. Однако вклад этой молекулы в конечный уровень ПТГ, измеренный с помощью наборов третьего поколения, составляет менее 10% у здоровых лиц и менее 15% у лиц с почечной недостаточностью. N-ПТГ может в избытке продуцироваться при карциноме ОЦЖ и тяжелом гиперпаратиреозе [82].

При оценке чувствительности наборов второго и третьего поколения в диагностике ПГПТ не получено клинически значимых различий (91,3% против 89,1%

соответственно), таким образом, чувствительность наборов второго и третьего поколений для выявления повышенного уровня иПТГ одинакова [78].

У 1/3 пациентов за счет реципрокного отношения между кальцием и фосфором выявляется гипофосфатемия. При нормальной функции почек может наблюдаться обратная зависимость между повышением иПТГ и снижением фосфора крови. При снижении почечной функции фосфор сохраняется в пределах нормы или повышается. Также для ПГПТ характерны повышенные или верхненормальные уровни общей щелочной фосфатазы и более специфичных маркеров костного метаболизма при активном вовлечении скелета в патологический процесс: маркеров резорбции – в крови С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх, β -crossLaps), N-концевого телопептида коллагена 1 типа (NTх), в моче – дезоксипиридинолина и NTх; маркеров костеобразования – в крови остеокальцина и N-концевого пропептида проколлагена 1 типа (PINP). Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ [10].

- С целью оценки фильтрационной функции почек и определения показаний к хирургическому лечению, а также для исключения вторичных причин повышения уровня иПТГ пациентам с подозрением на ПГПТ рекомендуется исследование уровня креатинина в крови с расчетом СКФ [79, 83-85]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Креатинин сыворотки считается важным диагностическим инструментом в когорте пациентов с ПГПТ, так как почки являются одним из основных органов регуляции обмена кальция и фосфора в организме. Эксперты KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, инициатива по качеству для улучшения исходов заболеваний почек) рекомендуют проводить оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании возрастных, половых, расовых параметров и сывороточных показателей креатинина, альбумина, мочевины и азота. Снижение фильтрационной функции почек характерно для пациентов с ПГПТ, получены доказательства роли развития ХБП С3–С5 в повышении риска внезапной смерти при ПГПТ. Кроме того, прогрессирующее снижение СКФ ассоциировано с повышением уровня ПТГ и усилением резорбтивных процессов в костной ткани [34, 35, 85]. Клиренсовые радиоизотопные методики – «золотой стандарт» в определении СКФ, однако стоимость и технические сложности резко лимитируют их широкое применение. В клинической практике для расчета СКФ могут быть использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обойтись без суточного сбора мочи (формулы Кокрофта-Голта, MDRD, CKD-EPI). Формула CKD-EPI дает более точные результаты,

в том числе и при сохранной функциональной способности почек, что позволяет использовать ее для амбулаторной практики [86]. Показатель может быть рассчитан автоматически с помощью специальных онлайн-калькуляторов.

- Пациентам с ПГПТ рекомендуется исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови с целью диагностики его недостаточности/дефицита [87-90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: между уровнями ПТГ, Ca^{++} и активной формой витамина D (кальцитриолом) существуют реципрокные регуляторные связи. Увеличение синтеза и секреции ПТГ повышает содержание Ca^{++} в крови и ускоряет гидроксилирование витамина D в почках; по принципу отрицательной обратной связи повышенные концентрации Ca^{++} и кальцитриола угнетают продукцию ПТГ. В нормальных физиологических условиях дефицит витамина D и гипокальциемия способствуют увеличению синтеза ПТГ. Низкий уровень 25(ОН)D при ПГПТ ассоциирован с более высоким уровнем ПТГ и, более низкой МПК в кортикальной зоне костей и более высокими показателями маркеров костного обмена, более частым развитием фиброзного остеита и большим весом аденомы ОЦЖ [87-89]. Оценка статуса витамина D проводится путем исследования уровня 25-ОН витамина Д в крови, что является наиболее доступным и надежным методом лабораторной диагностики [75]. В случае выявления недостаточности/дефицита 25(ОН)D показано его восполнение, по возможности на дооперационном этапе или в раннем послеоперационном периоде (см. раздел 3.2 Консервативное лечение). [90].

- С целью верификации диагноза пациентам с ПГПТ и удовлетворительной фильтрационной функцией почек ($\text{СКФ} > 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) рекомендуется исследование уровней кальция и креатинина в моче (суточный анализ) с расчетом отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: исследование уровня кальция в суточной моче (суточной) по отношению к экскреции креатинина необходимо с целью дифференциальной диагностики ПГПТ и FHH. FHH – это редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в почках и ОЦЖ. Диагноз FHH может быть заподозрен при сочетании гиперкальциемии, нормального или несколько повышенного уровня ПТГ и относительной гипокальциурии. Поскольку экскреция кальция с мочой за фиксированный интервал времени значительно

зависит от СКФ и продолжительности времени сбора мочи, общая экскреция кальция не является ценным показателем для дифференциальной диагностики случаев ФНН от типичного ПГПТ. В связи с этим используется расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR), который обычно при ФНН составляет менее 0,01 (формула для расчета $CaCl/CrCl = [Ca_{ui} \times Cr_s]/[Cr_{ui} \times Ca_s]$, где $CaCl$ – клиренс кальция, $CrCl$ – клиренс креатинина, Ca_{ui} – концентрация кальция в моче (ммоль/л), Cr_s – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), Cr_{ui} – концентрация креатинина в моче (мкмоль/л), Ca_s – концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л)). Для ПГПТ индекс UCCR обычно составляет более 0,02, однако Christensen S.E. с коллегами продемонстрировал, что отрезная точка UCCR менее 0,01 без исследования гена CASR выявит только 65% пациентов с ФНН и неверно классифицирует 4% пациентов с ПГПТ как имеющих ФНН. Показатель UCCR в пределах 0,01-0,02 имеют 33% пациентов с ПГПТ, а 35% пациентов с ФНН имеют $UCCR \geq 0,01$ [26].

Генетическое тестирование показано всем пациентам с подозрением на ФНН ($UCCR < 0,01$ при повторных исследованиях), так как выявление патогенной мутации или вероятных патогенных вариантов подтвердит диагноз. Наиболее характерны мутации в гене CASR (около 65%) однако могут встречаться и более редкие причины заболевания, ассоциированные с генами GNA11 и AP2S1. В настоящее время на территории Российской Федерации доступно секвенирование только гена CASR, но нужно учитывать, что данный ген обладает широким спектром миссенс-вариантов с неясной патогенностью [91]. Более того, отсутствие мутаций во всех указанных генах не позволяет окончательно опровергнуть диагноз ФНН. Генетическое тестирование имеет ограниченную чувствительность, так как > 25% пациентов с клиническим диагнозом ФНН не имеют герминальных мутаций в CASR/GNA11/AP2S1. Требуется регулярный мониторинг пациентов с отрицательными результатами генетического исследования, динамический расчет UCCR. Важным критерием в постановке диагноза может выступить семейный скрининг на ФНН (определение кальциемии с последующим расчетом UCCR при необходимости), так как пенетрантность данного заболевания составляет >90% [92]. Таким образом, семейный скрининг, несмотря на результаты генетического тестирования, является ключевым инструментом, а определение уровня кальция у родственников первой линии родства помогает в своевременной постановке диагноза ФНН.

Дополнительной ценностью определения суточной кальциурии является оценка риска возникновения или прогрессирования нефролитиаза. При выявлении суточной экскреции кальция выше 10 ммоль/сутки показано проведение хирургического лечения

ПГПТ (см. раздел «Хирургическое лечение»). Необходимо отметить, что исследование кальция в моче неинформативно при снижении функции почек ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²).

- С целью дифференциальной диагностики между первичным нормокальциемическим (нПГПТ) и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) пациентам с сочетанием повышенного уровня иПТГ и нормокальциемией рекомендовано проведение функциональных проб [74, 93-96].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: сочетание повышенного показателя иПТГ в крови с нормальным уровнем сывороточного кальция остается актуальной клинической проблемой. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и ВГПТ, возникшим в результате недостаточности витамина D или при других состояниях [98, 99] необходимо проведение функциональных проб (таб.2) [30, 31]. У пациентов с ПГПТ прием препаратов витамина D и его аналогов (#колекальциферола**, #альфакальцидола**, #кальцитриола**) и/или #гидрохлоротиазида** , как правило, провоцирует развитие гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня иПТГ, а у пациентов с ВГПТ – нормализацию уровня иПТГ при стойкой нормокальциемии [98, 100].

К одной из наиболее частых причин повышения иПТГ у пациентов со стойкой нормокальциемией можно отнести недостаточность/дефицит витамина D, в большинстве случаев протекающие бессимптомно. Хронический дефицит 25(ОН)D сопровождается развитием относительной (реже абсолютной) гипокальциемии, в ответ на которую компенсаторно увеличивается синтез ПТГ. Подавление компенсаторной избыточной секреции иПТГ у большинства людей наблюдается при концентрации 25(ОН)D сыворотки крови более 30 нг/мл [38, 101].

Достижение целевого уровня 25(ОН)D не всегда позволяет получить однозначное представление о генезе гиперпаратиреоза, так как у одного пациента может иметь место сочетание нескольких факторов, приводящих к гиперсекреции ПТГ. Целевой уровень 25(ОН)D и нормальная расчетная СКФ (рСКФ) не исключают наличие дефицита активных форм витамина D. У 13% пациентов с рСКФ ≥ 80 мл/мин может отмечаться сниженная концентрация 1,25(ОН)₂D₃, а среди пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин низкие уровни кальцитриола могут фиксироваться более чем у 60% пациентов [102]. В связи с этим, для дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ, особенно в популяции пациентов с различными стадиями ХБП, актуальной представляется функциональная проба с-витамином D и его аналогами.

При наличии гиперкальциурии целесообразно проведение пробы с тиазидными диуретиками (тиазидами). Эта проба имеет ряд существенных ограничений. Требуется обязательный контроль электролитов во время проведения пробы, в ряде случаев – до ее инициации. Не стоит проводить пробу с тиазидными диуретиками у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², так как, с одной стороны, хроническая болезнь почек 3-5 стадии сама по себе является причиной повышения уровня иПТГ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов, а с другой – клиренс креатинина менее 30 мл/мин является абсолютным противопоказанием к приему этих препаратов. Кроме того, следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями ритма сердца, получающих сердечные гликозиды, глюкокортикостероиды, в связи с высоким риском развития гипокалиемии и нарушений сердечного ритма [97].

Необходимо учитывать, что длительный дефицит витамина D может приводить к развитию гиперплазии одной или всех ОЦЖ вследствие снижения тормозящего действия витамина D на деление клеток ОЦЖ, а также вследствие стимулирующего влияния низкого уровня кальция крови на этот же процесс. Поэтому визуализирующие методики не применяются для дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза.

Таблица 2. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной нормокальциемической формой первичного гиперпаратиреоза и вторичным гиперпаратиреозом.

Наименование препарата	Доза препарата	Интерпретация результатов	Сроки проведения
#Колекальциферол**[98, 103, 104]	Пациентам с установленным дефицитом/недостаточностью 25(ОН) витамина D 50 000 МЕ еженедельно в течение 8-4 недель	Подтверждение ПГПТ: отсутствие снижения уровня иПТГ (или его повышение от исходных значений) и/или -в ряде случаев -появление гиперкальциемии. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне.	До достижения целевого уровня 25 (ОН) витамина D более 30 нг/мл (75 нмоль/л)
#Альфакальцитриол* / #Кальцитриол**[94, 105]	Пациентам при нарушении обмена кальция и фосфора вследствие нарушения эндогенного синтеза 1,25 дигидроксиколекальциферола (активного метаболита витамина D)	Подтверждение ПГПТ: отсутствие снижения уровня иПТГ (или его повышение от исходных значений) и/или часто появление гиперкальциемии. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне.	От 5-7 дней до 1 месяца

	1 мкг в сутки в течение 5-7 дней, исследование уровня кальция общего, альбумина, иПТГ в крови на 5-7 день. При отсутствии гиперкальциемии продолжение пробы до 1 месяца ¹		
Тиазиды: #Гидрохлоротиазид ** [90][93][449]	По 25 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. Исследование уровня кальция общего, альбумина, ПТГ в крови на 15-й день приема препарата.	Подтверждение ПГПТ: отсутствие нормализации иПТГ (или его повышение от исходных значений) и/или в ряде случаев появление гиперкальциемии. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне.	2 недели

¹ Возможно более длительное проведение пробы: при выявлении тенденции к снижению ПТГ и нормокальциемии продолжить пробу до развития гиперкальциемии - под контролем врача

- С целью дифференциальной диагностики между нПГПТ и ВГПТ в условиях стационара пациентам с сочетанием повышенного уровня иПТГ и нормокальциемией, рекомендовано проведение модифицированных функциональных проб с #альфакальцидолом**/#кальцитриолом** или #гидрохлортиазидом** (таб.3) [105, 106]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Дифференциальная диагностика различных форм гиперпаратиреоза особенно актуальна для пациентов, проходящих обследование в условиях стационара, когда за ограниченный промежуток времени требуется установить окончательный диагноз и сформировать тактику дальнейшего ведения. Стабильная нормокальциемия и нормализация иПТГ по результатам модифицированных проб позволяют подтвердить ВГПТ, не пролонгировать дифференциальную диагностику и, таким образом, снизить финансовые затраты на дополнительные обследования. Достижение гиперкальциемии в сочетании с повышенным или верхнормальным уровнем иПТГ по результатам модифицированных проб позволяют подтвердить ПГПТ, не пролонгировать дифференциальную диагностику и, таким образом, в более короткие сроки направить пациента на радикальное лечение при наличии показаний.

Таблица 3. Модифицированные короткие функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной нормокальциемической и вторичной формами гиперпаратиреоза

Наименование препарата	Доза препарата	Интерпретация результатов	Сроки проведения
#Альфакальцидол* */#кальцитриол** [105]	Пациентам при нарушении обмена кальция и фосфора вследствие нарушения эндогенного синтеза 1,25 дигидроксиколекальциферола (активного метаболита витамина D) 1 мкг в сутки в течение 3-5 дней, исследование уровня кальция общего, альбумина, иПТГ в крови на 3-5 день	Подтверждение ПГПТ: отсутствие снижения уровня иПТГ (или его повышение от исходных значений) и появление гиперкальциемии. При снижении уровня иПТГ и сохранении нормокальциемии постановка окончательного диагноза не представляется возможной, требуется продолжение пробы до 1 месяца в амбулаторных условиях. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне.	3-5 дней
Тиазиды: #Гидрохлортиазид** [106]	По 25 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней. Исследование уровня кальция общего, альбумина, иПТГ в крови на 3-5 день	Подтверждение ПГПТ: отсутствие нормализации иПТГ (или его повышение от исходных значений) и появление гиперкальциемии. При снижении уровня иПТГ и сохранении нормокальциемии постановка окончательного диагноза не представляется возможной, требуется продолжение пробы до 2-4 недель в амбулаторных условиях. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне.	3-5 дней

2.4 Инструментальные диагностические исследования

1. Диагноз ПГПТ устанавливается исключительно на основании результатов лабораторного обследования, данные визуализирующих методов исследования не должны рассматриваться в контексте верификации или исключения заболевания.

2. Применение визуализирующих методов исследования обязательно при подготовке пациентов к запланированному хирургическому лечению (паратиреоидэктомии).

3. Цель предоперационной топической диагностики образования околощитовидной железы при ПГПТ - подготовка к селективной ПТЭ (паратиреоидэктомии). Для планирования эффективного хирургического лечения требуется информация о точном месте расположения образования околощитовидной железы. Методами первой линии инструментальной диагностики при ПГПТ являются УЗИ и радионуклидные исследования (планарная сцинтиграфия (сцинтиграфия паращитовидных желез), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) паращитовидных желез, ОФЭКТ-КТ). Метод второй линии диагностики – МСКТ с контрастным усилением. Дополнительные методы исследования – ПЭТ-КТ, МРТ.

- Пациентам с ПГПТ в качестве первого этапа топической диагностики при ПГПТ рекомендуется проведение ультразвукового исследования ОЩЖ (ультразвукового исследования паращитовидных желез) [107-113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: чувствительность УЗИ в случае солитарного образования ОЩЖ по различным данным варьируется от 76 до 91% и во многом зависит от квалификации специалиста [107-110]. Специфичность метода может достигать 96% [111-113]. Установлена высокая положительная прогностическая значимость и диагностическая точность УЗИ ОЩЖ (93,2% и 88% соответственно) [107].

Аденома ОЩЖ, как правило, представляет собой образование округлой или овальной формы, гипоехогенной структуры, очерченное изоэхогенной линией и контрастирующее с вышележащей гиперэхогенной тканью щитовидной железы. В ряде случаев могут визуализироваться кальцинаты и определяться кистозная дегенерация. УЗИ наиболее эффективно при расположении аденомы ОЩЖ вблизи щитовидной железы и шейной части вилочковой железы. Возможности метода резко ограничены при образованиях ОЩЖ, расположенных ретротрахеально, ретроэзофагеально или в случае их эктопии в средостение [109, 110]. Четкие УЗ-признаки злокачественного поражения ОЩЖ отсутствуют. Однако подозрительными в отношении рака ОЩЖ являются неоднородная структура, неправильная форма, размер образования более 3 см, неровные края, пониженная эхогенность [114].

В последнее время для топической диагностики при ПГПТ стали использовать УЗИ с контрастированием. Метод обеспечивает количественную и качественную оценку васкуляризации микрососудистого русла желез, что позволяет идентифицировать опухоли ОЦЖ. УЗИ с контрастированием обладает особыми преимуществами при наличии сопутствующего зоба, шейной лимфаденопатии, а также при полигландулярном поражении ОЦЖ даже после предшествующих хирургических вмешательств в области шеи [115].

Преимущества метода:

- отсутствие лучевой нагрузки;
- относительно низкая стоимость и высокая доступность исследования;
- возможность выявления сопутствующей патологии ЩЖ.

Недостатки метода:

- значимая вариабельность диагностической точности метода в зависимости от квалификации специалиста и технической оснащенности;
- ложноположительные результаты за счет узловых образований ЩЖ или лимфатических узлов;
- значимые ограничения в проведении исследования при атипичной локализации ОЦЖ (например, за грудиной, в позадищитовидном пространстве).

- Пациентам с ПГПТ с целью топической диагностики образований ОЦЖ после УЗИ в качестве метода первой линии рекомендуется проведение сцинтиграфии ОЦЖ (сцинтиграфия паращитовидных желез) с #технеция [99mTc] сестамиби активностью 400-900 МБк, по возможности в сочетании с ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография паращитовидных желез) или ОФЭКТ/КТ [114, 116-118].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: для выявления образований ОЦЖ наиболее часто применяют радиофармпрепарат (РФП, диагностические радиофармацевтические средства) на основе изотопа технеция [99mTc] и лиофилизата 2-метоксиизобутилизонитрила (сестамиби, МИБИ) - #технеция [99mTc] сестамиби. Он представляет собой липофильный катион, распределяющийся в организме пропорционально кровотоку и проникающий в цитоплазму клеток путем простой диффузии, основанной на термодинамической движущей силе, обусловленной градиентом трансмембранного потенциала клеточной мембраны. РФП фиксируется на внутренней поверхности митохондриальных мембран,

генерирующих высокий отрицательный потенциал. Фактор длительного удержания ^{99m}Tc селамиби в многочисленных митохондриях патологически измененных ОЦЖ является основным диагностическим признаком в радионуклидной топической диагностике ППТ.

Физиологическое накопление ^{99m}Tc селамиби наблюдается во многих тканях, включая щитовидную железу, и при её нормальном функциональном статусе характеризуется быстрым выведением РФП из тиреоидной ткани, что позволяет визуализировать измененные ОЦЖ на отсроченных снимках [119]. Однако, одной из основных проблем визуализации образований ОЦЖ является способность ^{99m}Tc селамиби активно накапливаться и длительно удерживаться в тиреоидной ткани при аутоиммунном поражении и/или узловом зобе. Также в отдельных случаях «вымывание» РФП из ОЦЖ может происходить намного быстрее, чем из щитовидной железы (ЩЖ) вследствие высокой экспрессии мембранного Р-гликопротеина, вызывающего быструю АТФ-зависимую элиминацию РФП из цитоплазмы клетки в экстрацеллюлярное пространство. По этой причине некоторые аденомы и, в большей степени, гиперплазированные ОЦЖ (в частности, тесно прилегающие к ЩЖ), не обладая типичными признаками длительного удержания РФП, остаются не выявленными [120].

Радионуклидные методы визуализации представлены планарной сцинтиграфией, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ.

Наиболее распространенной стандартной методикой исследования является двухфазная одноизотопная планарная сцинтиграфия после внутривенного введения ^{99m}Tc селамиби активностью 400-900 МБк. Она основана на разной скорости вымывания РФП между ранней (через 10-15 минут после введения препарата) и поздней (через 90-150 минут после введения препарата) фазами исследования: стойкая ретенция радиоиндикатора в образовании ОЦЖ на фоне прогрессирующего снижения активности в нормальной ЩЖ [447].

Другой, менее распространенной разновидностью планарной сцинтиграфии является двухизотопный (субтракционный) метод, при котором применяются два РФП. Суть методики заключается в следующем: один РФП (^{99m}Tc селамиби) захватывается как клетками ЩЖ, так и ОЦЖ, а другие РФП (натрия пертехнетат [^{99m}Tc] или натрия йодид [^{123}I]) накапливаются только в функционирующей паренхиме ЩЖ. Используя программное обеспечение радиологической станции, одно изображение «вычитают» из другого, что позволяет выявлять место расположения образований ОЦЖ [121].

Важно отметить, что недавнее введение контрастных веществ (<1 месяца), прием антитиреоидных препаратов, левотироксина натрия**, препаратов йода делает невозможным интерпретацию исследования с натрия йодидом [123I] или натрия пертехнетатом [99mTc] [122, 123].

В настоящее время в большинстве медицинских центров применяется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или гибридная технология ОФЭКТ/КТ. В отличие от планарной сцинтиграфии, в ходе которой получают изображение накопления РФП в одной плоскости, методика ОФЭКТ включает получение нескольких десятков таких томографических срезов, выполняемых ротационной гамма-камерой, с последующей реконструкцией в 3-х мерное изображение накопления РФП в организме. С появлением ОФЭКТ стало возможным выявлять образования ОЩЖ, не визуализирующиеся при планарной сцинтиграфии, а также снизить количество ложноположительных результатов, обусловленных узловыми образованиями ЩЖ.

Гибридная система ОФЭКТ-КТ, в отличие от ОФЭКТ, предоставляет врачу-радиологу важную дополнительную структурную (анатомическую) информацию, повышающую диагностическую ценность исследования. ОФЭКТ-КТ четко локализует анатомическое положение измененных ОЩЖ, а также позволяет дифференцировать аномальное накопление РФП от физиологического. Многие исследования показывают превосходство чувствительности ОФЭКТ-КТ (86%) по сравнению с ОФЭКТ (74%) и планарной сцинтиграфией (70%) [124]. Следует отметить, что показатели чувствительности и специфичности варьируют в зависимости от дизайна исследования и центра, в котором они оценивались. Для так называемых центров компетенции чувствительность и специфичность может достигать 90% (с высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью, 83-96% и 83-88% соответственно) при выполнении планарной сцинтиграфии в комбинации с ОФЭКТ/КТ [125, 126]. Пространственное разрешение ОФЭКТ/КТ позволяет выявлять практически все увеличенные ОЩЖ размерами $\geq 7-8$ мм [127].

Позитивным результатом для планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ считается визуализация патологического очага(ов) накопления РФП отличного от физиологического. Физиологическое активное накопление #технеция [99mTc] сестамиби подразумевает аккумуляцию РФП в ЩЖ, слюнных железах и миокарде. В случае ОФЭКТ-КТ позитивным случаем является визуализация мягкотканного образования накапливающего РФП в местах типичного расположения околощитовидных желез и зонах возможной эктопии.

Преимущества метода:

- определение локализации как типично расположенных, так и эктопированных образований ОЩЖ, в том числе в средостении.

Недостатки метода:

- значимая вариабельность диагностической точности исследования в зависимости от центра (опыта специалистов, технической оснащенности – планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ), где проводится исследование;

- возможные ложноположительные и ложноотрицательные результаты при наличии сопутствующих заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, многоузловой зоб, диффузный/узловой токсический зоб, рак щитовидной железы, интратиреоидные ОЩЖ);

- лучевая нагрузка.

Комбинация УЗИ ОЩЖ и ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc сестамиби экспертного класса, с обязательной оценкой структуры ЩЖ, на дооперационном этапе диагностики ПГПТ повышают общую точность выявления измененных образований ОЩЖ до 99% [128]. Основная операционная характеристика методов визуализации в спорных диагностических случаях - прогностическая ценность отрицательного результата, наибольшая для ОФЭКТ/КТ или комбинации УЗИ и ОФЭКТ/КТ [128, 129].

Множественное поражение ОЩЖ ассоциировано со значимым снижением диагностической информативности всех методов визуализации [109, 130]. Для минимизации ложноотрицательных и ложноположительных результатов топоческой диагностики на этапе подготовки к минимальноинвазивной ПТЭ (МИП) у всех пациентов необходимо комплексно оценивать результаты обоих методов: УЗИ и радионуклидного исследования (предпочтительно ОФЭКТ-КТ). При совпадении результатов двух диагностических тестов переходить к МИП, а при сомнительных результатах выполнить дополнительные исследования [128].

- Пациентам с ПГПТ в случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ по результатам методов первой линии (УЗИ и радионуклидные исследования), рекомендуется проведение дополнительных методов исследования:
- мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) шеи и средостения с контрастным веществом (компьютерной томографии шеи с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерной томографии средостения с внутривенным болюсным контрастированием)[118], позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с туморотропными РФП [132];

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- магнитной резонансной томографии шеи [131, 133].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Компьютерная томография шеи без контрастного усиления в настоящее время имеет ограниченное применение в диагностике образований ОЩЖ в связи с низкой чувствительностью метода. При этом, МСКТ с контрастным усилением (компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерная томография средостения с внутривенным болюсным контрастированием) позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию образований ОЩЖ, как в случае их типичного расположения, так и при наличии измененных эктопированных ОЩЖ, в том числе в средостении. Это обусловлено тем, что образования ОЩЖ гиперваскулярны и хорошо контрастируются. Позитивный результат МСКТ с контрастным усилением – визуализация образований ОЩЖ, которые, как правило, имеют более низкую начальную плотность при нативном КТ и больший прирост плотности в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества в венозную и отсроченные фазы по сравнению с тканью ЩЖ. По данным литературы, метод обладает высокой информативностью, средняя чувствительность метода составляет более 88%, положительная прогностическая ценность достигает 93,5% [134]. При этом, количество ложноположительных результатов при МСКТ с контрастным усилением - одно из самых больших среди всех методов топической диагностики.

В ряде случаев у пациентов с значимой сопутствующей патологией ЩЖ целесообразно использовать МСКТ с контрастным усилением в качестве метода первой линии при условии интерпретации изображений высокоопытным рентгенологом [128].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (гипертрофическая форма АИТ, диффузный/узловой токсический зоб, характерными УЗ признаками) отмечается увеличение числа ложноотрицательных результатов при радионуклидных исследованиях (особенно планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ) из-за «экранирования» небольших образований ОЩЖ стойкой активной фиксацией РФП тиреоидной тканью. Данные патологические изменения в ЩЖ в значительно меньшей степени влияют на результаты КТ с контрастным усилением, поэтому при выборе метода топической диагностики у данной группы пациентов в первую очередь целесообразно выполнение КТ с контрастным усилением, а ОФЭКТ-КТ – как метода второй линии.

Недостатками метода являются потенциальная нефротоксичность контрастного вещества и, соответственно, ограниченное применение у пациентов с ХБП и лучевая нагрузка. Но при использовании самых современных, двухэнергетических КТ-

томографов с применением итеративных реконструкций, лучевая нагрузка даже при 4-х фазном исследовании может составлять всего 4-5 мЗв.

Относительно высокая чувствительность метода сохраняется и при множественном поражении ОЦЖ – 62,5-85,7% [135-137].

Следует отметить, что изолированная информативность планарной сцинтиграфии и МСКТ без контрастного усиления является крайне низкой, ввиду чего не стоит выполнять эти исследования для предоперационной диагностики у пациентов с ПГПТ при планировании МИП.

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ, позитронной эмиссионной томографии всего тела с туморотропными РФП) показано в некоторых случаях, при отсутствии локализации измененных ОЦЖ с помощью рутинных методов диагностики или при рецидиве/персистенции ПГПТ. По данным литературы ПЭТ-КТ является наиболее эффективным методом предоперационной топической диагностики образований ОЦЖ при ПГПТ и может рассматриваться как метод первой линии, однако его применение в рутинной практике ограничено вследствие малой доступности и высокой стоимости исследования [138].

ПЭТ-КТ у пациентов с ПГПТ в настоящее время может быть выполнена при отрицательных результатах других методов визуализации. Имеется ряд РФП, потенциально применимых для ПЭТ-диагностики гиперфункционирующих ОЦЖ [116], наиболее известным на сегодняшний день является флудезоксиглюкоза [18F], также могут применяться другие радиоизотопы [139].

Проведение магнитной резонансной томографии (МРТ) - еще один метод лучевой диагностики, применяемый для поиска образований ОЦЖ, имеет те же ограничения, что и КТ (наличие измененных лимфатических узлов шеи, узловых образований ЩЖ и извитых сосудов), и не обладает какими-либо преимуществами, кроме отсутствия лучевой нагрузки. В дополнение к высокой стоимости и времени, затрачиваемом для получения изображения, МРТ характеризуется невысокой чувствительностью (64-84% - при использовании МР-томографа мощностью 1,5Т), вследствие чего данный метод не нашел широкого применения [131, 133]. При проведении МРТ измененная ОЦЖ по сравнению с ЩЖ обычно представляет собой структуру от изо- до гипointенсивной плотности на T1-взвешенных изображениях и от изо- до гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях.

- В случае необходимости дифференциальной диагностики образований ОЦЖ с другими патологическими образованиями в области шеи (узлами щитовидной железы, лимфатическими узлами, кистами) пациентам с ПГПТ рекомендована

тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЦЖ с последующим анализом уровня ПТГ в аспирате [140-143].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Применение ТАБ со смывом из иглы на ПТГ под контролем УЗИ показано в качестве дополнительного теста при необходимости верификации кандидатных образований ОЦЖ и не может использоваться в качестве самостоятельного метода предоперационной диагностики. Метод полезен в случае необходимости дифференциальной диагностики образований ОЦЖ и узловых образований ЦЖ при отсутствии четкого подтверждения интратиреоидного расположения аденомы ОЦЖ по данным визуализирующих методик. Определение уровня ПТГ проводится с помощью стандартных наборов. Эта техника относительно безопасна и доступна, характеризуется высокими чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью. Необходимо отметить, что цитологическое исследование аспиратов ОЦЖ не проводится в виду сложности дифференциальной диагностики с фолликулярными опухолями щитовидной железы. Кроме того, цитологическое исследование не позволяет дифференцировать доброкачественное поражение ОЦЖ от злокачественного [140-142].

Методика исследования: под контролем УЗ линейного датчика выполняется пункция образования шприцем 5,0 или 10,0 мл с иглой 21–23G. Игла извлекается. Далее через пункционную иглу (несколько раз) осуществляется лаваж #натрия хлоридом** в объеме 2,0 мл. В полученном смыве проводится определение уровня ПТГ. Следует подчеркнуть, что результаты ТАБ ОЦЖ с исследованием уровня ПТГ в аспирате свидетельствуют о том, является ли пунктированное образование тканью ОЦЖ или другой тканью. При этом уровень ПТГ в аспирате не позволяет провести дифференциальный диагноз между аденомой или гиперплазией ОЦЖ. Уровень ПТГ в смыве >100 нг/мл соответствует ткани ОЦЖ. Уровень ПТГ >500 нг/мл, как правило, соответствует патологически измененной ОЦЖ. При уровне ПТГ <100 нг/мл наиболее вероятно, что пунктат получен из ЦЖ, тогда вторым этапом из этого же смыва определяется ТГ. Высокий уровень ТГ в сочетании с низким уровнем ПТГ подтверждает факт пункции ткани ЦЖ [143].

2.5 Иные диагностические исследования

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с ПГПТ рекомендуется обследование, включающее количественную оценку минеральной плотности костной ткани 3-х отделов скелета с помощью рентгеноденситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы, включая рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой

проекции при потере роста на 4 см с молодости или потере роста на 2 см за последний год [63, 144-148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: развитие костных нарушений при ПГПТ - результат прямого действия высокого уровня ПТГ, характеризующегося ускорением костного ремоделирования с преобладанием резорбтивных процессов. Ранее к одним из наиболее частых поражений костной системы ПГПТ относили фиброзно-кистозный остеит, определявшийся более чем у 50% больных [145, 149]. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляют реже. Тем не менее, ценность рентгенологического исследования скелета при ПГПТ остается высокой, поскольку позволяет верифицировать костные нарушения у пациентов с тяжелой симптомной формой заболевания. Рентгенологическая картина костных поражений вследствие ПГПТ включает в себя субпериостальную резорбцию, кистообразование, гипертрофию надкостницы, деминерализацию костей черепа. Редкий, но специфичный рентгенологический симптом — образование «бурых» опухолей, чаще формирующихся в различных отделах скелета (бедро, таз, ключицы, ребра, челюсти, череп) [47, 150]. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции необходима для исключения или верификации компрессионных переломов тел позвонков, особенно у пациентов с клинически значимым снижением роста [145].

В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения скелета выявляются, как правило, при снижении МПК по результатам рентгеноденситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, *dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA), являющейся «золотым» стандартом исследования костной плотности и диагностики остеопороза на ранней доклинической стадии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет остеопению как снижение МПК в интервале от 1 до 2,5 стандартных отклонения ниже пикового значения костной массы (Т- критерий в диапазоне от -1,0 до -2,5 SD) и остеопороз как снижение МПК, равное или большее, чем 2,5 стандартных отклонения (Т-критерий $<-2,5$ SD; при исследовании МПК у мужчин моложе 50 лет и женщин до менопаузы используют Z-критерий, значение $<-2,0$ SD соответствует снижению МПК относительно возрастной нормы). При ПГПТ помимо стандартного исследования состояния осевого скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) необходимо исследовать МПК в

периферических костях (дистальная треть предплечья), имеющих преимущественно кортикальное строение и подвергающихся максимальному остеорезорбтивному воздействию ПТГ [63].

Относительно недавние исследования с использованием периферической количественной КТ высокого разрешения (HRpQCT) показали, что у пациентов с ПГПТ поражается как кортикальная, так и трабекулярная костная ткань [151, 152]. Патологические изменения трабекулярного вещества подтверждаются снижением трабекулярного костного индекса (TBS) в поясничном отделе позвоночника [153, 154], а также двукратным увеличением риска вертебральных и невертебральных переломов по данным эпидемиологических исследований [155, 156]. TBS, определяемый с помощью дополнительного программного обеспечения при стандартной рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника, позволяет косвенно оценить качественные характеристики костной структуры по денситометрическим изображениям и тем самым дополняет возможности традиционной рентгеноденситометрии. Оценка TBS позволяет прогнозировать риск развития переломов независимо от МПК. Есть данные, что ухудшение микроархитектоники костной ткани при ПГПТ проявляется в снижении показателей TBS по сравнению с контролем, сопоставимым по полу и возрасту [153]. После ПТЭ отмечается значимое увеличение МПК как у пациентов с бессимптомной формой заболевания и минимальным повреждением костной ткани, так и в случае тяжелого поражения с развитием фиброзно-кистозного остеита [157, 158]. При этом радикально выполненное хирургическое лечение также приводит к повышению TBS [159].

- Для определения спектра и тяжести поражения почек пациентам с ПГПТ рекомендуется проведение комплексного обследования, включая исследование уровня креатинина в крови с расчетом СКФ, исследование уровня кальция в моче (суточной) и проведение УЗИ и/или КТ забрюшинного пространства/почек и надпочечников [62, 86, 160-163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз, нефрокальциноз, а также нарушение фильтрационной и концентрационной функций [2, 83, 164]. Иногда поражение почек может быть единственным проявлением заболевания и протекать в виде рецидивирующего нефролитиаза. Могут определяться как одиночные, так и множественные конкременты в одной или обеих почках. Конкременты в почках при ПГПТ состоят преимущественно из оксалатов или фосфатов кальция [83, 164].

В настоящее время частота симптомного нефролитиаза, как правило, не превышает 7-20% наблюдений [160, 163, 165], при этом распространенность «молчащих» конкрементов и нефрокальциноза по результатам визуализирующих методов исследования почек может достигать 25-55% [62]. Наличие структурных изменений почек является абсолютным показанием к проведению ПТЭ, таким образом, всем пациентам с ПГПТ показано выполнение УЗИ и/или КТ почек и надпочечников. КТ считается наиболее информативным методом в диагностике кальцификации почечной паренхимы [160].

Всем пациентам с ПГПТ необходим расчет 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 [34, 83]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17-20% с ПГПТ, при этом часть пациентов может иметь бессимптомную форму заболевания [86].

Ценность исследования уровня кальция в моче при ПГПТ длительно подвергалась сомнению, так как патогенетический вклад гиперкальциурии в развитие нефролитиаза/нефрокальциноза у пациентов с ПГПТ до сих пор остается предметом дискуссии. По результатам большинства исследований среди пациентов с ПГПТ риск нефролитиаза достоверно ассоциирован с молодым возрастом и мужским полом [163]. Вероятно, гиперкальциурия способствует повышению риска нефролитиаза, но не является единственным триггерным фактором [86, 163]. Суточная гиперкальциурия характерна в большей мере для ПГПТ с нефролитиазом [161, 162]. Тем не менее, радикально выполненная ПТЭ снижает риск прогрессирования или рецидивирования нефролитиаза, в связи с чем наличие выраженной гиперкальциурии более 10 ммоль/сутки (более 400 мг/сут) стало рассматриваться в качестве показания к хирургическому лечению ПГПТ [163].

- Проведение эзофагогастродуоденоскопии для оценки состояния верхних отделов ЖКТ пациентам с ПГПТ рекомендуется при наличии соответствующей клинической симптоматики и/или в рамках подготовки к хирургическому лечению [65-67, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки при ПГПТ в настоящее время встречается редко, значимо чаще у молодых пациентов с синдромами МЭН-1 или МЭН-4 и сопутствующими гастрин-продуцирующими опухолями. Результаты исследований патогенетической взаимосвязи между ПТГ-опосредованной гиперкальциемией и повышенной секрецией гастрина и желудочного сока остаются противоречивыми [65-67]. Единственное проспективное исследование наличие данной

ассоциации не подтвердило [66]. Патогенетически воспалительные и структурные изменения в поджелудочной железе в большей степени ассоциированы с гиперкальциемией, чем непосредственно с ПГПТ. Показано, что гиперкальциемия любой этиологии может приводить к развитию острого или хронического панкреатита [166].

- Для своевременного выявления метаболических нарушений и определения сердечно-сосудистых рисков всем пациентам с ПГПТ рекомендуется исследование уровней глюкозы, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты в крови [167-169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- В целях диагностики сердечно-сосудистой патологии и подготовки к хирургическому лечению всем пациентам с ПГПТ рекомендуется измерение артериального давления на периферических артериях и регистрация электрокардиограммы с последующим приемом (осмотром, консультацией) врача-кардиолога [168, 170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: отечественные и зарубежные исследования демонстрируют повышение частоты нарушений углеводного (нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе – до 25%, сахарный диабет – 8-18% случаев ПГПТ), жирового обмена (различные типы дислипидемии – 31,1-68,3%), гиперурикемии (47-54,1%) у пациентов с ПГПТ относительно общепопуляционных показателей, что определяет уровень летальности при данном заболевании [167-169]. Метаболические нарушения в основном ассоциируются с возрастом и симптомной формой заболевания [25, 171, 172]. По результатам мета-анализа 34 исследований после радикального хирургического лечения наблюдается статистически значимое снижение уровня гликемии и концентрации сывороточного инсулина при отсутствии значимого изменения показателей липидного профиля [173].

ПГПТ ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [174-176]. По данным регистра больных ПГПТ в Российской Федерации ССЗ зафиксированы у 45,4% пациентов с ПГПТ, при этом ожидаемо суммарная частота кардиоваскулярной патологии увеличивалась с возрастом. В группе 18—49 лет ССЗ выявлены в 3,9%, 50—64 года — в 38,1%, 65 лет и старше — в 58,1%. Высокая частота ССЗ в большей степени была характерна для симптомной формы ПГПТ, наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (АГ) - в 41,6% [170]. По результатам анализа базы данных ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России частота АГ варьировала от 29,7% у лиц моложе 50 лет до 94% у пациентов старше 65 лет. При стойком некомпенсированном повышении артериального давления увеличивалась и вероятность развития гипертрофии миокарда левого желудочка [177]. ИБС в анамнезе имели от 2,6 до 21,9% пациентов с ПГПТ в зависимости от возраста, что также превышает общепопуляционные показатели [168]. Отмечалась относительно высокая частота нарушений ритма сердца (8-21,7% в зависимости от возраста), при этом длина интервала QT имеет обратную связь с сывороточной концентрацией кальция [168]. После достижения ремиссии ПГПТ течение ССЗ может улучшаться, однако консенсус по этому вопросу не достигнут [178].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ.

Хирургическое лечение ПГПТ (ПТЭ) рекомендуется:

- всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ [19, 22, 155, 163, 179-181];
(уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3);
- пациентам моложе 50 лет [182-186];
(уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3);
- пациентам при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики [22, 187-189].
(уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2);
- пациентам при наличии остеопороза: низкоэнергетических переломов в анамнезе и/или рентгенологически верифицированных переломов тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеноденситометрии [22, 48, 159, 187, 189-195]

(уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2);

- пациентам при наличии функциональной и/или структурной патологии почек: снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², нефрокальцинозе, нефролитиазе [83, 85, 181, 196-200];

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

- пациентам при суточной экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; [74]

(уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: удаление патологически измененной/ых ОЦЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ. Медикаментозное лечение позволяет воздействовать лишь на отдельные проявления заболевания, но ни одно лекарственное средство не может повлиять на заболевание в целом. Динамическое наблюдение и медикаментозная терапия менее экономически выгодны даже в случае бессимптомного ПГПТ [201-203]. Хирургическое лечение показано всем пациентам с классическими проявлениями заболевания [19, 22, 179, 204]. Преимущества радикального лечения заключаются в нормализации уровня кальция и устранении ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, значимом улучшении состояния основных органов мишеней: костной ткани [22, 155, 180] и почек [163, 181]. К дополнительным преимуществам можно отнести улучшения со стороны сердечно-сосудистой системы и нейропсихической сферы, заболеваний желудочно-кишечного тракта, однако это требует подтверждения в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [22, 205]. Хирургическое лечение также может быть проведено при бессимптомном ПГПТ и отсутствии показаний к ПТЭ при желании самого пациента, однако необходима оценка соотношения риска/пользы от операции. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с бессимптомным ПГПТ после хирургического лечения [18, 70, 191, 206].

ПТЭ показана всем лицам моложе 50 лет, включая детей. В случае отказа от хирургического лечения пациентам моложе 50 лет потребуются более длительный период наблюдения, что ассоциировано с увеличением финансовых затрат. Кроме того, увеличивается риск развития специфических осложнений заболевания. Для молодых пациентов характерно более быстрое прогрессирование ПГПТ, среди лиц ≤50 лет на момент постановки диагноза при сроке наблюдения в течение 10 лет прогрессирование

заболевания может отмечаться более чем в 65% случаев, в то время как в группе ≥ 50 лет - менее чем в 25% случаев [182-186]. ПТЭ у детей и подростков характеризуется высокими показателями эффективности, как и среди взрослого населения [207, 208].

Хроническая гиперкальциемия (более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) превышающая верхнюю границу референсного диапазона лаборатории) ассоциирована с развитием и прогрессированием осложнений ПГПТ, включая усиление костной резорбции, нефролитиаз/нефрокальциноз и снижение фильтрационной функции почек, повышение сосудистой жесткости [22, 188, 189, 209-212].

ПТЭ способствует приросту МПК, снижению пористости трабекулярной кости и увеличению толщины кортикального слоя как в случае симптомного (манифестного), так и бессимптомного ПГПТ [18, 19, 191, 192, 212]. Средний прирост МПК в проксимальном отделе бедра в течение 10 лет может составить +14% [19]. Для сравнения, при 15-летнем сроке наблюдения снижение МПК в бедренной кости и дистальном отделе предплечья у пациентов без лечения составляет 10% и 35% соответственно [18]. По результатам менее продолжительных рандомизированных контролируемых исследований (24 месяца) также отмечается достоверное увеличение МПК во всех отделах скелета, что подтверждает эффективность хирургической тактики в отношении костных нарушений по сравнению с динамическим наблюдением [159, 191, 193]. Данные о частоте переломов после операции ограничены, однако результаты нескольких контролируемых исследований свидетельствуют о ее снижении после ПТЭ [22, 187, 195]. В ретроспективном когортном исследовании риск перелома после хирургического лечения значимо снижался как среди пациентов с верифицированным остеопорозом, так и среди лиц с нормальными показателями МПК или остеопенией [187].

После успешной ПТЭ вероятность развития новых конкрементов в почках значимо снижается, однако риск рецидива сохраняется [198-200]. Хирургическое лечение не устраняет предшествующий нефрокальциноз и хроническую почечную недостаточность, но может предотвратить прогрессирование структурных изменений в почках и дальнейшее снижение СКФ [83, 85, 181, 196, 197].

Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения операции опытными врачами-хирургами. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания [205, 213]. Отсутствие ремиссии после выполнения хирургического вмешательства, как правило, наблюдается в случае множественного поражения ОЩЖ,

не диагностированного синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ОЦЖ, распространенного рака ОЦЖ, отсутствия опыта у врача-хирурга.

- Пациентам с подтвержденным ПГПТ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный вне зависимости от результатов топического обследования с целью решения вопроса о хирургическом лечении (ПТЭ) [74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В случае наличия солитарного образования ОЦЖ, подтвержденного конкордантными данными структурных (УЗИ или КТ) и функциональных (сцинтиграфия, ОФЭКТ-КТ) методов топической диагностики, отсутствия факторов риска множественного или злокачественного поражения ОЦЖ пациентам с ПГПТ рекомендуется выполнение ПТЭ в объеме удаления солитарного образования (селективная паратиреоидэктомия) [214-219].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *еще не так давно наиболее распространенными хирургическими вмешательствами при ПГПТ были «ревизионные» операции - односторонняя и двусторонняя ревизии шеи. Выбор таких объемов хирургического лечения был обусловлен низкой эффективностью предоперационной топической диагностики и отсутствием методов интраоперационного контроля. Цель таких операций - не только удалить пораженную околощитовидную железу, но и предотвратить возможные рецидивы ПГПТ путем визуализации околощитовидных желез с одной или с обеих сторон. Однако любые «ревизионные» операции предполагали большую травматичность и риск интраоперационных осложнений [168 - 171]. Кроме того, «ревизионные» операции приводили к большей частоте послеоперационного гипопаратиреоза (до 50%). После появления более совершенных методов топической диагностики, позволивших значительно улучшить результаты локализации пораженных околощитовидных желез, основной операцией при ПГПТ и солитарном поражении стала селективная ПТЭ (паратиреоидэктомия). При этой операции хирург удаляет только пораженную ОЦЖ, опираясь на данные предоперационного обследования [205]. Остальные железы не осматриваются и не травмируются. Селективная ПТЭ (паратиреоидэктомия) характеризуется высокой эффективностью (95-98%) и низким риском послеоперационных осложнений (1-3%) [214-217, 220].*

Возможность удаления только пораженной ОЦЖ позволила значительно уменьшить величину разреза. Такие операции стали предпочтительными, в зарубежной литературе они получили название «минимально инвазивная ПТЭ» (МИП) [205]. На сегодняшний день МИП – мировой стандарт хирургического лечения ПГПТ при солитарном поражении. Еще менее травматичной операцией стала «минимально инвазивная видеоассистированная ПТЭ» (*minimally invasive video-assisted parathyroidectomy — MIVAP*), разработанная и впервые выполненная итальянским хирургом Р. Miccoli [221]. К основным преимуществам данной методики, помимо меньшей травматичности и лучшего косметического дефекта, относятся хорошая визуализация операционного поля и возможность проведения полноценной двусторонней ревизии при необходимости [218, 222]. К дополнительным преимуществам МИП можно отнести сокращение времени операции и нахождения пациента в стационаре, а также экономическую целесообразность [214].

- В случаях множественного поражения ОЦЖ, сомнительных, дискордантных или негативных данных топической диагностики, отсутствия адекватного снижения интраоперационного иПТГ или по решению врача-хирурга рекомендуется билатеральная ревизия шеи с удалением патологически измененных ОЦЖ (паратиреоидэктомия) [219, 223, 224].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: селективное удаление образования ОЦЖ (паратиреоидэктомия) предъявляет особые требования к качеству предоперационного обследования, поскольку выбор оперативного доступа к патологически измененной ОЦЖ основывается на конкордантных результатах структурных и функциональных методов топической диагностики [130, 225-227]. Дополнительным условием проведения селективной ПТЭ (паратиреоидэктомия) является возможность интраоперационного экспресс-определения уровня иПТГ крови [228-232]. Если через 10-15 минут после удаления аденомы уровень иПТГ не снижается (см. ниже), то проводится конверсия доступа с последующим проведением полноценной двусторонней ревизии [233, 234]. При негативных, сомнительных или дискордантных результатах топической диагностики, наличии множественного поражения ОЦЖ или отсутствии адекватного снижения интраоперационного иПТГ, а также пациентам с литий-индуцированным гиперпаратиреозом показана билатеральная ревизия шеи с удалением пораженных ОЦЖ (паратиреоидэктомия) [234-236].

Техника проведения билатеральной ревизии шеи требует соблюдения обязательных условий, а именно поиска и обнаружения всех околощитовидных желез вне зависимости от типичности их расположения [223, 224]. Удаляются только патологически измененные ОЩЖ. Исключением являются операции при синдроме МЭН I, при котором проводится субтотальная или тотальная ПТЭ с аутоотрансплантацией части наименее измененной ОЩЖ [237].

Рак ОЩЖ – редкая патология, часто диагностируемая спустя годы после проведения первичного хирургического лечения. Тем не менее, принято считать, что для рака ОЩЖ характерно более тяжелое течение и яркая клиническая картина ПГПТ. Наличие злокачественного образования ОЩЖ можно заподозрить при выраженном повышении иПТГ (более чем в 3 раза), тяжелой гиперкальциемии (уровень альбумин скорректированного кальция в сыворотке >3 ммоль/л); размерах образования более 3 см [238-240]. Подробная информация об особенностях течения ПГПТ и объеме хирургического вмешательства в случае генетических синдромов и рака ОЩЖ представлена в соответствующих разделах.

- Для оценки адекватности проведения хирургического лечения пациентам с ПГПТ рекомендуется интраоперационное исследование уровня иПТГ в крови до и через 15 минут после удаления образования [228-232, 241].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *учитывая относительно короткий период полужизни иПТГ в кровотоке (3-5 мин), после удаления источника(-ов) гиперсекреции ПТГ отмечается значительное снижение уровня циркулирующего гормона. Интраоперационное исследование уровня иПТГ до и через 15 минут после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства. Снижение уровня иПТГ позволяет хирургу закончить операцию и не проводить ревизию других областей, и, наоборот, сохранение исходно высокого уровня иПТГ свидетельствует о сохранении источника(-ов) гиперсекреции ПТГ и требует проведения ревизии с целью их поиска [228-232].*

До сих пор существует некоторая неопределенность относительно степени интраоперационного снижения уровня иПТГ, определяющего радикальность лечения. Наиболее часто используется правило снижения иПТГ на 50% от его исходного значения через 10 мин после удаления опухоли ОЩЖ («Miami criterion») [228-232]. Проведенные исследования показали, что минимальное время, за которое можно оценивать результаты, составляет 5 мин, однако наилучшая чувствительность и специфичность отмечены через 15-20 мин после ПТЭ, так как период полужизни ПТГ зависит от

функционального статуса почек [242]. Более строгим критерием является снижение уровня иПТГ до нормальных значений [243]. Общая точность метода составляет около 80% [241]. Как и в случае предоперационной топоческой диагностики, наилучшие результаты отмечаются при солитарном образовании ОЦЖ (83-97%). При множественном поражении точность интраоперационного определения иПТГ снижается до 58% [241, 244].

- В раннем послеоперационном периоде (на следующие сутки после ПТЭ) пациентам с ПГПТ рекомендуется контроль уровня альбумин-скорректированного кальция с целью своевременной диагностики послеоперационной гипокальциемии [113, 213, 223, 245-251]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Всем пациентам с симптомным ПГПТ в послеоперационном периоде рекомендуется терапия витамином D и его аналогами, а при клинических проявлениях гипокальциемии – в сочетании с препаратами кальция [113, 445]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: после ПТЭ частота послеоперационной гипокальциемии может варьировать в широком диапазоне от 5 до 47%. Снижение уровня кальция ниже референсного диапазона может быть обусловлено длительной супрессией нормальных ОЦЖ активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся ОЦЖ или синдромом «голодных костей». В последующем (в периоде от нескольких дней до полугода) чувствительность паратиреоцитов нормальных ОЦЖ к кальцию восстанавливается. Гипокальциемия чаще развивается у лиц с сочетанным дефицитом витамина D или синдромом мальабсорбции различной этиологии (целиакия или перенесенная ранее бариатрическая операция). Стоит отметить, что прием колекальциферола** от 2 недель до 2 месяцев перед проведением ПТЭ снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в диапазоне от 2 до 33 раз [452]. Как правило, снижение уровня кальция ниже референсного диапазона носит транзиторный характер и может корректироваться в амбулаторном порядке [113, 213, 223, 245-247]. Частота хронического гипопаратиреоза после первичного хирургического лечения крайне низкая: по данным различных исследований она составляет 0-3,6% [213, 223, 252]. Более низкий уровень кальция крови и более выраженная симптоматика отмечаются у пациентов, перенесших билатеральную ревизию шеи по сравнению с лицами после минимально инвазивной ПТЭ [223, 248, 249].

Синдром «голодных костей», приводящий к выраженной гипокальциемии, как правило, развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными проявлениями ПГПТ. В результате устранения стимулирующего эффекта гиперпродукции ПТГ в отношении остеокластической резорбции кости происходит активный переход минералов (кальция, фосфора, магния) из крови в формирующуюся костную ткань. К основным факторам риска развития синдрома относят пожилой возраст пациентов и рентгенологически верифицированные поражения костной ткани (25–90% случаев против 0–6% без рентгенологически подтвержденных изменений скелета). По данным большинства исследований синдром «голодных костей» ассоциирован с наличием субпериостальных эрозий, литическими поражениями костей, «бурными» опухолями, множественными переломами на дооперационном этапе. Фиброзно-кистозный остеит может определяться у 47–100% пациентов с данным синдромом. Другими прогностически неблагоприятными факторами считаются вес и размер аденомы ОЦЖ. Результаты работ, посвященных оценке взаимосвязи между риском развития синдрома «голодных костей» и рядом лабораторных показателей (прежде всего с уровнями ПТГ и кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена I типа, витамина D) остаются противоречивыми. Данных об эффективной профилактике данного состояния представлено недостаточно [253].

Лечение препаратами витамина D и его аналогами после хирургического лечения показано всем пациентам с симптомным ПГПТ, а в сочетании с дополнительным приемом препаратов кальция - пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня альбумин скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л) [254-256] (см. раздел 7.6). Для устранения гипокальциемии, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев после успешной ПТЭ, необходима адекватная коррекция дефицита магния и нормализация обмена костной ткани. Предполагается, что предоперационное лечение бифосфонатами (M05BA) снижает риски послеоперационной гипокальциемии, но на данный момент нет проспективных исследований, посвященных этой проблеме [113, 213, 253].

3.2. Консервативное лечение

В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта в отношении нормализации лабораторных показателей и улучшения МПК по сравнению с ПТЭ. Консервативное лечение ПГПТ с использованием медикаментозных препаратов, в

первую очередь, направлено на коррекцию гиперкальциемии и профилактику гиперкальциемических кризов, предупреждение низкоэнергетических переломов.

- Пациентам с бессимптомным течением ПГПТ и отсутствием показаний к хирургическому лечению может быть рекомендована консервативная тактика ведения с регулярным контролем следующих параметров [18, 19, 30, 90, 189, 191, 193, 198, 257, 258]:
- Исследование уровня общего кальция, альбумина в крови (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) – 1 раз в 3-6 месяцев
- исследование уровня креатинина в крови с расчетом СКФ (CKD-EPI) – 1 раз в 6 месяцев;
- исследование уровня иПТТ в крови – 1 раз в 6 месяцев;
- исследование уровня кальция в моче (суточный анализ) – 1 раз в 6 месяцев;
- УЗИ почек 1 раз в год (при необходимости - КТ забрюшинного пространства);
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости, рентгеноденситометрия лучевой кости; рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине) 1 раз в год.

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

Комментарии: *предложения по динамическому наблюдению пациентов с бессимптомным ПГПТ основываются на результатах исследований, посвященных оценке и сравнению естественного течения заболевания с хирургической тактикой [18, 19, 30, 90, 189, 191, 193, 257]. В настоящее время максимальный период наблюдения пациентов с ПГПТ без хирургического лечения составляет 15 лет [18]. Согласно полученным данным, на фоне консервативной терапии биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена сохранялись стабильными в течение 12 лет с последующей тенденцией к повышению уровня кальция в сыворотке крови. Показатели МПК оставались без значимых изменений в течение первых 8-10 лет наблюдения с последующим ухудшением в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра. Появление одного или более показаний для хирургического лечения за весь период наблюдения зафиксировано у 37% пациентов [18]. Данные по естественной прогрессии нПГПТ остаются ограниченными. В то время как одни исследователи сообщали о высоких показателях прогрессии в виде развития гиперкальциемии, нефролитиаза, гиперкальциурии, переломов и снижения МПК в течение небольшого периода наблюдения (22-41%) [30, 90], другими авторами были*

получены противоположные результаты, свидетельствующие о низком риске ПГПТ-ассоциированных осложнений в данной когорте больных [17, 259].

Всем пациентам необходима диета с умеренным потреблением кальция и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л в сутки [260]. Диетические рекомендации по содержанию кальция в ежедневном рационе у пациентов с ПГПТ остаются предметом споров, так как данные по этому вопросу ограничены. Ожидается, что ограничение потребления кальция приведет к снижению экскреции кальция с мочой и, как следствие, риска развития нефролитиаза. С другой стороны, снижение кальция в рационе может сопровождаться большим повышением уровня ПТГ и более выраженной деминерализацией костной ткани, опосредованно приводя к большей «кальциевой» нагрузке на почки. При сравнении групп пациентов с ежедневным потреблением кальция в дозе 300 мг, 300–800 мг и более 800 мг, значимого влияния на показатели сывороточного кальция, ПТГ, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D или экскрецию кальция с мочой выявлено не было. Однако, у пациентов с более высокими уровнями 1,25(OH)₂D отмечались достоверно более высокие значения ПТГ и суточной кальциурии [261]. В открытом одностороннем исследовании в рамках крупного эпидемиологического исследования Tromso (1994–1995 гг.), была проверена гипотеза о пользе дополнительного назначения препаратов кальция у пациентов с бессимптомным ПГПТ и низко-кальциевой диетой (<450 мг в сутки). Ежедневный прием 500 мг кальция был ассоциирован со снижением уровня ПТГ, развившемся через 4 недели от начала терапии, и значимым увеличением МПК в области шейки бедра через 52 недели [262]. Исследований, подтверждающих преимущества резкого ограничения кальция в рационе пациентов с ПГПТ, в литературе не представлено.

Имеются данные об использовании тиазидов в когорте пациентов с ПГПТ с целью коррекции гиперкальциурии и профилактики нефролитиаза/нефрокальциноза, нарушения почечной функции. Недавние исследования показали, что уменьшение суточной экскреции кальция на фоне минимальных и среднетерапевтических доз гидрохлортиазида** у пациентов с ПГПТ не приводили к повышению показателей кальциемии [263, 264]. Данные по влиянию тиазидов на уровень ПТГ остаются противоречивыми, что требует проведения крупных рандомизированных клинических исследований. Основные ограничения к применению тиазидов - снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², выраженная гиперкальциемия, подагра, трудно контролируемый сахарный диабет. При назначении тиазидов необходим регулярный контроль сывороточного кальция крови, креатинина, магния и калия.

- Консервативное лечение пациентов с симптомным ПГПТ или наличием показаний к ПТЭ может быть рекомендовано в следующих случаях [204, 265–268]:

- при отказе пациента от хирургического лечения;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при отсутствии визуализации ОЦЖ всеми возможными методами топической диагностики консервативная терапия позволяет стабилизировать прогрессию заболевания, однако пациент остается кандидатом на хирургическое лечение в случае обнаружения патологического образования ОЦЖ в ходе динамического наблюдения.

- При невозможности выполнения хирургического лечения с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ рекомендуется антирезорбтивная терапия (#алендроновая кислота**, 10 мг ежедневно или 70 мг 1 раз в неделю, #деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 мес. п/к) и/или терапия цинакальцетом** [269-273].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: антирезорбтивная терапия показана пациентам с ПГПТ при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника $\leq 2,5$ SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгенденситометрии и/или при наличии низкоэнергетических переломов при невозможности выполнения хирургического лечения [269].

Препаратами выбора для лечения костных проявлений ПГПТ служат препараты с антирезорбтивным действием, позволяющие снизить активность костной резорбции для предотвращения прогрессирования костных потерь. Бифосфонаты (M05BA) снижают активность остеокластов, усиливая их апоптоз, и замедляют резорбцию кости [274]. На основании сходства патогенетических механизмов развития постменопаузального остеопороза и костных нарушений при ПГПТ было проведено несколько сравнительных исследований эффективности и безопасности пероральных бифосфонатов (M05BA) (#алендроновая кислота**) (таблица 3). Мета-анализ 25 наблюдательных исследований и 8 рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность хирургического лечения по сравнению с терапией бифосфонатами (M05BA), продемонстрировал сопоставимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра в обеих группах (при сроке наблюдения 1-2 года) [270].

Данные о долгосрочной эффективности бифосфонатов (M05BA) в отношении риска переломов ограничены отдельными исследованиями [275-277].

Таблица 3. Данные клинических исследований по изучению эффективности применения #алендроновой кислоты**

Автор	Дизайн исследования	Кол-во пациентов	Терапия	МПК (lumbar spine)	МПК (total hip)	МПК (Neck)	МПК (radial)
Rossini, 2001 [278]	РКИ, 2 года	26	#Алендроновая кислота** 10 мг ежедневно	+8.6 ± 3%	+4.8 ± 3.9%	НД	НД
Parker 2002 [279]	Открытое контролируемое исследование, 2 года	32	#Алендроновая кислота** 10 мг ежедневно	+7.3 ± 3.1%	НД	НД	НД
Chow, 2003 [280]	Двойное слепое РКИ, 48 недель	40	#Алендроновая кислота** 10 мг ежедневно	+3.79 ± 4.04%	НД	+4.17 ± 6.01%	Без изменений
Khan, 2004 [281]	Двойное слепое РКИ, 1 год	44	#Алендроновая кислота** 10 мг ежедневно	+6.8%±0.9%	за 1-й год 4.01% ±0.77% , за 2-й год без динамики	+3.67%±1.63%	Без изменений
Khan, 2009 [282]	Двойное слепое РКИ, 2 года	9	#Алендроновая кислота** 10 мг ежедневно	+4.4%	+2,95%	НД	+2,13%
Cesareo R., 2014 [273]	РКИ, 1 год	30	#Алендроновая кислота** 70 мг в неделю	+4,7%	4%	+2.6%	НД

* РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НД – нет данных

Информация о влиянии #деносуаба** на прирост МПК у пациентов с ПГПТ ограничена [283-286]. Однако, по результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 3-ей фазы DENOCINA использование #деносуаба** в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес. эффективно в отношении улучшения МПК и

снижения скорости метаболизма костной ткани у пациентов с ПГПТ независимо от сочетанной терапии цинакальцетом** [272]. #Деносумаб** обладает гипокальциемическим эффектом, в связи с чем успешно применяется для купирования выраженной гиперкальциемии онкогенной этиологии, в том числе при раке ОЩЖ [287, 288]. Кроме того, #деносумаб** имеет преимущество по сравнению с бифосфонатами (М05ВА) в отношении прироста МПК в кортикальной кости [289], а также за счет отсутствия ограничений по СКФ.

Цинакальцет** снижает уровень сывороточного кальция и иПТГ за счет повышения чувствительности CaSR к концентрации внеклеточного кальция. Использование цинакальцета** приводит к стойкой нормализации показателей кальциемии у 70-80% пациентов с ПГПТ [290]. Эффект может сохраняться в течение 5 лет, однако уровень сывороточного кальция возвращается к исходным значениям сразу после прекращения терапии. Данный препарат не влияет напрямую на показатели МПК и маркеры костной резорбции [290]. Убедительных данных о воздействии препарата на симптомы гиперкальциемии, нефролитиаз или качество жизни в литературе не представлено. Проводилась ретроспективная оценка эффективности комбинированной терапии #алендроновой кислотой** и цинакальцетом** (в течение 12 месяцев), по результатам которой отмечался достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра по сравнению с монотерапией цинакальцетом**. При этом, снижение уровня сывороточного кальция наблюдалось в обеих группах [291]. По результатам 3 фазы многоцентрового РКИ, посвященного оценке терапии цинакальцетом** у пациентов с ПГПТ и противопоказаниями к хирургическому лечению, нормализация показателей кальциемии определялась в 76% по сравнению с 0% в группе плацебо. Сообщалось о хорошей переносимости препарата, побочные эффекты ограничивались умеренной тошнотой и периодическими мышечными спазмами. В таблице 4 представлены данные основных исследований по применению цинакальцета** при ПГПТ.

Дополнительная информация о консервативном лечении гиперкальциемии представлена в разделе 7.7.

Таблица 4. Данные исследований по эффективности цинакальцета** при ПГПТ

Автор	Дизайн	Кол-во пациентов	Доза (мг)	Уровень сывороточного кальция (мг/дл)			Уровень ПТГ (пг/мл)		
				Исходно	Конечная точка	P	Исходно	Конечная точка	P

Sajid-Crockett, 2008 [292]	Ретроспективное исследование, 8 мес. (1-19)	18	60 (30-90)	10,6±0,5	9,5±0,3	<0,001	141±78	108±64	0,007
Iglesias, 2008 [293]	Проспективное исследование, 12 мес.	4	60	10,8±0,6	9,5±0,2	НД	196±83	191±95	НД
Arranz Martin, 2011 [294]	Проспективное открытое исследование, 9,4±6,4 мес.	17	30-60	11,5±0,6	9,9±0,9	<0,001	144 (99,182)	119 (86,167)	<0,001
Faggiano, 2011 [291]	Ретроспективное исследование, 12 мес.	13	30-90	11±0,2	9,7±0,1	НД	122±14	92±12	НД
Cetani, 2012 [295]	Проспективное открытое исследование, 12 мес. (3-21)	6	60 (30-120)	12,2±1,2	9,7±1,2	0,002	249±245	188±131	0,19
Filopanti, 2012 [296]	Проспективное открытое исследование, 3 мес.	20	30-60	11,7±0,5	9,5±0,4	<0,001	181±115	121±39	0,032
Luque-Fernandez, 2013 [297]	Проспективное открытое исследование, 12 мес.	20	60 (30-180)	11,7±0,8	10,2±0,9	<0,001	182±102	152±70	0,028
Sapona-ro, 2013 [298]	Ретроспективное исследование, 9 мес. (1-26)	100	15-120	11,6±1,1	10,2±0,9	<0,001	164 (109,254)	127 (91,200)	0,028
Khan, 2013 [271]	Двойное слепое, РКИ; ИГ 5,83 мес. (0,7-7), ПЦ 5,83 мес. (0,7-6,7)	67	ИГ: 82,7 (17-212).	ИГ: 11,7±0,5 ПЦ: 11,8±0,5	НД НД	<0,001	ИГ: 158 (121-186) ПЦ: 167(136-248)	НД НД	<0,001

* РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НД – нет данных; ПЦ – плацебо; ИГ – исследуемая группа.

- Пациентам с ПГПТ и уровнем сывороточного кальция <3 ммоль/л (<12 мг/дл) рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина

D на дооперационном этапе с помощью приема колекальциферола** с целью устранения вторичного повышения иПТГ, улучшения состояния костной ткани, а также профилактики развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии [299]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с ПГПТ и уровнем кальция >3 ммоль/л (>12 мг/дл) не рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D до проведения успешной ПТЭ в виду отсутствия данных о безопасности назначения препарата [299]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с ПГПТ после ПТЭ в случае сопутствующего дефицита /недостаточности витамина D рекомендуется терапия колекальциферолом** с целью достижения целевого уровня 25(ОН)-витамина D [184, 300].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: дефицит витамина D при ПГПТ ассоциирован с более значимым повышением уровня иПТГ и, как следствие, более выраженной гиперкальциемией, тяжелыми костными нарушениями, более низкими показателями МПК, а также более высоким риском развития послеоперационной гипокальциемии, в том числе в рамках синдрома «голодных костей» [87-89, 301], [452]. Для устранения вторичного повышения иПТГ на фоне дефицита витамина D необходимо поддерживать показатели 25(ОН)D на уровне не менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальным считается уровень >30 нг/мл (75 нмоль/л) [32, 302, 303]. Вопрос о схемах терапии колекальциферолом** у пациентов с ПГПТ остается открытым. По результатам мета-анализа 10 наблюдательных исследований ($n=340$), использование данного препарата в насыщающих дозировках (до 100000 МЕ в неделю) на этапе предоперационной подготовки сопровождалось снижением уровня иПТГ, достоверным увеличением 25(ОН)D и - в большинстве случаев - сохранением исходных показателей сывороточного кальция и суточной кальциурии. В 2,2% случаев было зарегистрировано нарастание гиперкальциемии, повлекшее за собой отмену препаратов. В данный мета-анализ вошли исследования с бессимптомным течением ПГПТ со средним уровнем гиперкальциемии 2,7-2,8 ммоль/л [299]. Рандомизированное двойное слепое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности назначения колекальциферола** в дозе 2800 МЕ в сутки в течение 6 месяцев до и после операции продемонстрировало значимое снижение уровня исходного иПТГ с достижением

оптимальных значений 25(OH)D, при этом показатели кальцемии и суточной кальциурии сохранялись без изменений [304].

После успешной ПТЭ у ряда пациентов сохраняется повышенный уровень иПТГ, что может быть обусловлено имеющимся дефицитом/недостаточностью витамина D [305-308]. Достижение оптимального уровня витамина D после радикальной операции способствует нормализации уровня иПТГ, адекватной реабсорбции кальция и улучшению показателей МПК [184, 300].

- Пациентам с ПГПТ, перенесшим хирургическое лечение, контроль показателей альбумин скорректированного и/или ионизированного кальция, креатинина, исследование уровня иПТГ рекомендуется проводить через 1 месяц после операции, при наличии сопутствующего дефицита 25(OH)D рекомендуется увеличение активного периода наблюдения до 2-3 месяцев с оценкой лабораторных показателей в динамике для достижения целевого уровня витамина D [306, 308, 309].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3 Иное лечение

- Пациентам с ПГПТ, осложненным развитием гиперкальцемического криза, рекомендуется проведение хирургического лечения в срочном порядке после интенсивной предоперационной подготовки, направленной на коррекцию гиповолемии и снижению гиперкальцемии [310-317].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарии: *тяжелая гиперкальцемиия у пациентов с ПГПТ в настоящее время встречается редко. Резкое повышение уровня кальция в сыворотке крови может приводить к развитию гиперкальцемического криза и провоцируется тяжелыми интеркуррентными состояниями: развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизацией, приемом антацидов [310, 311]. Гиперкальцемический криз, как правило, отмечается при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция более 3,5 ммоль/л (ионизированный кальций более 1,8 ммоль/л)* и характеризуется симптомами полиорганной дисфункции, включая поражение ЖКТ (анорексия, тошнота, неукротимая рвота с развитием дегидратации, острая боль в животе, острый панкреатит), почек (олигурия, острая почечная недостаточность, почечная колика), сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости и сердечного ритма, укорочение интервала QT), нервной системы (миалгии, мышечная слабость, спутанность сознания, ступор, кома до 40% случаев) [310-316].*

Своевременное лечение пациентов с гиперкальциемическим кризом имеет решающее значение, так как это состояние ассоциировано с высокой частотой летального исхода [310, 312]. Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием для проведения операции в срочном порядке. Тяжелое общее состояние пациента, обусловленное выраженной гиперкальциемией и сопутствующими полиорганными нарушениями, часто не позволяют экстренно провести ПТЭ. Для уменьшения риска общей анестезии используются консервативные методы, направленные на коррекцию гиповолемии, стимулирование почечной экскреции кальция и торможение ускоренной резорбции костной ткани. Также необходимо устранение причин, способствующих прогрессированию гиперкальциемии, и компенсацию интеркуррентных состояний (см. раздел 7.7)

Консервативное лечение пациентов с тяжелой гиперкальциемией должно рассматриваться в качестве «подготовки» к оперативному лечению и, по возможности, проводиться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [310-316]. Оптимальные сроки проведения ПТЭ у пациентов с гиперкальциемическим кризом остаются дискуссионными. Основываясь на результатах топических методов диагностики, селективная ПТЭ (паратиреоидэктомия) может рассматриваться в качестве оптимальной тактики для большинства пациентов. Тем не менее, тяжелая гиперкальциемия/гиперкальциемический криз в 4,5–12% случаев могут быть обусловлены наличием карциномы ОЩЖ, что требует расширенного объема хирургического лечения [313-315] (см. раздел 7.2).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Пациентам с ПГПТ и ассоциированными костными осложнениями после хирургического лечения рекомендуется прохождение комплексной программы реабилитации с целью улучшения восстановления МПК, снижения частоты падений и развития низкотравматичных переломов [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Проведение контрольной рентгеноденситометрии для оценки прироста МПК рекомендуется пациентам с ПГПТ через год после хирургического лечения и далее 1 раз в год в течение 3-х лет [18, 19, 149, 187, 191, 192, 318, 319].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Как правило, активное восстановление костного метаболизма и существенный прирост МПК (в среднем 5-10% за год) в зависимости от выраженности костных потерь и возраста пациента происходят в течение-первых 2 лет после успешно проведенной ПТЭ. В этот период не требуется дополнительное лечение, за исключением поддержания адекватного уровня 25(ОН)витамина D и кальциемии [18, 19, 149, 187, 191, 192, 318].

- Пациентам с ПГПТ лечение осложнений заболевания (нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения ритма и другие нарушения) после успешно проведенной ПТЭ при необходимости рекомендуется проводить под наблюдением соответствующих специалистов [10, 74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Амбулаторный этап оказания медицинской помощи:

1) проведение лабораторного обследования с определением биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена в крови и в моче;

2) консультации смежных специалистов по показаниям: прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный/повторный;

3) коррекция стандартной терапии при консервативной тактике ведения.

Показания для плановой госпитализации:

1) необходимость проведения комплексного обследования с оценкой основных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костно-висцеральных проявлений ПГПТ для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике (консервативно ведение/хирургическое

лечение); необходимость инструментального обследования для топической диагностики поражения ОЦЖ при наличии показаний к хирургическому лечению;

2) необходимость проведения комплексного обследования с оценкой основных показателей фосфорно-кальциевого обмена и костно-висцеральных проявлений ПГПТ при консервативной тактике ведения;

3) необходимость проведения планового хирургического лечения в специализированном стационаре;

4) необходимость проведения комплексного лабораторно-инструментального обследования для оценки эффективности хирургического лечения

Показания для экстренной госпитализации:

1) тяжелая гиперкальциемия с угрозой гиперкальциемического криза.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях или стабильное состояние пациента с последующей плановой госпитализацией в хирургическое отделение для оперативного лечения;

2) при необходимости перевода больного в другую медицинскую организацию;

3) грубое нарушение госпитального режима;

4) по письменному требованию больного либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни больного и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация, (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

До 10% случаев ПГПТ имеют наследственную природу (таб. 5). Наследственные формы ПГПТ характеризуются манифестацией в молодом возрасте и отсутствием гендерных отличий [5]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет своевременно поставить диагноз и начать скрининг компонентов синдрома и их лечение, что особенно важно для бессимптомного течения заболеваний.

Таблица 5. Наследственные синдромы, ассоциированные с развитием ПГПТ

	МЭН-1	МЭН-2А¹	МЭН-4	НРТ-ЛТ	ГНР²
ОМIM#	131100	171400	610755	145001	145000
Тип наследования	АД	АД	АД	АД	АД

Локус на хромосоме	11q13	10q11.2	12p13.1	1q31.2	2p130.3-14
Мутация в гене	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>HRPT2/CDC73</i>	<i>MEN1, CDC73/HRPT2, CaSR (?)</i>
Кодируемый белок	Менин	RET	p27(Kip1)	Парафибромин	–
Другие проявления	Опухоли аденогипофиза и эндокринной части поджелудочной железы, другие нейроэндокринные и неэндокринные опухоли	Медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома	Опухоли аденогипофиза, нейроэндокринные опухоли ЖКТ и легких, образования поджелудочной железы и надпочечников и др.	Осцифицирующие фибромы нижней челюсти, опухоли почек и матки	–

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.¹ Синдром МЭН-2А как причина FHP не встречается.² В некоторых семьях с FHP были обнаружены мутации в генах *MEN1*, *CaSR* или *CDC73/HRPT2*.

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, включая молекулярно-генетическое тестирование, рекомендуется пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [320]:
 - манифестация ПГПТ у пациентов моложе 40 лет;
 - множественное поражение ОЩЖ в любом возрасте;
 - персистенция/рецидив ПГПТ;
 - наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных образований (опухолей ОЩЖ, нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ), аденомы гипофиза);
 - родственник первой линии родства - носитель мутации в гене *MEN1* (даже в случае отсутствия симптомов);
 - гастринома или НЭО поджелудочной железы в любом возрасте при наличии 2-х и более МЭН-ассоциированных опухолей, не относящихся к классической триаде МЭН-1.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: МЭН-1 синдром - заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное герминальными мутациями в гене *MEN1*. *MEN1* является геном-супрессором опухолевого роста и кодирует белок менин, регулирующий различные

функции клеточного и геномного гомеостаза. Корреляций между генотипом и фенотипом заболевания не выявлено [5]. Распространенность синдрома составляет 2-3 случая на 100 000 человек. Для выявления потенциальных носителей мутаций в гене *MEN1* необходим тщательный сбор анамнеза жизни как самого пациента, так и его ближайших родственников.

Синдром МЭН-1 характеризуется сочетанным развитием опухолей ОЦЖ (в 95% случаев), аденогипофиза (15-55%) и островкового аппарата поджелудочной железы (30-80%), представляющими собой «классическую триаду» заболевания. Реже диагностируются опухоли надпочечников, НЭО тимуса, легких и желудочно-кишечного тракта, ангиофибромы, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и другие [321-327]. Большинство новообразований в рамках синдрома являются доброкачественными, клиническая картина заболевания как правило обусловлена гормональной гиперсекрецией или проявлением «масс-эффекта», однако сохраняется высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МЭН-1 синдромом ниже по сравнению с общей популяцией и составляет около 55 лет [325, 328]. Наиболее часто причиной смерти становятся дуодено-панкреатические нейроэндокринные опухоли, а также карциноиды тимуса и бронхов [325].

ПГПТ, как правило, является первым проявлением синдрома (до 75%) [321, 329, 330], при этом распространенность МЭН-1 среди пациентов ПГПТ составляет 1-18% [329]. Дебют ПГПТ при МЭН-1 обычно приходится на период между 20 и 25 годами [324, 329, 331], при этом пенетрантность заболевания при МЭН-1 с возрастом достигает 90-100% [332]. Поражение ОЦЖ чаще бывает множественным и как правило, не является одномоментным (множественные гиперплазии или аденомы). В 20% случаев возникает поражение дополнительных и эктопированных ОЦЖ с возможной их локализацией в тимусе, щитовидной железе, переднем средостении и иногда в перикарде [329, 333, 334]. Клиническая картина представлена как бессимптомной (асимптомная гиперкальциемия), так и симптомной формами ПГПТ (НЛ, фиброзно-кистозный остеоит, синдром полидипсии-полиурии, язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ). Для ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома характерна большая частота рецидивов по сравнению со спорадическими формами [321, 329, 335].

Среди аденом гипофиза преобладают пролактиномы (65%) и соматотропиномы (25%), реже встречаются кортикотропиномы и гормонально-неактивные аденомы гипофиза (около 5%) [326]. Средний возраст манифестации - 38 лет, в 25% спорадического и в 10% семейного МЭН-1 аденомы гипофиза могут быть первым проявлением синдрома [322, 334]. Средний возраст на момент постановки диагноза НЭО ЖКТ – примерно 40 лет,

при этом к 80 годам примерно у 80% пациентов с МЭН-1 развивается дуоденопанкреатическая НЭО [336-338]. Гормонально-неактивные НЭО ПЖ относятся к наиболее распространенным энтеропанкреатическим образованиям (50-80% в возрасте до 50 лет) и имеют худший прогноз по сравнению с гормонально-активными образованиями [325]. Гормонально-активные образования диагностируются реже: - гастриномы (~20-30%), инсулиномы (~10%), виомы и глюкагономы (<5%) [325, 339].

Согласно проведенным исследованиям, вероятность генетической природы ПГПТ тем выше, чем меньше возраст дебюта заболевания [321], однако рекомендаций о генетическом скрининге в возрасте до 30, 35 или 40 лет не сформулировано [332, 340-343]. Отдельно можно выделить группу пациентов с ПГПТ моложе 40 лет с сочетанным полигландулярным поражением ОЦЖ, как наиболее подозрительную в отношении синдрома МЭН-1, даже несмотря на отсутствиеотягощенного семейного анамнеза [340, 344]. Результаты пилотных исследований российской популяции свидетельствуют о смещении возраста манифестации заболевания на 3 декаду жизни, в связи с чем проведение генетического исследования целесообразно при дебюте ПГПТ в возрасте до 40 лет [334, 345].

- Пациентам с симптомным ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома рекомендуется хирургическое лечение в объеме субтотальной или тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией с целью профилактики рецидива заболевания [237, 346-351].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: к целям лечения ПГПТ при МЭН-1 можно отнести: достижение и поддержание стойкой нормокальциемии, снижение риска стойкой гипокальциемии в послеоперационном периоде. В связи с полигландулярным поражением ОЦЖ при МЭН-1 синдроме основным методом лечения ПГПТ остается билатеральная ревизия шеи с субтотальным ($\geq 3,5$ желез) или тотальным удалением ОЦЖ с аутотрансплантацией участка наименее измененной в плечелучевую мышцу, характеризующиеся наименьшим риском рецидива заболевания [346-350]. Частота развития хронического гипопаратиреоза, в том числе тяжелого течения, значимо выше в группе тотального удаления ОЦЖ, чем в группе субтотальной ПТЭ [346-348]. При выборе объема хирургического лечения необходимо учитывать такие факторы, как выраженность изменений ОЦЖ, опыт врача-хирурга, возможность долгосрочного мониторингирования уровня кальция. Не достигнуто единого консенсуса в отношении сроков проведения хирургического лечения. Ранняя ПТЭ может значимо снизить частоту и тяжесть долгосрочных осложнений гиперпаратиреоза, но ассоциирована с более ранним рецидивом

ПГПТ и развитием хронического гипопаратиреоза [351]. Пациентам с бессимптомной формой заболевания показано динамическое наблюдение с регулярной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и проведение ПТЭ в случае прогрессирования заболевания [352].

Обсуждается возможность одномоментной трансцервикальной тимэктомии, учитывая риск эктопии ОЦЖ в тимус, риск развития НЭО тимуса [349, 350, 353, 354], однако эффективность этого подхода остается спорной [353, 355].

- Пациентам с верифицированным МЭН-1 рекомендуется регулярное комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на своевременную диагностику компонентов синдрома [322-324, 335, 356].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: пациенты с верифицированным МЭН-1 нуждаются в регулярном пожизненном наблюдении в связи с риском развития новых компонентов синдрома. Необходимые исследования и кратность и проведения представлены в таблице №6.

Таблица 6. Биохимический и рентгенологический скрининг у пациентов с МЭН-1 синдромом

Проявление МЭН-1	Ежегодное лабораторное обследование	Методы топической диагностики
Образования ОЦЖ	Альбумин-скорректированный кальций (исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови)/ исследование уровня ионизированного кальция в крови, , Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	При лабораторном подтверждении впервые выявленного ПГПТ – УЗИ и ОФЭКТ/КТ ОЦЖ (ультразвуковое исследование паращитовидных желез и однофотонная эмиссионная компьютерная томография паращитовидных желез) При необходимости КТ с контрастом (компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография средостения с внутривенным болюсным контрастированием)
Гастронома	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (исследование уровня гастрин-1 в сыворотке крови, экспресс РН-метрии)	Нет, при клинических симптомах заболевания: МСКТ/МРТ (компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием /магнитно-резонансная томография органов брюшной полости); для подтверждения диагноза и локализации - Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными галлием [68Ga] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с

		компьютерной томографией с туморотропными РФП)
Инсулинома	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (исследование уровня инсулина плазмы крови, проинсулин, исследование уровня глюкозы в крови, 3-х дневная проба с голоданием)	Нет, при клинических симптомах заболевания: МСКТ/МРТ (компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием /магнитно- резонансная томография органов брюшной полости); для подтверждения диагноза и локализации -Соматостатин- рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными галлием [68Ga] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП)
Другие НЭО ПЖ	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (определение хромогранина А в крови, ПП, исследование уровня глюкагона в крови, ВИП)	МСКТ/МРТ (компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием /магнитно- резонансная томография органов брюшной полости)1 раз в 2 года (ежегодно) При необходимости – эндосонография панкреатобилиарной зоны, соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными галлием [68Ga] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП)
Аденомы гипофиза	Исследование уровня пролактина в крови, исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови	МРТ гипофиза 1 раз в 3 года
Карциноид легкого и тимуса	Нет, как правило, гормонально- неактивны, но с злокачественным потенциалом	КТ органов грудной полости 1 раз в 2-3 года При необходимости – ПЭТ-КТ с флуорезоксиглюкозой [18F] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП); соматостатин- рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными галлием [68Ga] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП)
Образования надпочечников	Нет, при впервые выявленной инциденталоме надпочечника или появлении клинических признаков гормональной активности: (определение рениновой активности плазмы крови, исследование уровня альдостерона в крови, подавляющий тест с 1 мг #дексаметазона** [446] или	МРТ/КТ (компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием /магнитно- резонансная томография органов брюшной полости)1 раз в 2 года (ежегодно)

	<p>кортизол в вечерней слюне (исследование уровня свободного кортизола в слюне) или кортизол в суточной моче (исследование уровня свободного кортизола в моче), метанефрины в суточной моче (исследование уровня метанефринов в моче))</p>	<p>При необходимости скintiграфия с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными йодом [123I] (скintiграфия с туморотропными РФП в режиме "все тело");</p> <p>ПЭТ-КТ с диагностическими радиофармацевтическими средствами, мечеными фтором [18F] (позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП);</p> <p>соматостатин-рецепторная скintiграфия;</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примечание: ПП – панкреатический полипептид; VIP – вазоинтестинальный полипептид; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1.

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А), включая проведение молекулярно-генетического анализа, рекомендуется пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [320, 333, 357-361]:
- наличие медулярного рака щитовидной железы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
- данные о наличии медулярного рака щитовидной железы и/или феохромоцитомы и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: синдром МЭН-2А проявляется развитием медулярного рака щитовидной железы (90-100%), феохромоцитомы (50%), ПГПТ (20-30%) и обусловлен герминальными мутациями в прото-онкогене *RET* с усилением его функции [357-359]. *RET* представляет собой связанный с тирозинкиназой рецептор, участвующий в регуляции роста, дифференцировки и выживании клетки. Мутация гена *RET* в эмбриональных клетках приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в нейроэндокринных тканях, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. Мутация *RET* в положении 634 ассоциирована с развитием ПГПТ [5]. В случае МЭН-2А только в 5% ПГПТ предшествует развитию других компонентов, в подавляющем большинстве заболевание выявляется во время операции по поводу медулярного рака щитовидной железы, или спустя годы после нее. ПГПТ характеризуется более легким течением, чем при синдроме МЭН-1, и в 42-84% случаев протекает бессимптомно [333, 360, 361]. Средний возраст на момент диагностики составляет 35-39 лет [357]. Описан единственный клинический случай девочки 5 лет из семьи с МЭН-2А, у которой перед проведением профилактической тиреоидэктомии (при отсутствии патологии

щитовидной железы) был диагностирован ПГПТ [362]. Чаще, чем при МЭН 1 типа (27-48%) поражается только одна ОЩЖ, и только в 8% случаев выявляются парные аденомы или гиперплазии [363, 364].

- Пациентам с верифицированным МЭН-2А синдромом хирургическое лечение ПГПТ рекомендуется в объеме удаления измененных ОЩЖ (паратиреоидэктомия) [205, 361, 365, 366].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: единого мнения по поводу объема хирургического лечения ПГПТ в рамках МЭН-2А в настоящее время не существует. Актуальную проблему представляет высокий риск тяжелого хронического гипопаратиреоза, обусловленного, прежде всего, проведением расширенной тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы. У пациентов с МЭН-2А, перенесших профилактическую тиреоидэктомию, уровни кальция сыворотке крови должны обязательно определяться на этапе дооперационной диагностики. Кроме того, перед проведением операций как по поводу медуллярного рака щитовидной железы, так и ПГПТ, необходимо исключение диагноза феохромоцитомы [359].

Хирургические варианты лечения ПГПТ включают: удаление визуально измененных ОЩЖ; субтотальную ПТЭ; тотальную ПТЭ с гетеротопической аутотрансплантацией [205, 365, 366]. Большинство экспертов склоняется к удалению только патологически измененных ОЩЖ. Такой подход при синдроме МЭН 2а позволяет гарантированно избежать хронического гипопаратиреоза, а вероятность рецидива после первичной операции из оставшихся неизмененных ОЩЖ крайне низкая [361]. Субтотальная и тотальная ПТЭ с гетеротопической аутотрансплантацией оправдана в случае множественного поражения ОЩЖ [361].

- Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЈТ), включая проведение молекулярно-генетического анализа, рекомендуется пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [367-371]:
 - наличие родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЈТ;
 - карцинома ОЩЖ;
 - наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
 - наличие поликистоза почек, опухолей почек, опухолей матки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: синдром НРТ-ЛТ - редкое аутосомно-доминантное заболевание. Причина – мутация гена CDC73 (HRPT2), кодирующего парафибромин. Он характеризуется развитием ПГПТ, оссифицирующих фибром нижней и/или верхней челюсти в 30-40%, опухолями матки (лейомиомы, гиперплазия эндометрия, аденосаркомы, аденофибромы, множественные аденоматозные полипы) у 57,3% больных женщин, реже поражением почек (гамартомы, поликистоз почек, опухоли Вильмса, аденокарциномы) в 13,3% случаев. Истинная распространенность синдрома НРТ-ЛТ до сих пор неизвестна. К 2015 г. было описано менее 300 случаев заболевания из приблизительно 100 семей [367-371].

ПГПТ - основное проявление НРТ-ЛТ и выявляется при этом заболевании приблизительно в 95% случаев [367, 370]. Частота ПГПТ увеличивается с возрастом, хотя заболевание манифестирует в раннем молодом возрасте, самый ранний описанный возраст при карциноме ОЩЖ – 20 лет [372]. ПГПТ в рамках НРТ-ЛТ обычно обусловлен единичной доброкачественной аденомой ОЩЖ, кистозной или с атипичными гистологическими характеристиками. В отличие от других наследственных вариантов ПГПТ, распространенность карцином ОЩЖ в рамках НРТ-ЛТ выше и достигает 10-21,6% [367]. Мультигландулярное поражение диагностируется редко при первичной операции (20% случаев), вторая аденома ОЩЖ может возникнуть метакронно спустя годы или десятилетия после возникновения первичной опухоли (23,9% случаев). Заболевание может протекать в бессимптомной форме, карциномы ОЩЖ часто протекают с гиперкальциемическими кризами [367].

Оптимальный хирургический подход при ПГПТ в рамках НРТ-ЛТ пока не разработан. Ранее рядом авторов предлагалось проведение двусторонней ревизии шеи и субтотальной ПТЭ или тотальной ПТЭ с или без аутотрансплантации в связи с риском мультигландулярного поражения и злокачественности. Однако аутотрансплантация может быть потенциально ассоциирована с диссеминацией раковых клеток. В последнее время чаще предлагается селективная ПТЭ при поражении одной ОЩЖ и отсутствии подозрения на злокачественность. Такая стратегия обеспечивает меньший риск развития гипопаратиреоза. В случае подозрения на рак ОЩЖ (большие образования ОЩЖ с инфильтративным ростом, крайне высокие показатели кальция и иПТГ) предпочтительно выполнение резекции единым блоком с удалением опухоли ОЩЖ, ипсилатеральной половины щитовидной железы, окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью ткани для предотвращения повреждения опухоли и диссеминации [367, 368].

Другие наследственные синдромы, в рамках которых может возникать ПГПТ, встречаются крайне редко, что не позволяет сформировать клинические рекомендации по

их диагностике и лечению. Однако они могут быть заподозрены при наличии нижеперечисленных признаков, характерных для каждого синдрома.

При наличии клинических признаков синдрома МЭН-1, и в отсутствие мутации в гене *MEN1*, можно заподозрить синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4), который обусловлен мутацией в гене *CDKN1B*. Наиболее частые компоненты синдрома – ПГПТ и аденомы гипофиза. Другие проявления: НЭО бронхов и желудка, гастриномы, 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 [373].

При наличии в семье нескольких членов с ПГПТ и отсутствием других эндокринных и неэндокринных опухолей можно заподозрить FHP. Это редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся одиночным или множественным поражением ОЩЖ в отсутствие специфических проявлений других синдромов (МЭН-1, НРТ-ЖТ, FHH). В настоящее время описано более 100 семей с FHP, но генетическая основа в большинстве случаев остается неизвестной [7, 374, 375]. В 20-23% случаев заболевание обусловлено герминативной мутацией *MEN1*, в 14-18% - *CaSR*, реже – *CDC73*, крайне редко - *CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C* [374]. ПГПТ в рамках FHP может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и нефролитиазом или же протекать бессимптомно. Оптимальный хирургический подход при ПГПТ в рамках FHP не разработан. При поражении одной ОЩЖ может проводиться селективная ПТЭ, а при множественном поражении рекомендуется субтотальная резекция. При наличии мутаций *MEN1* и *CDC73* – лечение как при МЭН-1 и НРТ-ЖТ [7].

7.2. Рак околощитовидных желез

Рак (карцинома) ОЩЖ — редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Часто диагноз карциномы ОЩЖ удастся установить спустя годы от начала заболевания при развитии рецидива.

В структуре ПГПТ рак ОЩЖ занимает менее 1% [376]. По результатам ретроспективного анализа базы данных США доля рака ОЩЖ среди всех злокачественных новообразований составляет около 0,005% (0,015 на 100 000 населения в целом) [240, 377]. По данным американского регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США с 1988 по 2003 год было зафиксировано увеличение заболеваемости раком ОЩЖ на 60% (с 1988 по 1991 - 3,58 на 10 млн. населения; с 2000 по 2003 - 5,73 на 10 млн. населения) [376]. Повышенная заболеваемость в некоторых странах, вероятнее всего, связана с ростом

интереса к данной проблеме, попытками систематизации подходов диагностики и улучшением качества морфологического исследования [378]. По данным ретроспективного анализа послеоперационного материала 358 пациентов с ПГПТ, выполненного на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рак ОЩЖ диагностирован в 5% случаев [379].

Возможности предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ резко ограничены. Клиническая картина неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии [378]. Учитывая отсутствие специфических маркеров рака ОЩЖ, врачам на сегодняшний день приходится ориентироваться лишь на сочетание некоторых клинико-лабораторных признаков.

- Пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ рекомендуется отнести в группу риска злокачественного поражения ОЩЖ при наличии следующих признаков:
 - сочетание повышения альбумин-скорректированного кальция более 3 ммоль/л и одного из продольных размеров образования ОЩЖ более 3 см [380];
 - повышение уровня ионизированного кальция крови более 1,6-1,7 ммоль/л [114, 378, 379];
 - симптомы «масс-эффекта» при отсутствии других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе [114, 381-383].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: принято считать, что для рака ОЩЖ характерно более тяжелое течение и яркая клиническая картина, тем не менее, в литературе описаны бессимптомные случаи карцином (около 5% от всех случаев рака ОЩЖ), при которых клиническая картина ограничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани, т.е. «масс-эффектом» [384]. «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 карциномой ОЩЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной железы или тимуса.

Основные клинические, лабораторно-инструментальные характеристики рака ОЩЖ резюмированы в таблице №7. Предоперационная топическая диагностика при злокачественных новообразованиях ОЩЖ соответствует общим принципам топической диагностики при ПГПТ [329].

Таблица 7. Сравнительная таблица клинических и биохимических проявлений злокачественного и доброкачественного новообразований ОЩЖ [240, 380, 382, 385]

Признаки	Аденома ОЩЖ	Карцинома ОЩЖ
Соотношение ж/м	4/1	1/1
Уровень общего кальция крови (ммоль/л)	2,7-2,9	>3
Ионизированный кальций (ммоль/л)	<1,6	> 1,7
Уровень иПТГ (пг/мл)	<2(N)*	>3-10(N)
Манифестация заболевания	50-60 лет	40-50 лет
Пальпируемое образование	<2 %	30-76%
Фиброзно-кистозный остеоит	5%	40-75%
Нефролитиаз	10-15%	40%
Сочетание костной и почечной патологии	редко	40-50%
Асимптомное течение	60-80%	5%
Объем образования, см	<3	>3
УЗИ признаки	Изоэхогенность Ровный контур Однородная структура	Гипоэхогенность Неровный контур Неоднородная структура

2(N)* - 2-х кратное увеличение показателя иПТГ относительно верхней границы референсного диапазона

- При наличии интраоперационных признаков злокачественного поражения ОЩЖ пациентам с ППТ рекомендуется удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями с целью профилактики рецидива заболевания [240, 380, 386, 387].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: методом выбора лечения рака ОЩЖ остается хирургическое удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями. Основная цель - избежать разрыва капсулы карциномы во время операции, что является неблагоприятным прогностическим фактором. Минимальный объем операции при подозрении на рак ОЩЖ должен включать, помимо удаления самой ОЩЖ, удаление прилегающей доли щитовидной железы и окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью ткани [380, 386, 387]. По последним результатам ретроспективных исследований, профилактическая лимфодиссекция не влияет на выживаемость, при этом сопряжена с рисками развития многих осложнений [388].

Дооперационная диагностика злокачественного новообразования ОЩЖ затруднительна, большое значение имеет опыт врача-хирурга, который поможет заподозрить карциному во время операции и провести необходимый объем хирургического вмешательства. Для рака ОЩЖ характерна плотная консистенция опухоли, спаянность с окружающими тканями, а также наличие измененных лимфатических узлов [380, 386, 387].

При ретроспективной постановке диагноза и в случае достижения ремиссии заболевания после селективной ПТЭ (паратиреоидэктомии), вопрос о повторной операции должен решаться в индивидуальном порядке.

- Окончательный диагноз рака ОЦЖ у пациентов с ПППТ рекомендуется устанавливать по результатам морфологического исследования при соответствии критериям злокачественного роста опухоли: инвазивный рост и/или наличие метастазов [383].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в обновленной классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 года указано, что к карциномам ОЦЖ следует относить опухоли с наличием хотя бы одного из следующих признаков: 1) сосудистая инвазия; 2) лимфатическая инвазия; 3) пери- или интраневральная инвазия; 4) инвазия в прилежащие анатомические структуры (такие как щитовидная железа и мягкие ткани); 5) гистологически или цитологически подтвержденные метастазы [389].

Атипическая аденома ОЦЖ — редкая патология. Данная группа опухолей характеризуется наличием признаков, ассоциированных со злокачественным потенциалом опухоли (широкие фиброзные тяжи, митозы, сращение с соседними структурами (но не прорастание в них), наличие опухолевых комплексов в окружающей аденому капсуле, солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия, четкие ядрышки), но отсутствием достоверных признаков инвазивного роста [389],[390]. Атипические аденомы могут быть рассмотрены в качестве опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности, при этом большинство пациентов имеют благоприятный прогноз, однако описаны случаи рецидива заболевания (чаще метакронное поражение) и метастазирования, что требует динамического наблюдения пациентов [391].

В 2017 впервые была предложена и опубликована TNM классификация рака ОЦЖ (8 издание классификации Американского объединенного комитета по изучению рака, American Joint Committee on Cancer). Тем не менее, единой системы стадирования в отношении данных опухолей в настоящее время не разработано [391, 392].

- Пациентам с верифицированным раком ОЦЖ рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа с целью исключения герминальных мутаций в гене CDC73 [6, 378, 393-395].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в настоящее время ключевая роль в развитии рака ОЦЖ отводится мутации в гене CDC73 (HRPT2) [396]. Выявление потери гетерозиготности в локусе 1q31.2 в опухолях ОЦЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене CDC73 указывает на биаллельную инактивацию гена в опухоли и соответствует предположительной функции парафибромина как супрессора опухолевого роста. К настоящему времени известно более 110 мутаций (из них 2/3 – герминальные; 1/3 – соматические) в гене CDC73. Мутации могут передаваться по наследству или возникать *de novo*. Герминальные мутации CDC73 могут приводить к развитию синдрома НРТ-ЖТ (см. главу «Наследственные синдромы») [397]. Исследования по проблеме рака ОЦЖ на российской популяции ограничены. По результатам одной из работ у трех из четырех пациенток с раком ОЦЖ были выявлены нонсенс-мутации [393].

- Пациентам с верифицированным раком ОЦЖ рекомендуется пожизненное динамическое наблюдение (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-онколога, диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога) с целью своевременной диагностики и лечения рецидива заболевания [383].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для карциномы ОЦЖ характерен медленный рост опухоли и поздние метастазы в легкие, шейные лимфоузлы, печень и кости. Реже встречаются метастазы в плевру, поджелудочную железу и перикард [107]. Отсутствие ремиссии также, как и рецидив ПГПТ, устанавливается при сочетании гиперкальциемии и повышенного уровня иПТГ. Повышение иПТГ при нормокальциемии или гипокальциемии следует дифференцировать с вторичным гиперпаратиреозом.

В случае доказанного метастаза ОЦЖ, рекомендуется его хирургическое удаление, когда это целесообразно. Резекция отдаленных метастазов увеличивает выживаемость пациентов, в результате достижения нормокальциемии (основная причина смерти пациентов с раком ОЦЖ - гиперкальциемия) [123]. При отсутствии ремиссии или рецидиве ПГПТ после хирургического лечения у пациента с раком ОЦЖ с целью поиска метастатических очагов целесообразно применение стандартных методов инструментальной диагностики.

Поиск вторичных очагов (метастазов), наиболее часто локализующихся в костях, осложнен наличием фиброзно-кистозного остеита, характерного для большинства случаев рака ОЦЖ, а их дифференциальная диагностика с помощью сканирования скелета на данный момент не представляется возможной. Фиброзно-кистозный остеит с формированием «бурых» опухолей при тяжелом течении ПГПТ нередко является причиной

ложноположительного заключения о метастатическом поражении костной ткани [398-400].

- Пациентам с диссеминированной формой рака ОЦЖ не рекомендуется рутинное проведение химиотерапии [401, 402].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с диссеминированной формой рака ОЦЖ проведение лучевой терапии рекомендуется по решению консилиума в условиях специализированного стационара [383, 403, 404].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: рак ОЦЖ не чувствителен к химио- и радиотерапии. У большинства пациентов лучевая терапия не приводит к замедлению роста опухоли или снижению ее гормональной активности [383]. Результаты успешного использования лучевой терапии в качестве адъювантного лечения после хирургической операции неоднозначны и продемонстрированы на маленькой выборке [403].

- При невозможности проведения радикального лечения рака ОЦЖ (в случае его диссеминированной формы) пациентам рекомендуется проведение консервативной терапии [287, 405-409].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: тяжёлая гиперкальциемия, часто сопровождающая рак ОЦЖ, является жизнеугрожающим состоянием, требующим консервативной коррекции в случае отсутствия возможности радикального хирургического лечения. В этих условиях риск развития гиперкальциемического криза возрастает, с целью его профилактики применяются общие принципы коррекции гиперкальциемии (см. раздел 7.7)

Препаратом первой линии у пациентов с диссеминированной формой рака ОЦЖ является цинакальцет** [408, 409], однако, для более эффективного управления гиперкальциемией часто требуется его комбинация с бифосфонатами (М05ВА) или #деносумабом** [287, 410]. Доза цинакальцета** при необходимости может достигать 360 мг в сутки. Для коррекции гиперкальциемии при раке ОЦЖ могут потребоваться более высокие дозы препаратов и большая кратность введения препаратов: режим введения #деносумаба** - 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. #Деносумаб** продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с золедроновой кислотой** среди пациентов с костными метастазами [411-413]. По сравнению с внутривенными формами

*бисфосфонатов (M05BA) #деносуаб** представляется предпочтительным препаратом у пациентов с ХБП ввиду отсутствия нефротоксичности. Оценка эффективности терапии и решение о коррекции доз должна проводиться в первую очередь на основании оценки кальциемии, а не на значении уровня иПТГ.*

Получены первые положительные результаты таргетного лечения ингибиторами протеинкиназы у пациентов с диссеминированными формами рака ОЦЖ [414, 415]. Возможность назначения подобного лечения должна обсуждаться и решаться в учреждениях федерального уровня по результатам консилиума.

- В случае, если по результатам морфологического исследования послеоперационного материала диагностируется атипическая опухоль ОЦЖ, рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования с окрашиванием на эндотелиальные маркеры и ПТГ (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала паращитовидной железы с применением иммуногистохимических методов) для исключения карциномы ОЦЖ [451].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: По результатам иммуногистохимического исследования в 18,5% случаев исходный морфологический диагноз атипической опухоли пересматривается в сторону карциномы ОЦЖ, среди них в 82% определяется сосудистая инвазия, выявленная при окрашивания эндотелия сосудов [451]. Дифференциальная диагностика различных образований ОЦЖ имеет крайне важное значение в определении дальнейшего прогноза и тактики ведения пациентов.

7.3. Гиперпаратиреоз и беременность

Выявляемость ПГПТ среди женщин детородного возраста составляет около 8 на 100000 чел./год, среди беременных - 0,15 до 1,4%. В 67% случаев ПГПТ во время беременности приводит к осложнениям со стороны матери и в 80% к развитию патологии у плода. Частота антенатальной гибели плода или гибели новорожденного может достигать 20-30% [416].

- Диагноз ПГПТ при беременности рекомендуется устанавливать на основании повышения уровня альбумин-скорректированной и/или ионизированной формы кальция (при двукратном измерении) в сочетании с повышением уровня иПТГ [417-420].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: гиперкальциемия относится к одним из основных биохимических маркеров ПГПТ. При беременности в результате активного транспорта кальция от матери к плоду, повышения его экскреции с мочой и гипоальбуминемии уровень общего кальция может снижаться, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. Таким образом, первичная диагностика ПГПТ при беременности должна основываться на оценке кальциемии с определением ионизированной и/или альбумин-скорректированной формы кальция (исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови), являющихся наиболее информативным показателем. Диагноз ПГПТ должен быть заподозрен при выявлении повышения альбумин-скорректированного или ионизированного кальция, гипофосфатемии в сочетании с увеличением уровня иПТГ [417, 418]. 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 [417].

- Проведение УЗИ ОЩЖ (ультразвукового исследования паращитовидных желез) у беременных пациенток с ПГПТ рекомендуется в качестве основного метода топической диагностики [421, 422].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: основным методом топической диагностики ПГПТ при беременности является УЗИ ОЩЖ (ультразвуковое исследование паращитовидных желез). Компьютерная томография (компьютерная томография шеи с внутривенным болюсным контрастированием, компьютерная томография средостения с внутривенным болюсным контрастированием), сцинтиграфия паращитовидных желез обычно не используются из-за потенциального риска для плода [421, 422]. Радиационные риски зависят от срока беременности и поглощенной дозы. Они максимальны во время органогенеза и раннем внутриутробном периоде, несколько снижаются во втором и минимальны в третьем триместре. Облучение в утробе матери ассоциировано с повышенным риском аномалий развития плода, умственной отсталости, ограничения роста, потери беременности или развития рака вследствие ионизирующего излучения [423].

В четверти случаев ПГПТ при беременности может протекать бессимптомно и проявляться только в виде лабораторно зафиксированной мягкой гиперкальциемии [418]. Однако, развитие клинических проявлений коррелирует со степенью выраженности гиперкальциемии и характеризуется как костными, так и висцеральными нарушениями. Нефролитиаз - наиболее частое проявление ПГПТ во время беременности (26-36%). К другим нарушениям относятся депрессия, запоры, низкоэнергетические переломы, нарушения ритма сердца у матери, панкреатит, гиперкальциемический криз или неукротимая рвота беременных. В ряде случаев отсутствие своевременной диагностики и лечения заболевания приводит к развитию острой почечной и сердечно-сосудистой недостаточности. Поражение центральной нервной системы возникает только при крайне выраженной гиперкальциемии и проявляется психозами, изменением сознания от сумеречного до комы. Артериальная гипертензия и преэклампсия наблюдаются у 25% беременных женщин с манифестной формой ПГПТ [418, 424].

Гиперкальциемический криз - наиболее опасное осложнение ПГПТ во время беременности, чаще развивающееся в раннем послеродовом периоде после прекращения оттока материнского кальция через плаценту к плоду. В этих случаях уровень кальция крови обычно превышает 3,5 ммоль/л, сопровождается тошнотой, рвотой, крайне выраженной слабостью и психическими расстройствами. Гиперкальциемический криз у матери может приводить к перинатальной смерти в 25% наблюдений и в 50% - к неонатальной тетании. В ряде случаев развивается уремия, приводящая к летальному исходу [425].

Осложнения со стороны плода отмечаются в 80% случаев ПГПТ у беременных, не получивших своевременное патогенетическое лечение [426]. Наиболее частым и серьезным осложнением материнской гиперкальциемии является гипокальциемия новорожденных, развивающаяся вследствие подавления развития ОЩЖ плода и проявляющаяся как тетанией, так и мертворождением [427]. Перинатальные осложнения могут развиваться в 46% наблюдений, неонатальные осложнения – в 45%. Тетания является основной причиной смертности. К другим фетальным осложнениям относятся преждевременные роды (13%), внутриутробная задержка плода, неонатальная тетания (25%), мертворождение и – редко - стойкий гипопаратиреоз [427].

- При наличии абсолютных показаний к хирургическому лечению у беременных пациенток с ПГПТ рекомендуется проводить ПТЭ во втором триместре [421, 428-432].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: хирургическое лечение является единственным эффективным методом при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция более 0,25 ммоль/л относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории. Паратиреоидэктомия эффективно устраняет стойкую гиперкальциемию матери и как следствие уменьшает риски развития осложнений у плода. Консервативная терапия ПГПТ во время беременности может приводить к увеличению частоты неонатальных осложнений (53%) по сравнению с хирургическим удалением образования ОЦЖ (12,5%) [418].

Хирургическое лечение оптимально проводить во втором триместре беременности, когда завершен органогенез, а риск преждевременных родов по сравнению с третьим триместром значимо ниже [421, 428-430]. Тем не менее, при выявлении ПГПТ в третьем триместре беременности вопрос о целесообразности хирургического лечения остается спорным и должен решаться в индивидуальном порядке [433]. В случае, если операция может быть отсрочена (при умеренно выраженной гиперкальциемии), хирургическое удаление образования ОЦЖ должно быть выполнено как можно раньше после родоразрешения с целью предупреждения гиперкальциемического криза. В ряде случаев требуется одновременное выполнение кесарева сечения и ПТЭ, что снижает риски как для плода, так и для матери [434]. Эффективность ПТЭ в профильном учреждении достигает 95%, при этом риск послеоперационных осложнений (парез возвратного нерва, гипокальцемия) составляет всего 1-3%. Интраоперационное определение иПТГ необходимо для оценки радикальности операции [416].

- Консервативное ведение ПГПТ во время беременности может быть рекомендовано пациенткам в случае бессимптомного течения заболевания и повышения уровня кальция не более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона [418, 421].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в случае бессимптомной формы ПГПТ с умеренным повышением уровня кальция допускается консервативное ведение пациенток с соблюдением достаточного питьевого режима и под регулярным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. При недостаточности витамина D показано назначение колекальциферола**, так как это препятствует дальнейшему вторичному повышению уровня иПТГ, и необходимо для профилактики развития неонатальной гипокальциемии в раннем послеродовом периоде и синдрома «голодных» костей у матери. Однако быстрое насыщение витамином D и его аналогами может привести к гиперкальциемическому

кризу, поэтому необходимо использовать небольшие дозы колекальциферола** (500-1000 МЕ/сутки) и частый контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена [418, 421]

- Фармакотерапия ПГПТ при беременности не рекомендуется вследствие потенциального вреда для развития плода [435-439]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 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 [435].

Бифосфонаты (M05BA) 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 данных препаратов (в 8 раз превышающих среднетерапевтические) у беременных крыс характеризовалось тератогенным эффектом: появлением костных мальформаций и нарушением эндохондриального развития костей плода. В литературе представлены единичные случаи использования бифосфонатов (M05BA) при беременности, не сопровождавшиеся развитием тератогенных эффектов, тем не менее их применение возможно в индивидуальном порядке только по решению врачебной комиссии [436].

Цинакальцет** относится к классу препаратов категории С. На сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о влиянии препарата на обмен кальция у плода. Кальций-чувствительные рецепторы присутствуют в плаценте, следовательно, применение цинакальцета** может нарушить трансплацентарный транспорт кальция и вызвать подавление секреции ПТГ плода и последующую неонатальную гипокальциемию. С другой стороны, отрицательное влияние цинакальцета** на активность ОЦЖ плода, находящихся в супрессивном состоянии на фоне первичного гиперпаратиреоза у матери, не представляется значимым. В литературе описаны единичные случаи применения цинакальцета** во время беременности [437-439].

7.4. Препараты, влияющие на показатели фосфорно-кальциевого обмена

После подтверждения гиперкальциемии необходимо опросить пациента на предмет приема препаратов, потенциально влияющих на уровень кальция и ПТГ в крови, и по возможности их отменить.

Таблица 8. Препараты, влияющие на показатели фосфорно-кальциевого обмена

Наименование препарата	Механизм действия
Гидрохлоротиазид**	Увеличение реабсорбции Ca^{++} в почках
Препараты лития	Повышение порога чувствительности ОЦЖ с увеличением уровня кальция и иПТГ крови
Бифосфонаты (М05ВА)	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
деносумаб**	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
цинакальцет**	Кальцимиметическое действие со снижением концентрации иПТГ 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
Витамин D и его аналоги	Риск передозировки при уровне 25(OH)D более 100 нг/мл Назначение активных альфакальцидиола** или кальцитриола** в дозе 0,5 мкг в сутки и более может способствовать развитию гиперкальциемии
Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГПТ-2)	Потенциальный механизм: иНГПТ-2 усиливают реабсорбцию фосфатов, что приводит к увеличению секреции фактора роста фибробластов 23 типа. На этом фоне подавляется синтез активной формы витамина D – кальцитриола, что, как следствие, способствует развитию относительной гипеокальциемии и увеличению секреции иПТГ. Дополнительным фактором может выступать усиление экскреции кальция с мочой.
Ингибиторы протонного насоса	Длительный прием ингибиторов протонного насоса, особенно в популяции пожилых пациентов, ассоциирован с развитием гипохлоргидрии, которая в свою очередь может снижать абсорбцию кальция в кишечнике. Развитие относительной гипокальциемии может сопровождаться увеличением секреции иПТГ.

7.5 Дифференциальная диагностика гиперкальциемии

Целью дифференциальной диагностики ППТ 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. Анамнез должен включать в себя детальную информацию о лекарственной терапии, назначенной врачом или осуществляемой самим

обследуемым, а также особенности питания, включая потребление витаминов с пищевыми продуктами или пищевыми добавками.

Наиболее частой причиной развития гиперкальциемии является ПГПТ, обуславливающий более 80% случаев повышения уровня кальция крови. Среди госпитализированных пациентов в числе причин гиперкальциемии на первое место выходят злокачественные новообразования легких и почек, гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы), которые составляют 50-60%. Реже повышение уровня кальция отмечается при раке толстого кишечника и предстательной железы. Описаны эктопические новообразования, продуцирующие ПТГ вне ткани ОЩЖ, чаще при раке молочной железы. Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 20%, а с гиперкальциурией – примерно в 40% случаев. Гиперкальциемия может также развиваться вследствие химиотерапии по поводу онкологических заболеваний (20-30%), приводящей к повышению костной резорбции (выраженность эффекта дозозависима). Основные причины гиперкальциемии представлены в табл. 9.

Таблица 9. Заболевания, ассоциированные с развитием гиперкальциемии

I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия	
Заболевание	Комментарии
ПГПТ	Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном и повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ.
Третичный гиперпаратиреоз	Эндокринное заболевание, развивающееся в результате длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на устранения причин его развития, включая успешную трансплантацию почки, и характеризующееся автономной секрецией ПТГ вследствие персистирующей гиперфункции одной или нескольких ОЩЖ.
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)	Заболевание характеризуется инактивирующими мутациями <i>CASR</i> в почках и ОЩЖ. Характерно наличие гиперкальциемии у родственников, особенно у детей, отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкальциемии (анорексии, миопатии, полиурии). В случае ФНН в отличие от ПГПТ отмечается гипокальциурия как в суточной, так и в утренней порции мочи, нормальный уровень ПТГ отмечается у 85% пациентов. Пациенты с ФНН рассматриваются как лица с наследственным доброкачественным заболеванием, не нуждающиеся в проведении ПТЭ.
Гиперкальциемия, ассоциированная с приемом препаратов лития	Препараты лития повышают порог чувствительности ОЩЖ к кальцию и как

	следствие могут приводить к повышению уровня кальция и иПТГ крови.
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
Паранеопластическая гиперкальциемия	При онкологических заболеваниях повышение концентрации кальция крови в подавляющем большинстве случаев связано с разрушением костной ткани. Остеолиз может быть следствием метастатического разрушения кости, стимуляцией остеокластов в зоне костных метастазов опухоли, синтезом и секрецией опухолевыми клетками (некостной локализации) гуморальных факторов, стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Как правило, отмечается сочетание этих патогенетических механизмов. К основным гуморальным факторам, стимулирующим пролиферацию и активность остеокластов, относятся лиганд активатора рецептора ядерного фактора- каппа В (RANKL), фактор некроза опухоли- α , фактор некроза опухоли- β , интерлейкины 1 β , 6, металлопротеиназы 1, 2 и 9-го типов, лимфотоксин, ПТГ-подобные пептиды. Паранеопластическая гиперкальциемия сопровождается естественной супрессией уровня ПТГ в крови. Исключение составляет редкая эктопическая секреция ПТГ нейроэндокринными опухолями.
Избыточное действие витамина D <ul style="list-style-type: none"> Передозировка препаратами витамина D и его аналогов Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.) 	<p>Риск передозировки при уровне 25(OH)D более 100 нг/мл</p> <p>Назначение альфакальцидола**или кальцитриола **в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов. Гиперкальциемия, обусловленная экзогенным приемом лекарственных средств, сопровождаются естественной супрессией уровня ПТГ в крови.</p> <p>Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, и как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГ</p>
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, иПТГ и гиперкальциурия).
Надпочечниковая недостаточность	Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Характерны низконормальные уровни иПТГ и кальцитриола.

<p>Почечная недостаточность</p> <ul style="list-style-type: none"> Острая почечная недостаточность Хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью 	<p>В полиурическую фазу нарушаются процессы ионной реабсорбции</p> <p>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 иПТГ, «ленивой» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка лекарственными препаратами), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значительно чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом</p>
Имобилизация	Имобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии.
Прием лекарственных препаратов	
<ul style="list-style-type: none"> Интоксикация ретинолом** 	Возможный механизм - стимуляция костной резорбции ретинолом**.
<ul style="list-style-type: none"> Молочно-щелочной синдром (синдром Барнетта) 	В настоящее время встречается редко, характерная триада – гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная недостаточность – при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с регуляторами водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия.
<ul style="list-style-type: none"> Тиазиды 	Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция
<ul style="list-style-type: none"> Теofilлин 	Препарат снижает поступление ионов кальция через каналы клеточных мембран. Механизм развития гиперкальциемии вероятно связан с бета-адренергической регуляцией.
Гипофосфатазия	Редкое наследственное рахитоподобное заболевание, обусловленное снижением активности тканенеспецифической щелочной фосфатазы, кодируемой геном <i>ALPL</i> . Гиперкальциемия является причиной плохой прибавки в массе тела, рвоты, склонности к запорам, жажды, полиурии, раннего закрытия большого родничка и швов черепа, что приводит к краниостенозу, повышению внутричерепного давления. Гиперкальциурия способствует развитию нефрокальциноза. Летальность при данной форме составляет до 50% к первому году жизни.

Метафизарная хондродисплазия Янсена	Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень иПТГ подавлен.
Врожденная недостаточность лактазы	Гиперкальциемия обусловлена увеличением всасывания кальция в подвздошной кишке в присутствии негидролизованной лактозы, что приводит к кальцинозу мозгового вещества почек у новорожденных. Гиперкальциемия быстро купируется после введения безлактозной диеты, но нефрокальциноз может сохраниться.

7.6 Терапия острой и хронической гипокальциемии

Клинические проявления гипокальциемии:

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

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

Лечение острой гипокальциемии

Внутривенное введение препаратов кальция необходимо при снижении уровня альбумин-скорректированного кальция менее 1,9 ммоль/л и/или при наличии симптомов гипокальциемии у пациента [246,450]. Предпочтительна установка центрального венозного катетера с целью предотвращения склерозирования периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительна инфузия кальция глюконата** (1 ампула (10 мл) – 1000 мг кальция глюконата**, содержит 90 мг элементарного кальция) , 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 нарушения сердечного ритма.

Парентеральное введение кальция всегда прекращается при появлении диспептических жалоб (тошнота, рвота).

Параллельно могут использоваться парентеральные препараты: альфакальцидол**/кальцитриол** и препараты кальция.

1) Альфакальцидол** в среднем 3-3,5 мкг/сут или #кальцитриол** 2 мкг/сут перорально. При сохранении гипокальциемии могут быть применены более высокие дозы под контролем кальция крови и мочи.

2) Кальция карбонат+колекальциферол 3 г по элементарному кальцию (в среднем), разделить на 3 приема в сутки во время или сразу после приема пищи [246, 450].

Лечение хронической гипокальциемии

1) Кальция карбонат+колекальциферол 500-1000 мг по элементарному кальцию 3 раза/день, коррекция дозы до достижения 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) Витамин D и его аналоги – альфакальцидол**/кальцитриол** (под контролем уровня кальция и креатинина):

альфакальцидол** 0,5-3 мкг/сут, возможно повышение дозы при необходимости. Начало действия – 1-2 дня, прекращение действия через 5-7 дней; предпочтительно применение препарата несколько раз в сутки.

кальцитриол** 0,25-2 мкг/сут, возможно повышение дозы при необходимости. Начало действия – в течение 1-2 дней, прекращение действия через 2-3 дня; предпочтительно применение препарата несколько раз в сутки.

колекальциферол** в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по витамину D - необходим контроль уровня 25(ОН)D крови, поскольку дефицит витамина D может стимулировать синтез ПТГ. Оптимальным уровнем для подавления вторичного повышения уровня ПТГ является 25(ОН)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Начало действия – через 10-14 дней, прекращение действия через 14-75 дней.

7.7. Консервативное лечение тяжелой гиперкальциемии

Дегидратация - одно из основных патофизиологических звеньев гиперкальциемии, поэтому терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови. В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение натрия хлорида** начинают со скоростью 300 - 500 мл в час до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза не менее 200 - 300 мл/ч. Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к нормализации экскреции кальция с мочой 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.

После коррекции гиповолемии с целью повышения почечной экскреции кальция к терапии могут быть подключены петлевые диуретики. Поскольку повышение натрийуреза

увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится форсированный диурез #фуросемидом** на фоне продолжающейся инфузионной терапии. Форсированный диурез ассоциирован с развитием гипокалиемии и гипомагниемии, в связи с чем необходим частый контроль электролитных показателей и восполнение электролитов в случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиваться отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим осторожный подход в выборе доз #фуросемида** во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция. Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия, исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидратация показана во всех случаях [284, 289].

Одним из основных патофизиологических механизмов развития гиперкальциемического криза является чрезмерная мобилизация кальция из костной ткани. Использование внутривенных бифосфонатов (M05BA) и #деносумаба** может быть эффективным для снижения уровня кальция в сыворотке крови, однако данный эффект развивается отсрочено. Кроме того, данные лекарственные средства не одобрены для купирования гиперкальциемии неонкогенной этиологии [284, 289]. Имеется опыт применения кальцитонина** и глюкокортикоидов. Однако действие кальцитонина** является относительно коротким и наибольший гипокальциемический эффект отмечается при сочетании с бифосфонатами (M05BA) [284],[289].

Данные об эффективности использования цинакальцета** для купирования гиперкальциемического криза недостаточны. Для значимого снижения содержания кальция сыворотки крови могут потребоваться высокие дозы препарата (до 90 мг два раза в день) [291-293]. Основные терапевтические мероприятия по коррекции тяжелой гиперкальциемии резюмированы в таблице № 10.

Таблица 10. Консервативное лечение тяжелой гиперкальциемии

Препарат	Функция	Предостережения
Отмена кальций-повышающих лекарственных средств		
Натрия хлорид** 300 - 500 мл/ч (2-6 л/сут, ежедневно 1-3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза	Увеличивает фильтрацию и выделение кальция Понижает кальциемию на 0,25 - 0,75 ммоль/л	Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

#фуросемид** 20 - 40 мг внутривенно по необходимости (диурез не менее 200 - 300 мл/ч)[440]	Целесообразно назначение у пациентов с риском кардиогенного отека легких. В этом случае, при достижении эуволемии, активная регидратация (например, 3 литра 0,9% физиологического раствора в течение 24 часов) должна быть сбалансирована внутривенным введением #фуросемида** для поддержания водного баланса. Также ингибирует реабсорбцию кальция в дистальных каналах	Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем жидкости не восстановлен
#деносумаб** 60 мг п/к [441]	Моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), антирезорбтивный эффект, возможность применения при ХБП	Гипокальциемия, воспаление подкожно-жировой клетчатки в месте введения (редко)
<u>Бифосфонаты (M05BA):</u> #Золедроновая кислота** 4 мг в/в капельно медленно [442,443]	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	Нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м ² , снижают уровень кальция, уровень фосфора. Максимальные эффекты - в течение 72 часов
Цинакальцет** 30 - 360 мг/сут внутри ежедневно. Начальная доза 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 недели до достижения оптимального уровня кальция (нормокальциемия или снижение альбумин- скорректированного кальция до уровня, не превышающего 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона).	Агонист кальций- чувствительного рецептора, возможность применения при ХБП	Гипокальциемия, тошнота, рвота

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови	Да/Нет
2.	Выполнено исследование уровня креатинина в крови	Да/Нет
3.	Выполнено исследование уровня кальция в моче, исследование уровня креатинина в моче (суточный анализ) при удовлетворительной фильтрационной функции почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ²) с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня альбумина в крови (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) - 2-4 раза в год, исследование уровня креатинина в крови 1 раз в 6 мес., уровня кальция в суточной моче 1 раз в 6 мес., уровня паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови 1 раз в 6 мес., ультразвуковое исследование почек 1 раз в год (при необходимости КТ забрюшинного пространства); выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине) - 1 раз в год, выполнена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости, рентгеноденситометрия лучевой кости 1 раз в год для пациентов с бессимптомным течением ПГПТ и отсутствием показаний к хирургическому лечению	Да/Нет
5.	Выполнено исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови	Да/Нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование почек (или компьютерная томография почек и надпочечников)	Да/Нет
7.	Выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции при потере роста на 4 см с молодости или потере роста на 2 см за последний год	Да/Нет
8.	Выполнена рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости, рентгеноденситометрия лучевой кости или есть обоснование причины отказа от исследования	Да/Нет
9.	Выполнено ультразвуковое исследование паращитовидных желез при наличии показаний к хирургическому лечению	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
10.	Выполнена сцинтиграфия паращитовидных желез при наличии показаний к хирургическому лечению или есть обоснование причины отказа от исследования	Да/Нет
11.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный (при наличии показаний к хирургическому лечению)	Да/Нет
12.	Проведена терапия препаратами, влияющими на структуру и минерализацию костей (M05B) или цинакальцетом** при невозможности выполнения хирургического лечения с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы	Да/Нет

Список литературы

1. Мокрышева, Н., et al., *Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра)*. Проблемы эндокринологии, 2012. **58**(5).
2. Bilezikian, J.P., et al., *Primary hyperparathyroidism*. Nature reviews Disease primers, 2016. **2**: p. 16033.
3. Walker, M.D. and J.P. Bilezikian, *Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship*. 2017, Springer.
4. Cromer, M.K., et al., *Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(9): p. E1774-E1781.
5. Thakker, R., *Genetics of parathyroid tumours*. Journal of internal medicine, 2016. **280**(6): p. 574-583.
6. Bricaire, L., et al., *Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(2): p. E403-E408.
7. Warner, J., et al., *Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications*. Journal of Medical Genetics, 2004. **41**(3): p. 155-160.
8. Yu, W., et al., *Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(2): p. E360-E364.
9. Wermers, R.A., et al., *The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992*. Annals of Internal Medicine, 1997. **126**(6): p. 433-440.
10. Khan, A.A., et al., *Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus*. Osteoporos Int, 2017. **28**(1): p. 1-19.
11. Clarke, B.L., *Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*, in *Parathyroid Disorders*. 2019, Karger Publishers. p. 13-22.
12. Christensson, T., et al., *Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm*. Acta Medica Scandinavica, 1976. **200**(1 - 6): p. 131-137.

13. Palmer, M., et al., *Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14 - year follow - up study of serum calcium values*. European journal of clinical investigation, 1988. **18**(1): p. 39-46.
14. Yu, N., et al., *Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK*. Clinical endocrinology, 2009. **71**(4): p. 485-493.
15. Siilin, H., et al., *Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden*. World journal of surgery, 2011. **35**(6): p. 1266-1272.
16. Yeh, M.W., et al., *Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(3): p. 1122-1129.
17. Cusano, N.E., et al., *Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(7): p. 2734-2741.
18. Rubin, M.R., et al., *The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(9): p. 3462-3470.
19. Silverberg, S.J., et al., *A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(17): p. 1249-1255.
20. Vestergaard, P., et al., *Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 2003. **27**(2): p. 216-22.
21. Вороненко, И., et al., *Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе*. Проблемы эндокринологии, 2009. **3**: p. 17-22.
22. Vestergaard, P. and L. Mosekilde, *Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism*. BMJ, 2003. **327**(7414): p. 530-4.
23. Thomas, A. and A. Kautzky-Willer, *Diabetes in hyperparathyroidism*, in *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders*. 2014, Karger Publishers. p. 92-100.
24. Procopio, M., et al., *Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms*. Endocrine, 2014. **47**(2): p. 581-9.
25. Mendoza-Zubieta, V., et al., *High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT)*. BMC endocrine disorders, 2015. **15**(1): p. 16.
26. Christensen, S.E., et al., *Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow - up study on methods*. Clinical endocrinology, 2008. **69**(5): p. 713-720.
27. Nordenström, E., P. Katzman, and A. Bergenfelz, *Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH*. Clinical biochemistry, 2011. **44**(10-11): p. 849-852.
28. Amin, A.L., et al., *Normal PTH levels in primary hyperparathyroidism: still the same disease?* Annals of surgical oncology, 2011. **18**(12): p. 3437-3442.
29. Monchik, J.M. and E. Gorgun, *Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1242-1246.
30. Lowe, H., et al., *Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(8): p. 3001-3005.

31. Silverberg, S.J. and J.P. Bilezikian, *"Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(11): p. 5348-5352.
32. Maeda, S.S., et al., *Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES)*. BMC endocrine disorders, 2013. **13**(1): p. 14.
33. Ross, A.C., et al., *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(1): p. 53-58.
34. Martinez, I., et al., *The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure*. American journal of kidney diseases, 1997. **29**(4): p. 496-502.
35. Walker, M.D., et al., *Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(5): p. 1501-7.
36. Coe, F.L., et al., *Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria*. The Journal of clinical investigation, 1973. **52**(1): p. 134-142.
37. Balsa, J., et al., *Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion*. Journal of endocrinological investigation, 2008. **31**(10): p. 845-850.
38. Selby, P.L., et al., *Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism*. Journal of Bone and Mineral Research, 1999. **14**(4): p. 652-657.
39. Rejnmark, L., et al., *Effects of thiazide - and loop - diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study*. Journal of internal medicine, 2001. **250**(2): p. 144-153.
40. MALLETT, L.E., et al., *Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1989. **68**(3): p. 654-660.
41. Makras, P., et al., *Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis*. Clinical endocrinology, 2013. **79**(4): p. 499-503.
42. Fraser, W.D., et al., *Direct and indirect assessment of the parathyroid hormone response to pamidronate therapy in Paget's disease of bone and hypercalcaemia of malignancy*. Bone and mineral, 1991. **12**(2): p. 113-121.
43. Udén, P., et al., *Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery*. World journal of surgery, 1992. **16**(4): p. 791-797.
44. Reid, L., et al., *Presentation, diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience*. Endocrine connections, 2018. **1**(aop).
45. Di Monaco, M., et al., *Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture*. Journal of bone and mineral metabolism, 2004. **22**(5): p. 491-495.
46. Bergström, I., B.-M. Landgren, and B. Freyschuss, *Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2007. **86**(1): p. 61-64.
47. Bandeira, F., et al., *From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2006. **50**(4): p. 657-663.
48. Khosla, S., et al., *Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population - based study*. Journal of Bone and Mineral Research, 1999. **14**(10): p. 1700-1707.

49. Yadav, S.K., et al., *Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease*. Archives of Endocrinology and Metabolism, 2020. **64**(2): p. 105-110.
50. Wikström, B., et al., *Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers*. Klinische Wochenschrift, 1983. **61**(2): p. 85-90.
51. Fuss, M., et al., *Infrequency of primary hyperparathyroidism in renal stone formers*. British journal of urology, 1988. **62**(1): p. 4-6.
52. Walker, V., E.M. Stansbridge, and D.G. Griffin, *Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic*. Annals of clinical biochemistry, 2013. **50**(2): p. 127-139.
53. Sharma, S., et al., *PREVALENCE AND PREDICTORS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AMONG PATIENTS WITH UROLITHIASIS*. Endocrine Practice, 2017. **23**(11): p. 1311-1315.
54. Kim, J.-k., et al., *The prevalence of primary hyperparathyroidism in Korea: a population-based analysis from patient medical records*. Annals of surgical treatment and research, 2018. **94**(5): p. 235-239.
55. Sorensen, M.D., et al., *Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis*. The Journal of urology, 2012. **187**(2): p. 516-521.
56. Ebert, E.C., *The parathyroids and the gut*. Journal of clinical gastroenterology, 2010. **44**(7): p. 479-482.
57. Gasparoni, P., et al., *Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer*. Minerva medica, 1989. **80**(12): p. 1327-1330.
58. Jacob, J.J., et al., *Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work*. ANZ journal of surgery, 2006. **76**(8): p. 740-744.
59. Inzucchi, S.E., *Understanding hypercalcemia: its metabolic basis, signs, and symptoms*. Postgraduate medicine, 2004. **115**(4): p. 69-76.
60. Walsh, J., N. Gittoes, and P. Selby, *SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients*. Endocrine connections, 2016. **5**(5): p. G9-G11.
61. Suh, J.M., J.J. Cronan, and J.M. Monchik, *Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease?* American Journal of Roentgenology, 2008. **191**(3): p. 908-911.
62. Cipriani, C., et al., *Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(4): p. 1309-1315.
63. Miller, P.D. and J.P. Bilezikian, *Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism*. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2002. **17**: p. N98.
64. Abboud, B., R. Daher, and J. Boujaoude, *Digestive manifestations of parathyroid disorders*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2011. **17**(36): p. 4063.
65. FRAME, B. and W.S. HAUBRICH, *Peptic ulcer and hyperparathyroidism: a survey of 300 ulcer patients*. AMA Archives of Internal Medicine, 1960. **105**(4): p. 536-541.
66. Corleto, V., et al., *Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(12): p. 4554-4558.
67. Norton, J.A., et al., *Prospective study of surgery for primary Hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1), and Zollinger-Ellison syndrome (ZES): long-term outcome of a more virulent form of HPT*. Annals of surgery, 2008. **247**(3): p. 501.

68. Turken, S.A., et al., *Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism*. The American journal of medicine, 1989. **87**(5): p. 553-557.
69. Coker, L.H., et al., *Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life*. Annals of surgery, 2005. **242**(5): p. 642.
70. Morris, G.S., et al., *Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial*. Annals of surgery, 2010. **251**(5): p. 832-837.
71. Walker, M.D., et al., *Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 1951-8.
72. Murray, S.E., et al., *Improvement of sleep disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism*. World journal of surgery, 2014. **38**(3): p. 542-548.
73. Blanchard, C., et al., *Surgery for 'asymptomatic' mild primary hyperparathyroidism improves some clinical symptoms postoperatively*. European Journal of Endocrinology, 2013. **169**(5): p. 665-672.
74. Bilezikian, J.P., et al., *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop*, in J Clin Endocrinol Metab. 2014. p. 3561-9.
75. Ong, G.S., et al., *The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(9): p. 3138-3145.
76. Thode, J., et al., *Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1989. **49**(3): p. 217-223.
77. Gao, P. and P. D'Amour, *Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation*. Clinical laboratory, 2005. **51**(1-2): p. 21-29.
78. Boudou, P., et al., *Third-or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(12): p. 6370-6372.
79. Hedbäck, G. and A. Oden, *Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism*. Journal of internal medicine, 2002. **251**(6): p. 476-483.
80. Benson, L., et al., *Optimal discrimination of mild hyperparathyroidism with total serum calcium, ionized calcium and parathyroid hormone measurements*. Upsala Journal of Medical Sciences, 1987. **92**(2): p. 147-176.
81. Forster, J., J. Monchik, and H.F. Martin, *A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium*. Surgery, 1988. **104**(6): p. 1137-1142.
82. Rubin, M.R., et al., *An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH (1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma*. Clinical chemistry, 2007. **53**(8): p. 1470-1476.
83. Yamashita, H., et al., *Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism*. European journal of endocrinology, 2003. **148**(6): p. 597-602.
84. Wang, W.-H., et al., *Association between parathyroid hormone, 25 (OH) vitamin D, and chronic kidney disease: a population-based study*. BioMed Research International, 2017. **2017**.

85. Tassone, F., et al., *Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. 94(11): p. 4458-4461.
86. Muthukrishnan, J., et al., *Distal renal tubular acidosis due to primary hyperparathyroidism*. Endocrine Practice, 2008. 14(9): p. 1133-1136.
87. Bilezikian, J.P., et al., *Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities-- New York and Beijing*. International journal of fertility and women's medicine, 2000. 45(2): p. 158-165.
88. Bandeira, F., et al., *Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism*. Endocrine Practice, 2002. 8(4): p. 266-270.
89. Moosgaard, B., et al., *Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism*. Clinical endocrinology, 2005. 63(5): p. 506-513.
90. Bilezikian, J.P. and S.J. Silverberg, *Normocalcemic primary hyperparathyroidism*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2010. 54(2): p. 106-109.
91. Hannan, F.M., et al., *Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites*. Human Molecular Genetics, 2012. 21(12): p. 2768-2778.
92. Dershem, R., et al., *Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population*. The American Journal of Human Genetics, 2020. 106(6): p. 734-747.
93. Eisner, B.H., J. Ahn, and M.L. Stoller, *Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge"*. Journal of endourology, 2009. 23(2): p. 191-192.
94. Пампутис, С. and Е. Лопатникова, *ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НОРМОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКОГО ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА "ПРОБА С АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ"*. Таврический медико-биологический вестник, 2017. 20(3-2).
95. Valcour, A., et al., *Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. 97(11): p. 3989-3995.
96. Björkman, M., A. Sorva, and R. Tilvis, *Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials*. Archives of gerontology and geriatrics, 2009. 48(2): p. 160-166.
97. Володичева В.Л., Милютина А.П., Еремкина А.К., Бирик Е.Е., Чечельницкая С.М., Гаврилова Е.Ф., Мокрышева Н.Г. Влияние занятий лечебной физкультурой в послеоперационном периоде на состояние костно-мышечной системы у пациентов с ремиссией первичного гиперпаратиреоза. В книге: Акцент на пациента: путь от теории к практике. Сборник тезисов. IX Конгресс, посвященный 100-летию зацепина сергея тимофеевича проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Воронеж, 2024. С. 31-32.
98. Saliba, W., et al., *The relationship between serum 25 (OH) D and parathyroid hormone levels*. The American journal of medicine, 2011. 124(12): p. 1165-1170.
99. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. New England Journal of Medicine, 2007. 357(3): p. 266-281.
100. Parfitt, A., *The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D: Studies in patients with hypoparathyroidism*. The Journal of clinical investigation, 1972. 51(7): p. 1879-1888.

101. Holick, M.F., et al., *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 1911-1930 %@ 0021-972X.
102. Levin, A., et al., *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease*. Kidney International, 2007. **71**(1): p. 31-38.
103. Пигарова, Е.А., et al., *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых*. Проблемы эндокринологии, 2016. **62**(4).
104. Дедов, И.И., et al., *Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения*. Проблемы эндокринологии, 2016. **62**(6).
105. Карасева, Е.В., et al., *Возможности применения короткой функциональной пробы с активными метаболитами витамина D в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара*. Профилактическая медицина, 2022. **25**(6): p. 68-74.
106. Еремкина, А.К., et al., *Возможности применения короткой функциональной пробы с гидрохлоротиазидом в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара*. Проблемы эндокринологии, 2022. **4**(68).
107. Cheung, K., et al., *A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(2): p. 577-583.
108. Moghadam, R.N., et al., *Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; systematic review and meta-analysis*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2017. **18**(12): p. 3195.
109. Ruda, J.M., C.S. Hollenbeak, and B.C. Stack Jr, *A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003*. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 2005. **132**(3): p. 359-372.
110. Артемова, А., *Сравнительная оценка методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе*. Тезисы докладов Международного научного форума «Патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению».—Санкт-Петербург, 2010: p. 29-30.
111. Untch, B.R., et al., *Surgeon-performed ultrasound is superior to 99Tc-sestamibi scanning to localize parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: results in 516 patients over 10 years*. Journal of the American College of Surgeons, 2011. **212**(4): p. 522-529.
112. Carlier, T., et al., *99m Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008. **35**(3): p. 637-643.
113. Witteveen, J., et al., *Therapy of endocrine disease: hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature*. European Journal of Endocrinology, 2013. **168**(3): p. R45-R53.
114. Nam, M., H.-S. Jeong, and J.H. Shin, *Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography*. Acta Radiologica, 2017. **58**(6): p. 670-675.
115. Agha, A., et al., *The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with 99mTechnetium-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary*

- hyperparathyroidism*. Clinical hemorheology and microcirculation, 2014. **58**(4): p. 515-520.
116. Kluijfhout, W.P., et al., *Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis*. Langenbecks Arch Surg, 2016. **401**(7): p. 925-935.
 117. Leslie, W.D., et al., *Parathyroid 99m Tc-sestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. **29**(12): p. 1566-1570.
 118. Kluijfhout, W.P., et al., *Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis*. European journal of radiology, 2017. **88**: p. 117-128.
 119. Паша, С.П., *Клиническая значимость радионуклидных методов визуализации паращитовидных желез при гиперпаратиреозе*. Russian Electronic Journal Of Radiology, 2015. **5**: p. 11-21.
 120. Hindié, E., et al., *2009 EANM parathyroid guidelines*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(7): p. 1201-16.
 121. Maccora, D., et al., *Parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison between double-phase and subtraction techniques and possible affecting factors*. J Endocrinol Invest, 2019. **42**(8): p. 889-895.
 122. Taieb, D., et al., *Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review*. Clin Nucl Med, 2012. **37**(6): p. 568-74.
 123. Neumann, D.R., N.A. Obuchowski, and F.P. Difilippo, *Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism*. J Nucl Med, 2008. **49**(12): p. 2012-7.
 124. Wong, K.K., et al., *Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis*. Nucl Med Commun, 2015. **36**(4): p. 363-75.
 125. Singer, M.C., et al., *Improved localization of sestamibi imaging at high-volume centers*. Laryngoscope, 2013. **123**(1): p. 298-301.
 126. Ciappuccini, R., et al., *Dual-phase 99mTc sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single-institution experience*. Clin Nucl Med, 2012. **37**(3): p. 223-8.
 127. Zhou, J., et al., *Diagnosis performance of (99m)Tc-MIBI and multimodality imaging for hyperparathyroidism*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017. **37**(4): p. 582-586.
 128. Слащук, К.Ю., et al., *Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе*. Опухоли головы и шеи, 2021. **11**(4): p. 10-21.
 129. Okudan, B., et al., *Comparison between single-photon emission computed tomography/computed tomography and ultrasound in preoperative detection of parathyroid adenoma: retrospective review of an institutional experience*. Nuclear medicine communications, 2019. **40**(12): p. 1211-1215.
 130. Casara, D., et al., *99m Tc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined 99m Tc-pertechnetate/99m Tc-MIBI and ultrasound imaging protocol*. European journal of nuclear medicine, 2000. **27**(9): p. 1300-1304.
 131. Wakamatsu, H., et al., *Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography*. Nuclear medicine communications, 2003. **24**(7): p. 755-762.
 132. Kluijfhout, W.P., et al., *Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis*. Langenbeck's archives of surgery, 2016. **401**(7): p. 925-935.

133. Ruf, J., et al., *Preoperative localization of parathyroid glands*. Nuklearmedizin, 2004. **43**(03): p. 85-90.
134. Hunter, G.J., et al., *Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism*. (1527-1315 (Electronic)).
135. Lubitz, C.C., et al., *Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism*. Surgery, 2010. **148**(6): p. 1129-37; discussion 1137-8.
136. Starker, L.F., et al., *4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1723-8.
137. Harari, A., et al., *Computed tomography can guide focused exploration in select patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scanning*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 970-6; discussion 976-9.
138. Beggs, A.D. and S.F. Hain, *Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography*. Nucl Med Commun, 2005. **26**(2): p. 133-6.
139. Treglia, G., et al., *Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(3): p. 751-765.
140. Erbil, Y., et al., *Value of parathyroid hormone assay for preoperative sonographically guided parathyroid aspirates for minimally invasive parathyroidectomy*. Journal of Clinical Ultrasound, 2006. **34**(9): p. 425-429.
141. Barczynski, M., et al., *Technetium - 99m - sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach*. Clinical endocrinology, 2006. **65**(1): p. 106-113.
142. Giusti, M., et al., *Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue*. Journal of Zhejiang University SCIENCE B, 2009. **10**(5): p. 323-330.
143. Abdelghani R, Noureldine S, Abbas A, Moroz K, Kandil E. The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine-needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism. Laryngoscope. 2013 May;123(5):1310-3. doi: 10.1002/lary.23863. Epub 2013 Apr 2.
144. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. Bmj, 1996. **312**(7041): p. 1254-1259.
145. Marcocci, C., L. Cianferotti, and F. Cetani, *Bone disease in primary hyperparathyroidism*. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 2012. **4**(5): p. 357-368.
146. Wood, K., et al., *What is the utility of distal forearm DXA in primary hyperparathyroidism?* The oncologist, 2012. **17**(3): p. 322.
147. Bandeira, F., et al., *Bone disease in primary hyperparathyroidism*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2014. **58**(5): p. 553-561.
148. Briot, K., et al., *Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women*. Cmaj, 2010. **182**(6): p. 558-562.
149. Abdelhadi, M. and J.r. Nordenström, *Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(11): p. 3845-3851.
150. PARISIEN, M., et al., *The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990. **70**(4): p. 930-938.

151. Hansen, S., et al., *Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case - control study using HR - pQCT*. Journal of Bone and Mineral Research, 2010. **25**(9): p. 1941-1947.
152. Stein, E.M., et al., *Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women*. Journal of Bone and Mineral Research, 2013. **28**(5): p. 1029-1040.
153. Romagnoli, E., et al., *"Trabecular Bone Score"(TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism*. Bone, 2013. **53**(1): p. 154-159.
154. Silva, B.C., et al., *Trabecular bone score (TBS)—a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(5): p. 1963-1970.
155. Khosla, S., et al., *Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population - based study*. Journal of Bone and Mineral Research, 1999. **14**(10): p. 1700-1707.
156. Vignali, E., et al., *Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(7): p. 2306-2312.
157. Kulak, C.A.M., et al., *Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(3): p. 732-735.
158. Hansen, S., et al., *Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: A one - year prospective controlled study using high - resolution peripheral quantitative computed tomography*. Journal of Bone and Mineral Research, 2012. **27**(5): p. 1150-1158.
159. Eller-Vainicher, C., et al., *Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism*. European journal of endocrinology, 2013. **169**(2): p. 155-162.
160. Starup-Linde, J., et al., *Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables*. European Journal of Endocrinology, 2012. **166**(6): p. 1093-1100.
161. Odvina, C.V., et al., *Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones*. Urological research, 2007. **35**(3): p. 123-128.
162. Corbetta, S., et al., *Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism*. Journal of endocrinological investigation, 2005. **28**(4): p. 122-128.
163. Rejnmark, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. 2377-2385.
164. Bouzidi, H., D. de Brauwere, and M. Daudon, *Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2010. **26**(2): p. 565-572.
165. Mallette, L., et al., *Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features*. Medicine, 1974. **53**(2): p. 127-146.
166. Bai, H.X., et al., *The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2012. **46**(8): p. 656.
167. Procopio, M., et al., *Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms*. Endocrine, 2014. **47**(2): p. 581-589.
168. Горбачева, А.М., et al., *Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом:*

- одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Профилактическая медицина, 2022. **25(8)**: p. 54-66.
169. Бибик, Е.Е., et al., *Изменения метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом различных возрастных групп. Ожирение и метаболизм*, 2022. **19(3)**.
 170. Добрева, Е.А., et al., *Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра. Профилактическая медицина*, 2020. **23**: p. 13-22.
 171. Tassone, F., et al., *Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism*. J Endocrinol Invest, 2012. **35(9)**: p. 841-6.
 172. Han, D., S. Trooskin, and X. Wang, *Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism*. J Endocrinol Invest, 2012. **35(6)**: p. 548-52.
 173. Yavari, M., et al., *The influence of parathyroidectomy on cardiometabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis*. Endocrine, 2021. **72(1)**: p. 72-85.
 174. Walker, M.D. and S.J. Silverberg, *Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism*. Journal of Endocrinological Investigation, 2008. **31(10)**: p. 925-931.
 175. Vestergaard, P., et al., *Cardiovascular Events before and after Surgery for Primary Hyperparathyroidism*. World Journal of Surgery, 2003. **27(2)**: p. 216-222.
 176. Clifton-Bligh, P.B., et al., *Mortality associated with primary hyperparathyroidism*. Bone, 2015. **74**: p. 121-124.
 177. Bolland, M.J., et al., *Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90(3)**: p. 1525-1530.
 178. Frey, S., et al., *Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: A narrative review*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021. **31(4)**: p. 981-996.
 179. Kouvaraki, M.A., et al., *Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery*. Surgery, 2006. **139(4)**: p. 527-534.
 180. Vestergaard, P. and L. Mosekilde, *Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients*. World J Surg, 2003. **27(3)**: p. 343-9.
 181. Tassone, F., et al., *Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100(8)**: p. 3069-3073.
 182. Rose, D.M., et al., *Long-term management and outcome of parathyroidectomy for sporadic primary multiple-gland disease*. Archives of Surgery, 2001. **136(6)**: p. 621-626.
 183. Sivula, A. and R. Pelkonen, *Long-term health risk of primary hyperparathyroidism: the effect of surgery*. Annals of medicine, 1996. **28(2)**: p. 95-100.
 184. Norenstedt, S., et al., *Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors; impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation; results of a randomized double-blind study*. European journal of endocrinology, 2013: p. EJE-13-0547.
 185. Shah, V., et al., *Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism*. Journal of postgraduate medicine, 2012. **58(2)**: p. 107.
 186. Silverberg, S.J., I. Brown, and J.P. Bilezikian, *Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism*. The American journal of medicine, 2002. **113(8)**: p. 681-681.

187. VanderWalde, L.H., I.-L.A. Liu, and P.I. Haigh, *Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism*. World journal of surgery, 2009. **33**(3): p. 406-411.
188. Fang, W.L., et al., *The management of high - risk patients with primary hyperparathyroidism—minimally invasive parathyroidectomy vs. medical treatment*. Clinical endocrinology, 2008. **68**(4): p. 520-528.
189. Rao, D.S., et al., *Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(11): p. 5415-5422.
190. Vestergaard, P., et al., *Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism*. Bmj, 2000. **321**(7261): p. 598-602.
191. Bollerslev, J., et al., *Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(5): p. 1687-1692.
192. Roschger, P., et al., *New observations on bone quality in mild primary hyperparathyroidism as determined by quantitative backscattered electron imaging*. Journal of Bone and Mineral Research, 2007. **22**(5): p. 717-723.
193. Ambrogini, E., et al., *Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(8): p. 3114-3121.
194. Lundstam, K., et al., *Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5 - Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study)*. Journal of Bone and Mineral Research, 2017. **32**(9): p. 1907-1914.
195. Vestergaard, P. and L. Mosekilde, *Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study*. Journal of internal medicine, 2004. **255**(1): p. 108-114.
196. Peacock, M., *Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum*. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2002. **17**: p. N87-94.
197. Salahudeen, A., et al., *Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy*. Clinical Science, 1989. **76**(3): p. 289-296.
198. Mollerup, C.L., et al., *Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study*. Bmj, 2002. **325**(7368): p. 807.
199. Deaconson, T.F., S.D. Wilson, and L. Jacob, *The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis*. Surgery, 1987. **102**(6): p. 910-913.
200. Hedbäck, G., K. Abrahamsson, and A. Oden, *The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism*. European journal of clinical investigation, 2001. **31**(12): p. 1048-1053.
201. Sejean, K., et al., *Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: a decision analysis*. European journal of endocrinology, 2005. **153**(6): p. 915-927.
202. Zanolco, K., P. Angelos, and C. Sturgeon, *Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism*. Surgery, 2006. **140**(6): p. 874-882.
203. Zanolco, K. and C. Sturgeon, *How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis*. Surgery, 2008. **144**(2): p. 290-298.

204. Wilhelm, S.M., et al., *The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism*. JAMA surgery, 2016. **151**(10): p. 959-968.
205. Udelsman, R., et al., *The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3595-3606.
206. Mittendorf, E., et al., *Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism*. Endocrine Practice, 2007. **13**(4): p. 338-344.
207. Pashtan, I., et al., *Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different*. Pediatric surgery international, 2013. **29**(3): p. 275-279.
208. Paunovic, I., et al., *Primary Hyperparathyroidism in Children and Young Adults:-A Single Institution Experience*. Acta chirurgica Belgica, 2013. **113**(1): p. 35-39.
209. Mack, L.A. and J.L. Pasioka, *Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective*. The Surgical clinics of North America, 2004. **84**(3): p. 803-816.
210. Almqvist, E.G., et al., *Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1281-1288.
211. Schillaci, G., et al., *Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism*. Atherosclerosis, 2011. **218**(1): p. 96-101.
212. Silverberg, S.J., et al., *Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3580-3594.
213. Stewart, Z.A., et al., *25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy*. Surgery, 2005. **138**(6): p. 1018-1026.
214. Udelsman, R., Z. Lin, and P. Donovan, *The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism*. Annals of surgery, 2011. **253**(3): p. 585-591.
215. Venkat, R., et al., *Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy*. World journal of surgery, 2012. **36**(1): p. 55-60.
216. Suliburk, J.W., et al., *1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned*. ANZ journal of surgery, 2011. **81**(5): p. 362-365.
217. Aspinall, S.R., S. Boase, and P. Malycha, *Long-term symptom relief from primary hyperparathyroidism following minimally invasive parathyroidectomy*. World journal of surgery, 2010. **34**(9): p. 2223-2227.
218. Lombardi, C.P., et al., *Video-assisted minimally invasive parathyroidectomy: benefits and long-term results*. World journal of surgery, 2009. **33**(11): p. 2266.
219. Wilhelm, S.M., et al., *The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism*. JAMA Surgery, 2016. **151**(10): p. 959-968.
220. McCoy, K.L., et al., *The Small Abnormal Parathyroid Gland is Increasingly Common and Heralds Operative Complexity*. World Journal of Surgery, 2014. **38**(6): p. 1274-1281.
221. Miccoli, P., et al., *Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism*. Journal of endocrinological investigation, 1997. **20**(7): p. 429-430.

222. Garimella, V., et al., *Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism*. the surgeon, 2012. **10**(4): p. 202-205.
223. Allendorf, J., et al., *1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism*. World journal of surgery, 2007. **31**(11): p. 2075-2080.
224. Abdulla, A.G., et al., *Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years*. Annals of surgery, 2015. **261**(4): p. 746-750.
225. Lumachi, F., et al., *Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism*. European journal of endocrinology, 2000. **143**(6): p. 755-760.
226. Purcell, G.P., et al., *Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi*. Archives of Surgery, 1999. **134**(8): p. 824-830.
227. Casara, D., et al., *99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters*. Thyroid, 2002. **12**(1): p. 53-61.
228. Irvin, G.L., V.D. Dembrow, and D.L. Prudhomme, *Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction*. The American journal of surgery, 1991. **162**(4): p. 299-302.
229. Irvin III, G.L., D.M. Carneiro, and C.C. Solorzano, *Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 704.
230. Woodrum, D.T., et al., *The influence of sample site on intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy*. Surgery, 2004. **136**(6): p. 1169-1175.
231. Кузнецов, Н., И. Ким, and С. Кузнецов, *Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза*. Эндокринная хирургия, 2011(2).
232. Barczynski, M., et al., *Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy*. Langenbeck's archives of surgery, 2009. **394**(5): p. 843-849.
233. Alesina, P.F., et al., *Feasibility of video-assisted bilateral neck exploration for patients with primary hyperparathyroidism and failed or discordant localization studies*. Langenbeck's archives of surgery, 2013. **398**(1): p. 107-111.
234. McGill, J., et al., *How does the operative strategy for primary hyperparathyroidism impact the findings and cure rate? A comparison of 800 parathyroidectomies*. Journal of the American College of Surgeons, 2008. **207**(2): p. 246-249.
235. Järhult, J., et al., *Long - term results of surgery for lithium - associated hyperparathyroidism*. British Journal of Surgery, 2010. **97**(11): p. 1680-1685.
236. Marti, J.L., et al., *Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(11): p. 3465-3471.
237. Thakker, R.V., et al., *Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(9): p. 2990-3011.
238. Sandelin, K., et al., *Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases*. World journal of surgery, 1992. **16**(4): p. 724-731.
239. Schulte, K.-M. and N. Talat, *Diagnosis and management of parathyroid cancer*. Nature Reviews Endocrinology, 2012. **8**(10): p. 612.
240. Hundahl, S.A., et al., *Two hundred eighty - six cases of parathyroid carcinoma treated in the US between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report*. Cancer, 1999. **86**(3): p. 538-544.
241. Miura, D., et al., *Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy?* World journal of surgery, 2002. **26**(8): p. 926-930.

242. Libutti, S.K., et al., *Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism*. Surgery, 1999. **126**(6): p. 1145-1151.
243. Richards, M.L., et al., *An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring*. Archives of Surgery, 2011. **146**(3): p. 280-285.
244. Gawande, A.A., et al., *Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies*. Archives of Surgery, 2006. **141**(4): p. 381-384.
245. Kald, B., et al., *Risk assessment for severe postoperative hypocalcaemia after neck exploration for primary hyperparathyroidism*. Scandinavian journal of surgery, 2005. **94**(3): p. 216-220.
246. Mittendorf, E.A., J.I. Merlino, and C.R. McHenry, *Post-Parathyroidectomy Hypocalcemia: Incidence, Risk Factors, and Management/DISCUSSION*. The American surgeon, 2004. **70**(2): p. 114.
247. Strickland, P.L. and J. Recabaren, *Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia?* The American surgeon, 2002. **68**(12): p. 1080.
248. Bergenfelz, A., et al., *Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial*. Annals of surgery, 2002. **236**(5): p. 543.
249. Roman, S.A., et al., *The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism*. Annals of surgery, 2011. **253**(1): p. 131-137.
250. Sperlongano, P., et al., *Postoperative hypocalcemia: assessment timing*. International Journal of Surgery, 2014. **12**: p. S95-S97.
251. Sinha, S. and D.K. Baskota, *Comparison of corrected serum calcium changes following thyroid and non thyroid neck surgeries*. Nepalese Journal of ENT Head and Neck Surgery, 2015. **6**(1): p. 1-4.
252. Bergenfelz, A., et al., *Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism*. British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery, 2005. **92**(2): p. 190-197.
253. Witteveen, J.E., et al., *Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature*. Eur J Endocrinol, 2013. **168**(3): p. R45-53.
254. Mitchell, D.M., et al., *Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(12): p. 4507-4514.
255. Puzziello, A., et al., *Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients*. Endocrine, 2014. **47**(2): p. 537-542.
256. Khan, M., S. Waguespack, and M. Hu, *Medical management of postsurgical hypoparathyroidism*. Endocrine Practice, 2010. **17**(Supplement 1): p. 18-25.
257. Yu, N., et al., *The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study*. QJM: An International Journal of Medicine, 2011. **104**(6): p. 513-521.
258. Cassibba, S., et al., *Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features*. Endocrine Practice, 2014. **20**(11): p. 1137-1142.
259. Majid, H., et al., *IDENTIFYING PARATHYROID HORMONE DISORDERS AND THEIR PHENOTYPES THROUGH A BONE HEALTH SCREENING PANEL: IT'S NOT SIMPLE VITAMIN D DEFICIENCY!* Endocrine Practice, 2016. **22**(7): p. 814-821.

260. Ross, A.C., *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Public health nutrition, 2011. **14**(5): p. 938-939.
261. Locker, F.G., S.J. Silverberg, and J.P. Bilezikian, *Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism*. The American journal of medicine, 1997. **102**(6): p. 543-550.
262. Jorde, R., et al., *The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake*. European journal of nutrition, 2002. **41**(6): p. 258-263.
263. Riss, P., et al., *The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism*. Clinical endocrinology, 2016. **85**(2): p. 196-201.
264. Tsvetov, G., et al., *Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism—a new indication for an old medication?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **102**(4): p. 1270-1276.
265. Nawrot, I., et al., *Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2014. **20**: p. 1604.
266. Udelsman, R., *Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(10): p. 2950-2958.
267. Akerstrom, G., *Current controversy in parathyroid operation and reoperation*. Parathyroid pathology, 1994: p. 23-41.
268. McDow, A.D. and R.S. Sippel, *Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism?* Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes, 2018. **11**: p. 1179551418785135.
269. Marcocci, C., et al., *Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3607-3618.
270. Sankaran, S., et al., *Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(4): p. 1653-1662.
271. Khan, A., et al., *Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(5): p. 527-35.
272. Leere, J.S., et al., *Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. **8**(5): p. 407-417.
273. Palermo, A., R. Cesareo, E. Di Stasio, F. Vescini, G. Campagna, R. Cianni, V. Pasqualini, F. Romitelli, F. Grimaldi, S. Manfrini & Osteoporos Int, 2015. **26**: p. 1295-1302.
274. Drake, M.T., B.L. Clarke, and S. Khosla. *Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. Elsevier.
275. Segula, D., et al., *Long term outcome of bisphosphonate therapy in patients with primary hyperparathyroidism*. International Journal of Clinical Medicine, 2014. **5**(14): p. 829.
276. Yeh, M.W., et al., *The relationship of parathyroidectomy and bisphosphonates with fracture risk in primary hyperparathyroidism: an observational study*. Annals of internal medicine, 2016. **164**(11): p. 715-723.

277. Vera, L., et al., *Five-year longitudinal evaluation of mild primary hyperparathyroidism—medical treatment versus clinical observation*. Endokrynologia Polska, 2014. **65**(6): p. 456-463.
278. Rossini, M., et al., *Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism*. Journal of Bone and Mineral Research, 2001. **16**(1): p. 113-119.
279. Parker, C., et al., *Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4482-4489.
280. Chow, C., et al., *Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(2): p. 581-587.
281. Khan, A.A., et al., *Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(7): p. 3319-3325.
282. Khan, A., et al., *Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism*. Endocrine Practice, 2009. **15**(7): p. 705-713.
283. Grigorie, D. and A. Sucaliuc, *A SINGLE-DOSE, OPEN-LABEL, PROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF DENOSUMAB IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM*. Acta Endocrinologica (1841-0987), 2014. **10**(3).
284. Eller - Vainicher, C., et al., *Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism*. Journal of the American Geriatrics Society, 2018. **66**(3): p. 518-524.
285. Shalaby, T., et al., *The Use of Denosumab in a Nonagenarian with Primary Hyperparathyroidism*. European endocrinology, 2014. **10**(2): p. 151.
286. Rozhinskaya, L.Y., et al., *Denosumab treatment in patients with different courses of osteoporosis*. Osteoporosis and Bone Diseases, 2017. **20**(2): p. 58-62.
287. Tong, C., et al., *Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia*. QJM, 2015. **108**(1): p. 49-50.
288. Fountas, A., et al., *The emerging role of denosumab in the long-term management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcemia*. Endocrine Practice, 2015. **21**(5): p. 468-473.
289. Mandema, J.W., et al., *Time Course of Bone Mineral Density Changes With Denosumab Compared With Other Drugs in Postmenopausal Osteoporosis: A Dose-Response-Based Meta-Analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3746-3755.
290. Peacock, M., et al., *Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(12): p. 4860-4867.
291. Faggiano, A., et al., *Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism*. Endocrine, 2011. **39**(3): p. 283-287.
292. Sajid-Crockett, S., F.R. Singer, and J.M. Hershman, *Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism*. Metabolism, 2008. **57**(4): p. 517-521.
293. Iglesias, P., et al., *Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy*. The American journal of the medical sciences, 2008. **335**(2): p. 111-114.
294. Martín, A.A., et al., *Low-dose cinacalcet reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery*. Endocrinología y Nutrición (English Edition), 2011. **58**(1): p. 24-31.

295. Cetani, F., et al., *Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling*. Journal of endocrinological investigation, 2012. **35**(7): p. 655-660.
296. Filopanti, M., et al., *MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly*. European journal of endocrinology, 2012. **167**(2): p. 157-164.
297. Luque-Fernández, I., A. García-Martín, and A. Luque-Pazos, *Experience with cinacalcet in primary hyperparathyroidism: results after 1 year of treatment*. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 2013. **4**(3): p. 77-81.
298. Saponaro, F., et al., *Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group*. Clinical endocrinology, 2013. **79**(1): p. 20-26.
299. Shah, V.N., et al., *Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25 (OH) D, calcium and PTH levels: a meta - analysis and review of literature*. Clinical endocrinology, 2014. **80**(6): p. 797-803.
300. Norenstedt, S., et al., *Vitamin D Supplementation After Parathyroidectomy: Effect on Bone Mineral Density—A Randomized Double - Blind Study*. Journal of Bone and Mineral Research, 2014. **29**(4): p. 960-967.
301. Stein, E.M., et al., *Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism*. Bone, 2011. **48**(3): p. 557-561.
302. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(8): p. 2062-2072.
303. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes—*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **84**(1): p. 18-28.
304. Rolighed, L., et al., *Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 1072-1080.
305. Westerdahl, J., et al., *Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism*. Archives of Surgery, 2000. **135**(2): p. 142-147.
306. Carty, S.E., et al., *Elevated serum parathormone level after “concise parathyroidectomy” for primary sporadic hyperparathyroidism*. Surgery, 2002. **132**(6): p. 1086-1093.
307. Carneiro, D.M. and G.L. Irvin III, *Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration*. Surgery, 2000. **128**(6): p. 925-929.
308. Beyer, T.D., et al., *Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism*. Surgery, 2007. **141**(6): p. 777-783.
309. Kantorovich, V., et al., *Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(10): p. 3541-3543.
310. Ahmad, S., G. Kuraganti, and D. Steenkamp, *Hypercalcemic crisis: a clinical review*. The American journal of medicine, 2015. **128**(3): p. 239-245.
311. Schweitzer, V.G., et al., *Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism*. Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960), 1978. **113**(4): p. 373-381.
312. Cannon, J., J.I. Lew, and C.C. Solórzano, *Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes*. Surgery, 2010. **148**(4): p. 807-813.

313. Phitayakorn, R. and C.R. McHenry, *Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy*. Journal of the American College of Surgeons, 2008. **206**(6): p. 1106-1115.
314. Starker, L.F., et al., *Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis*. World journal of surgery, 2011. **35**(2): p. 331-335.
315. Beck, W., J.I. Lew, and C.C. Solórzano, *Hypercalcemic crisis in the era of targeted parathyroidectomy*. Journal of Surgical Research, 2011. **171**(2): p. 404-408.
316. Bilezikian, J.P., *Management of acute hypercalcemia*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(18): p. 1196-1203.
317. Gurrado, A., et al., *Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism—a systematic literature review and case report*. Endokrynologia Polska, 2012. **63**(6): p. 494-502.
318. NAKAOKA, D., et al., *Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism*. Endocrine journal, 2000. **47**(3): p. 231-237.
319. Nordenström, E., J. Wester Dahl, and A. Bergenfelz, *Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism*. World journal of surgery, 2004. **28**(5): p. 502-507.
320. Brandi, M.L., et al., *Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(12): p. 5658-5671.
321. Lassen, T., et al., *Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(11): p. 3983-3987.
322. Giusti, F., et al., *Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database*. Endocrine, 2017. **58**(2): p. 349-359.
323. Sakurai, A., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database*. Clinical endocrinology, 2012. **76**(4): p. 533-539.
324. Manoharan, J., et al., *Is routine screening of young asymptomatic MEN1 patients necessary?* World journal of surgery, 2017. **41**(8): p. 2026-2032.
325. Goudet, P., et al., *Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients*. World journal of surgery, 2010. **34**(2): p. 249-255.
326. Trouillas, J., et al., *Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients*. The American journal of surgical pathology, 2008. **32**(4): p. 534-543.
327. Gibril, F., et al., *Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(11): p. 5282-5293.
328. Ito, T., et al., *Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors*. Medicine, 2013. **92**(3): p. 135.
329. Eller - Vainicher, C., et al., *Sporadic and MEN1 - related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity*. Journal of Bone and Mineral Research, 2009. **24**(8): p. 1404-1410.
330. Hosking, S.W., et al., *Surgery for parathyroid adenoma and hyperplasia: relationship of histology to outcome*. Head & neck, 1993. **15**(1): p. 24-28.

331. Machens, A., et al., *Age - related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers*. Clinical endocrinology, 2007. **67**(4): p. 613-622.
332. Schaaf, L., et al., *Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 2007. **115**(08): p. 509-517.
333. Carling, T. and R. Udelsman, *Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders*. Journal of internal medicine, 2005. **257**(1): p. 27-37.
334. Ростомян, Л.Г., *Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пац и е н т о в с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики*. Дис.... кандидат медицинских наук. М, 2011.
335. Goudet, P., et al., *MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(4): p. 1568-1577.
336. Triponez, F., et al., *Long-term follow-up of MEN1 patients who do not have initial surgery for small ≤ 2 cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines*. Annals of surgery, 2018. **268**(1): p. 158.
337. de Laat, J.M., et al., *Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(10): p. 4143-4151.
338. Conemans, E.B., et al., *Prognostic factors for survival of MEN1 patients with duodenopancreatic tumors metastatic to the liver: results from the DMSG*. Endocrine Practice, 2017. **23**(6): p. 641-648.
339. Tomassetti, P., et al., *Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival*. Annals of Oncology, 2005. **16**(11): p. 1806-1810.
340. Skandarajah, A., et al., *Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age?* World journal of surgery, 2010. **34**(6): p. 1294-1298.
341. Starker, L.F., et al., *Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism*. Hormones and Cancer, 2012. **3**(1-2): p. 44-51.
342. Wit, D., V. Der Luijt, and P. van Amstel, *Criteria for mutation analysis in MEN 1 - suspected patients: MEN 1 case - finding*. European journal of clinical investigation, 2000. **30**(6): p. 487-492.
343. Cardinal, J., et al., *A report of a national mutation testing service for the MEN1 gene: clinical presentations and implications for mutation testing*. Journal of medical genetics, 2005. **42**(1): p. 69-74.
344. Langer, P., et al., *Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumours*. British journal of surgery, 2003. **90**(12): p. 1599-1603.
345. Мамедова, Е.О., et al., *Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста*. Проблемы эндокринологии, 2016. **62**(2).
346. Elaraj, D.M., et al., *Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1*. Surgery, 2003. **134**(6): p. 858-864.
347. Lairmore, T.C., et al., *A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1*. Surgery, 2014. **156**(6): p. 1326-1335.

348. Pieterman, C.R., et al., *Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype*. Annals of surgery, 2012. **255**(6): p. 1171-1178.
349. Lambert, L.A., et al., *Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1*. Archives of Surgery, 2005. **140**(4): p. 374-382.
350. Salmeron, M.D.B., et al., *Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1*. World journal of surgery, 2010. **34**(6): p. 1325-1331.
351. Lairmore, T.C., et al., *Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)*. Annals of surgery, 2004. **239**(5): p. 637.
352. Giusti, F., F. Tonelli, and M.L. Brandi, *Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery?* Clinics, 2012. **67**: p. 141-144.
353. Powell, A.C., et al., *The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 878-884.
354. Ferolla, P., et al., *Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(5): p. 2603-2609.
355. Burgess, J.R., N. Giles, and J.J. Shepherd, *Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1*. Clinical endocrinology, 2001. **55**(5): p. 689-693.
356. Gatta-Cherifi, B., et al., *Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database*. European journal of endocrinology, 2012. **166**(2): p. 269-279.
357. Yip, L., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship*. Archives of Surgery, 2003. **138**(4): p. 409-416.
358. Voss, R.K., et al., *Medullary thyroid carcinoma in MEN2A: ATA moderate-or high-risk RET mutations do not predict disease aggressiveness*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. **102**(8): p. 2807-2813.
359. Lairmore, T.C., et al., *Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes*. Annals of surgery, 1993. **217**(6): p. 595.
360. Raue, F., et al., *Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A*. Journal of internal medicine, 1995. **238**(4): p. 369-373.
361. Scholten, A., et al., *Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A*. Endocrine practice, 2010. **17**(1): p. 7-15.
362. Magalhães, P.K.R., et al., *Primary hyperparathyroidism as the first clinical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A in a 5-year-old child*. Thyroid, 2011. **21**(5): p. 547-550.
363. Keiser, H.R., et al., *Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease: studies in a large family*. Annals of internal medicine, 1973. **78**(4): p. 561-579.
364. Kraimps, J.L., et al., *Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome*. Surgery, 1992. **112**(6): p. 1080-1088.
365. Herfarth, K.K.-F., et al., *Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A*. Surgery, 1996. **120**(6): p. 966-974.
366. Kraimps, J.-L., et al., *Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study*. World journal of surgery, 1996. **20**(7): p. 808-813.

367. Iacobone, M., et al., *Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)*. *Langenbeck's archives of surgery*, 2015. **400**(8): p. 867-886.
368. Iacobone, M., et al., *Hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome: a report of three large kindred*. *Langenbeck's archives of surgery*, 2009. **394**(5): p. 817-825.
369. Jackson, C.E., et al., *Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome*. *Surgery*, 1990. **108**(6): p. 1006-12; discussion 1012-3.
370. van der Tuin, K., et al., *CDC73-related disorders: clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017. **102**(12): p. 4534-4540.
371. Pichardo-Lowden, A., et al., *Familial hyperparathyroidism due to a germline mutation of the CDC73 gene: implications for management and age-appropriate testing of relatives at risk*. *Endocrine Practice*, 2011. **17**(4): p. 602-609.
372. Harman, C.R., et al., *Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity?* *Archives of surgery*, 1999. **134**(6): p. 651-656.
373. Lee, M. and N.S. Pellegata, *Multiple endocrine neoplasia type 4*, in *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. 2013, Karger Publishers. p. 63-78.
374. Giusti, F., et al., *Hereditary hyperparathyroidism syndromes*. *Journal of Clinical Densitometry*, 2013. **16**(1): p. 69-74.
375. Simonds, W.F., et al., *Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds*. *Medicine*, 2002. **81**(1): p. 1-26.
376. Lee, P.K., et al., *Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States*. *Cancer*, 2007. **109**(9): p. 1736-1741.
377. Cetani, F., E. Pardi, and C. Marcocci, *Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective*. *Minerva endocrinologica*, 2018. **43**(2): p. 144-155.
378. Ryhänen, E.M., et al., *A nationwide study on parathyroid carcinoma*. *Acta Oncologica*, 2017. **56**(7): p. 991-1003.
379. Мокрышева, Н.Г., Ю.А. Крупинова, and С.С. Мирная, *Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез*. *Эндокринная хирургия*, 2017. **11**(3).
380. Talat, N. and K.-M. Schulte, *Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2010. **17**(8): p. 2156-2174.
381. Erovic, B.M., et al., *Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital*. *Head & neck*, 2013. **35**(1): p. 35-39.
382. Shane, E., *Parathyroid carcinoma*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. **86**(2): p. 485-493.
383. Busaidy, N.L., et al., *Parathyroid carcinoma: a 22 - year experience*. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2004. **26**(8): p. 716-726.
384. Wang, L., et al., *Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature*. *Cancer biology & therapy*, 2015. **16**(11): p. 1569-1576.
385. Montenegro, F.L.d.M., et al., *Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management*. *Sao Paulo Medical Journal*, 2006. **124**(1): p. 42-44.
386. Villar-del-Moral, J., et al., *Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study*. *Surgery*, 2014. **156**(5): p. 1132-1144.
387. Schulte, K.-M., et al., *Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2014. **21**(6): p. 1891-1897.

388. Hsu, K.-T., et al., *Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma?* Surgery, 2014. **156**(6): p. 1336-1341.
389. Erickson, L.A., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors.* Endocrine Pathology, 2022. **33**(1): p. 64-89.
390. DeLellis, R.A., *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Vol. 8. 2004: IARC.
391. Lloyd, R., OR, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. WHO, Geneva, 2017.
392. Landry, C., et al., *Parathyroid.* AJCC Cancer Staging Manual, 2017: p. 903-910.
393. Мамедова, Е., et al., *Мутации в гене CDC73 у молодых пациенток с первичным гиперпаратиреозом (описание двух клинических случаев).* Терапевтический архив (архив до 2018 г.), 2016. **88**(10): p. 57-62.
394. Newey, P.J., et al., *Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism - jaw tumor syndrome (HPT - JT) and parathyroid tumors.* Human mutation, 2010. **31**(3): p. 295-307.
395. Pandya, C., et al., *Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas.* JCI insight, 2017. **2**(6).
396. Shattuck, T.M., et al., *Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma.* New England Journal of Medicine, 2003. **349**(18): p. 1722-1729.
397. Carpten, J., et al., *HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome.* Nature genetics, 2002. **32**(4): p. 676.
398. Demir, H., et al., *FDG PET/CT findings in primary hyperparathyroidism mimicking multiple bone metastases.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2008. **35**(3): p. 686-686.
399. Мокрышева, Н., et al., *Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с 18 F-фторхолином в топической диагностике опухолей околощитовидных желез и вторичных изменений костной ткани при гиперпаратиреоидной остеодистрофии: два клинических наблюдения.* Problemy Endokrinologii, 2018. **64**(5).
400. Penhoat, M.G., et al., *Contribution of 18-FDG PET/CT to brown tumor detection in a patient with primary hyperparathyroidism.* Joint Bone Spine, 2017. **84**(2): p. 209-212.
401. Calandra, D., et al., *Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC.* Surgery, 1984. **96**(6): p. 1132.
402. Bukowski, R.M., et al., *Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma.* Archives of Internal Medicine, 1984. **144**(2): p. 399-400.
403. Munson, N.D., et al., *Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy?* Cancer, 2003. **98**(11): p. 2378-2384.
404. Wynne, A.G., et al., *Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients.* Medicine, 1992. **71**(4): p. 197-205.
405. Sanden, A.K. and P. Vestergaard, *Kontrol af serumcalcium med cinacalcet ved parathyroideacancer.* Ugeskrift for Laeger, 2009. **171**(41): p. 3004-6.
406. Çalapkulu, M., et al., *Control of Refractory Hypercalcemia with Denosumab in a Case of Metastatic Parathyroid Carcinoma.* Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP, 2020. **30**(7): p. 757-759.
407. Fountas, A., S. Tigas, and A. Tsatsoulis, *Denosumab is a long-term option for the management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcemia.* QJM: An International Journal of Medicine, 2017. **110**(1): p. 53-54.

408. Takeuchi, Y., et al., *Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism*. Journal of bone and mineral metabolism, 2017. **35**(6): p. 616-622.
409. Silverberg, S.J., et al., *Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(10): p. 3803-3808.
410. Pramanik, S., et al., *Parathyroid carcinoma and persistent hypercalcemia: A case report and review of therapeutic options*. Saudi journal of medicine & medical sciences, 2018. **6**(2): p. 115.
411. Thosani, S. and M.I. Hu, *Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy*. Future Oncology, 2015. **11**(21): p. 2865-2871.
412. Sun, L. and S. Yu, *Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis*. American journal of clinical oncology, 2013. **36**(4): p. 399-403.
413. Chen, F. and F. Pu, *Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Oncol Res Treat, 2016. **39**(7-8): p. 453-9.
414. Rozhinskaya, L., et al., *Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017. **2017**.
415. Alharbi, N., et al., *Intrathyroidal Parathyroid Carcinoma: An Atypical Thyroid Lesion*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 641.
416. Mokrysheva, N., A. Lipatenkova, and N. Taller, *Primary hyperparathyroidism and pregnancy*.
417. Norman, J., D. Politz, and L. Politz, *Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention*. Clinical endocrinology, 2009. **71**(1): p. 104-109.
418. Schnatz, P.F. and S.L. Curry, *Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management*. Obstetrical & gynecological survey, 2002. **57**(6): p. 365-376.
419. Hirsch, D., et al., *Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(5): p. 2115-2122.
420. Cassir, G., C. Sermer, and A.K. Malinowski, *Impact of Perinatal Primary Hyperparathyroidism on Maternal and Fetal and Neonatal Outcomes: Retrospective Case Series*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2020.
421. McMullen, T.P., et al., *Hyperparathyroidism in pregnancy: options for localization and surgical therapy*. World journal of surgery, 2010. **34**(8): p. 1811-1816.
422. Vitetta, G.M., et al., *Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy*. Journal of ultrasound, 2014. **17**(1): p. 1-12.
423. Shaw, P., et al., *Radiation exposure and pregnancy*. 2011, Elsevier.
424. Diaz-Soto, G., et al., *Primary hyperparathyroidism in pregnancy*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 591-597.
425. Malekar-Raikar, S. and B. Sinnott, *Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a rare cause of life-threatening hypercalcemia: case report and literature review*. Case reports in endocrinology, 2011. **2011**.
426. Ip, P., *Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism*. Archives of gynecology and obstetrics, 2003. **268**(3): p. 227-229.
427. SHANGOLD, M.M., et al., *Hyperparathyroidism and pregnancy: a review*. Obstetrical & gynecological survey, 1982. **37**(4): p. 217-228.

428. Kelly, T.R., *Primary hyperparathyroidism during pregnancy*. Surgery, 1991. **110**(6): p. 1028-1034.
429. Kristoffersson, A., et al., *Primary hyperparathyroidism in pregnancy*. Surgery, 1985. **97**(3): p. 326-330.
430. Walker, A., J.J. Fraile, and J.G. Hubbard, "Parathyroidectomy in pregnancy"—a single centre experience with review of evidence and proposal for treatment algorithm. Gland surgery, 2014. **3**(3): p. 158.
431. Hu, Y., et al., *Clinical presentation, management, and outcomes of primary hyperparathyroidism during pregnancy*. International journal of endocrinology, 2017. **2017**.
432. McCarthy, A., et al., *Management of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series*. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports, 2019. **2019**(1).
433. Schnatz, P.F. and S. Thaxton, *Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy*. Obstetrical & gynecological survey, 2005. **60**(10): p. 672-682.
434. Trebb, C., et al., *Concurrent parathyroidectomy and caesarean section in the third trimester*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2014. **36**(6): p. 502-505.
435. Krysiak, R., M. Wilk, and B. Okopien, *Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy*. Archives of gynecology and obstetrics, 2011. **284**(3): p. 531-534.
436. Levy, S., et al., *Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates*. Bone, 2009. **44**(3): p. 428-430.
437. Vera, L., et al., *Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature*. Journal of medical case reports, 2016. **10**(1): p. 361.
438. Horjus, C., et al., *Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2009. **22**(8): p. 741-750.
439. Nadarasa, K., et al., *The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma*. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports, 2014. **2014**(1).
440. Carroll, R. and G. Matfin, *Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia*. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 2010. **1**(5): p. 225-234.
441. Eremkina, A., et al., *Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism*. Endocrine Connections, 2020. **9**(10): p. 1019-1027.
442. Pekkolay, Z., et al., *Preoperative Parenteral Ibandronate for Treating Severe Hypercalcemia Associated with Primary Hyperparathyroidism: An Effective and Cheap Drug*. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2018. **22**(2): p. 39.
443. Oueslati, I., et al., *Management of severe hypercalcemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid*. Endocrinology, diabetes & metabolism case reports, 2022.
444. Alhefdhi, A., H. Mazeh, and H. Chen, *Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis*. The Oncologist, 2013. **18**(5): p. 533.
445. Armstrong, A.J., et al. *Effect of Prophylactic Calcitriol Administration on Serum Ionized Calcium Concentrations after Parathyroidectomy: 78 Cases (2005–2015)*. J Vet Intern Med, 2018. **32**: 99-106.
446. Pecori Giraldi F, et al. *Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series*. J Clin Endocrinol Metab. 2007;**92**(11):4123-9.
447. Petranović Ovčariček P, et al. *An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging*. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Jun;**66**(2):93-103.
448. Мокрышева Н.Г., et al. *Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии*, 2019. **65**(5):300-310.

449. Verly E., et al. *Evaluation of the Thiazide Challenge Test to Differentiate Primary From Hypercalciuria-Related Hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024. dgaе239
450. Turner J., et al. *SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY EMERGENCY ENDOCRINE GUIDANCE: Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. Endocr Connect.* 2019 Jun 1;8(6):X1
451. Ким Е.И., Лавренюк А.А., Урусова Л.С., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Роль иммуногистохимического анализа в дифференциальной диагностике атипических опухолей и карцином околощитовидных желез. *Архив патологии.* 2024;86(4):5–12.
452. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 38-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13324>

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители:

Дедов И.И.¹ – Президент Центра, Член Президиума РАН, академик, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения России.

Мельниченко Г.А.¹ – академик РАН, Вице-президент Российской ассоциации эндокринологов, заместитель директора по научной работе.

Мокрышева Н.Г.¹ – Директор центра, профессор, член-корреспондент РАН, член Российской ассоциации эндокринологов.

Рабочая группа:

1. Андреева Е.Н.¹ - д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии
2. Анциферов М.Б.² - д.м.н., профессор, главный внештатный специалист эндокринолог, главный врач
3. Бельцевич Д.Г.¹ - д.м.н., заведующий Хирургическим отделением №1, главный научный сотрудник, член Ассоциации эндокринных хирургов
4. Бибик Е.Е.¹ - научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена
5. Горбачева А.М.¹ - научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена

6. Дегтярев М.В.¹ – врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики
7. Еремкина А.К.¹ - к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена
8. Каронова Т.Л.⁵ - д.м.н., заведующая НИЛ клинической эндокринологии, доцент кафедры внутренних болезней
9. Ким И.В.¹ - к.м.н., заведующий Хирургическим отделением №3, ведущий научный сотрудник, член Ассоциации эндокринных хирургов
10. Крюкова И.В.⁴ - к.м.н., доцент кафедры эндокринологии
11. Кузнецов Н.С.¹ - д.м.н., профессор, руководитель группы эндокринной хирургии, член Ассоциации эндокринных хирургов
12. Лукьянов С.В.⁶ – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1
13. Мамедова Е.О.¹ – к.м.н., старший научный сотрудник отделения остеопороза и остеопатий
14. Маркина Н.В.² – к.м.н., сотрудник специализированного эндокринологического отделения
15. Мирная С.С.³ - к.м.н., врач-эндокринолог, член Российской ассоциации эндокринологов
16. Пигарова Е.А.¹ - д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии
17. Рожинская Л.Я.¹ - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения остеопороза и остеопатий
18. Слащук К.Ю.¹ – к.м.н., старший научный сотрудник отделения радионуклидной терапии
19. Слепцов И.В.⁷ – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
20. Чагай Н.Б.⁸ – д.м.н., проф. кафедры клинической кардиологии с курсом интроскопии

1- ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

2- ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

3 - ООО «Сеть семейных медицинских центров №1»

4– ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)

5 - ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

6 - ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

7 - Санкт-Петербургский государственный университет ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России

8 - Ставропольский государственный медицинский университет

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-эндокринолог;
2. врач-хирург;
3. врач общей практики (семейный врач);
4. врач-терапевт;
5. врач-уролог;
6. врач-нефролог;
7. врач-гастроэнтеролог;
8. врач-кардиолог;
9. врач-акушер-гинеколог.

Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Приложение 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Принципы лечения и профилактики дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с гипопаратиреозом соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ВЗРОСЛЫХ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА» (Коллектив авторов: Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.) doi: 10.1185/03007995.2013.766162, <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>

Использование кальцитриола для профилактики послеоперационной гипокальциемии**

По данным метаанализа (Alhefdhi A. и соавт, 2013 г.), включающего в себя 9 рандомизированных контролируемых исследований с включением суммарно 2 285 пациентов, использование препаратов солей кальция в минимальной дозе 3 г/сут в сочетании с кальцитриолом** в дозе 1 мкг/сут у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на шее и имеющих повышенный риск развития послеоперационной гипокальциемии, является необходимым для ее профилактики. Данное лечение рекомендовано к назначению в раннем послеоперационном периоде в течение 2 недель с обязательной оценкой фосфорно-кальциевого обмена и решением вопроса о коррекции терапии по завершении этого срока [444].

Использование #деносумаба у пациентов с ПГПТ при невозможности проведения хирургического лечения с целью снижения потери МПК и коррекции гиперкальциемии.**

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 3-ей фазы DENOCINA использование #деносумаба** в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес. эффективно в отношении улучшения МПК и снижения скорости метаболизма костной ткани у пациентов с ПГПТ независимо от сочетанной терапии цинакальцетом**[272].

#Деносумаб** обладает гипокальциемическим эффектом, в связи с чем успешно применялся для купирования выраженной гиперкальциемии онкогенной этиологии, в том числе при раке ОЩЖ [287, 288, 441].