

# Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе

М.Р. Торосян, Т.П. Киселева, Т.Р. Чжен

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить краткую характеристику клинико-метаболических нарушений при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) в свете современных данных.

**Основные положения.** ПГПТ, наиболее распространенная причина гиперкальциемии, чаще всего выявляется у женщин в постменопаузе. За последние 40 лет особенности клинической картины были пересмотрены. Заболевание включает три различных клинических фенотипа, каждый из которых детально изучен, что способствовало появлению новых концепций, касающихся поражения органов-мишеней и лечения пациентов. В настоящее время признано, что ПГПТ включает три клинических фенотипа: явное поражение органов-мишеней, легкую бессимптомную гиперкальциемию и фенотип с высоким уровнем паратгормона при устойчиво нормальном содержании альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в сыворотке крови.

**Заключение.** Появляется все больше информации о проявлениях, участии органов-мишеней при ПГПТ, разработаны новые методы ведения пациентов. Новые технологии визуализации помогли достоверно определить то, что ранее обнаруживалось случайно в ходе биохимического скрининга. Знание возможных проявлений болезни необходимо как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, клинико-метаболические нарушения, гиперкальциемия.

**Вклад авторов:** Торосян М.Р., Чжен Т.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Киселева Т.П. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Торосян М.Р., Киселева Т.П., Чжен Т.Р. Клинико-метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 51–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55

## Clinical Metabolic Disorders in Primary Hyperparathyroidism

M.R. Torosyan, T.P. Kiseleva, T.R. Chzhen

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to briefly present characteristics of clinical metabolic disorders in primary hyperparathyroidism (PHPT) taking into account recent data.

**Key Points.** PHPT, a most common cause of hypercalcemia, affects predominantly postmenopausal women. Over the previous 40 years, clinical features have been reviewed. The disease comprises three differing clinical phenotypes, and each of them has been thoroughly studied; as a result, new concepts emerged that relate to target organ damage and patient management. It is now accepted that PHPT comprises three clinical phenotypes: marked target organ damage, mild asymptomatic hypercalcemia, and a phenotype with high serum parathormone concentration with stable normal albumin-adjusted and ionised calcium.

**Conclusion.** More and more information on PHPT signs and target organ damage is appearing; new patient management methods have been developed. New visualisation methods allowed identifying conditions which previously were diagnosed accidentally during biochemical testing. Awareness of possible signs of the disease is vital both for differential diagnosis and forecasting development of PHPT-associated pathologies.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, clinical metabolic disorders, hypercalcemia.

**Contribution:** Torosyan, M.R., Chzhen, T.R. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Kiseleva, T.P. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Torosyan M.R., Kiseleva T.P., Chzhen T.R. Clinical Metabolic Disorders in Primary Hyperparathyroidism. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 51–55. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-51-55

Торосян Маргарита Рафаеловна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1710-0820. E-mail: ri-to4ka@bk.ru

Киселева Татьяна Петровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3072-5384. E-mail: kistapet@mail.ru

Чжен Татьяна Романовна — ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2299-4784. E-mail: doctorttr@mail.ru



Обзор



Review

Представления о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), наиболее частой причине гиперкальциемии [1], о его клинической картине, особенно о вовлечении классических и неклассических органов-мишеней, постепенно менялись. Прогрессу в изучении этого заболевания способствовало появление технологий, недоступных ранее, благодаря которым можно распознать симптомы заболевания даже при случайном обнаружении.

Со временем возникли и новые стратегии хирургического и консервативного ведения больных ПГПТ, их основополагающие принципы периодически обновлялись с 1991 года [2–5].

Увеличилось количество публикаций по этой теме — от единичных упоминаний о ПГПТ в 1930-х годах [6] до примерно 6000 отчетов за последние 20 лет. Более того, появился интерес к самой молекуле паратгормона (ПТГ) и ее плеiotропным клеточным и молекулярным механизмам действия [7, 8].

Мы представляем краткий обзор клинико-метаболических нарушений при ПГПТ в свете современных данных.

ПГПТ обусловлен ненормальной секрецией ПТГ из одной или нескольких околощитовидных желез [9–11]. Практически во всех случаях расстройство будет доброкачественным с одной аденомой (80%), но иногда обусловлено множественной гиперплазией двух и более желез (20%). ПГПТ традиционно характеризуется гиперкальциемией и концентрацией ПТГ, которая неестественно высока для гиперкальциемического состояния. Как правило, уровень ПТГ повышен, но он также может быть в пределах нормы. Сообщалось о случае ПГПТ с уровнями ПТГ от 20 до 25 пг/мл (при нормальном диапазоне от ~ 10 до 65 пг/мл) [12].

Практически при всех других причинах гиперкальциемии уровень ПТГ будет снижен [13]. Для дифференциальной диагностики ПТГ-зависимой гиперкальциемии желательна отмена приема тиазидных диуретиков, препаратов лития (если это позволяет сделать состояние пациента) [14, 15]. Критерием диагноза ПГПТ является сохранение при этом гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ.

Среди других причин гиперкальциемии стоит отметить семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (СГГ), редкое заболевание, обусловленное мутацией гена *CaSR* (чувствительного к кальцию рецептора) [16]. Однако СГГ обладает настолько высокой пенетрантностью, что практически все пациенты имеют гиперкальциемию в молодом возрасте (к 30 годам). Обычно у них присутствует и семейный анамнез заболевания. Двадцатичетырехчасовая экскреция кальция с мочой будет очень низкой (100 мг), а соотношение клиренс кальция/клиренс креатинина < 0,01.

Данная картина также может наблюдаться при ПГПТ, особенно среди пациентов, ограничивающих потребление кальция. В сомнительных случаях прибегают к генетической диагностике самой распространенной формы СГГ (мутации гена *CaSR*).

Кроме того, гиперкальциемия развивается в 20–30% случаев всех злокачественных новообразований, при тиреотоксикозе, феохромоцитоме, надпочечниковой недостаточности, интоксикации витамином D [17].

ПГПТ чаще всего выявляется у женщин в постменопаузе, биохимические признаки возникают у них в первом десятилетии после менопаузы.

### НОРМОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАТИРЕОЗ

Примерно 15 лет назад было сообщено о форме ПГПТ, которая характеризовалась повышенным уровнем ПТГ с постоянно нормальными концентрациями альбумин-скор-

ректированного общего и ионизированного кальция [18]. Дифференциальный диагноз нормокальциемического ПГПТ (НПГПТ) требует исключения вторичных причин повышения содержания ПТГ, и дефицит витамина D является одной из наиболее важных. При НПГПТ наименьшее содержание 25-гидроксивитамина D было принято равным 30 нг/мл (75 нмоль/л), т. к. при более низком его уровне показано прогрессирующее увеличение концентрации ПТГ, по данным некоторых эпидемиологических исследований [19, 20]. В некоторых ситуациях целесообразно стремиться к еще более высокому уровню 25-гидроксивитамина D (например, 40 нг/мл), чтобы увидеть, станет ли содержание ПТГ нормальным.

До постановки диагноза НПГПТ должны быть исключены другие нарушения, связанные со вторичным увеличением уровня ПТГ, такие как почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) и синдромы мальабсорбции, а также отменены некоторые лекарства (диуретики, препараты лития, бисфосфонаты и деносуабы). Но даже после исключения причин вторичного повышения концентрации ПТГ остается вероятность, что те пациенты, чьи уровни ПТГ минимально повышены, находятся на внешней границе кривой нормального распределения для ПТГ. Приблизительно 2,5% нормальной популяции, вероятно, имеют уровни ПТГ в этой внешней, более высокой пограничной зоне.

Можно предположить, что и состояние гиперкальциемии в некоторой степени индивидуально — часть больных с «технической» нормокальциемией на самом деле в силу индивидуальных и других неизученных особенностей находится в состоянии гиперкальциемии.

Интересный факт — предположительно существует форма ПГПТ с нормальными сывороточными концентрациями кальция и ПТГ, которая обнаруживается только при патологическом исследовании аномальной ткани околощитовидной железы [21, 22].

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

Клиника гиперпаратиреоза может быть обусловлена самой гиперкальциемией, особенно когда уровень сывороточного кальция составляет > 12 мг/дл (2,5 ммоль/л) и/или если он резко вырос в динамике. Симптомы включают полиурию, полидипсию, запор, анорексию, рвоту, дегидратацию, аритмию и измененный психический статус. Более вероятно, однако, что симптомы ПГПТ связаны не с самой гиперкальциемией, а с ее ключевыми органами-мишенями.

Поражение почек может принимать формы гиперкальциурии, нефролитиаза, нефрокальциноза и/или снижения почечной функции [23]. Оценка состояния почек по результатам различных исследований показала, что нефролитиаз/кальциноз действительно присутствует у 21–55% пациентов с асимптомной формой ПГПТ [24, 25].

Симптомы со стороны костной системы — патологические переломы, деформации скелета, болевой синдром. В классическом варианте *osteitis fibrosa cystica* выглядит как «бурые» опухоли, литические поражения, субпериостальная резорбция фаланг пальцев и костные кисты [26, 27].

Когда в начале 1970-х годов были впервые описаны пациенты с бессимптомным ПГПТ, предполагалось, что отсутствие этих рентгенографических проявлений означает, что костная ткань сохранена или еще не вовлечена в патологический процесс. Лишь появление денситометрии в середине 1980-х годов позволило уточнить наличие поражения.

Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) показало, что в дистальной трети лучевой кости (кортикальная ткань) обнаруживается наибольшая степень поражения. В поясничном отделе позвоночника (трабекулярная ткань) степень поражения меньше. Состояние бедренной кости, содержащей как губчатую, так и кортикальную костные ткани, согласно результатам денситометрии, находилось между относительно хорошо сохранившимся поясничным отделом позвоночника и пораженными дистальными участками луча. Этот паттерн, впервые описанный в 1980-х годах, по-прежнему является наиболее типичным денситометрическим профилем.

Однако можно наблюдать и противоположную картину, при которой преимущественно поражается поясничный отдел позвоночника [28]. Ранние последствия дефицита эстрогена у женщин с ПГПТ в постменопаузе могут объяснить снижение минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника у некоторых из них.

Оценка трабекулярной кости посредством КТ свидетельствует, что более низкая плотность в этом компоненте костной ткани была гораздо более информативной у пациентов с ПГПТ, нежели снижение МПК по результатам DXA. Эти наблюдения имеют значение для принятия решений, потому что оценка с помощью КТ может дополнять информацию, полученную при DXA.

Некоторые из наиболее неприятных клинических аспектов ПГПТ — нейрокогнитивные признаки, которые были хорошо описаны, но не совсем четко связаны с ПГПТ по современным представлениям. Об усталости, тревоге, плохой концентрации, снижении когнитивных способностей и качества жизни сообщалось с различной частотой, что заставляет некоторых задуматься о том, является ли термин «бессимптомный» ПГПТ точным описанием таких пациентов.

Но здесь не хватает специфичности — каждый из этих симптомов можно обнаружить при любом хроническом

заболевании. Проблему представляет и то, что демонстрация обратимости симптоматики после успешной паратиреоидэктомии в строго проведенных клинических испытаниях была неубедительной [29–33].

Нервно-мышечная, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная и костно-суставная системы являются дополнительными мишенями для ПГПТ.

### ВАРИАБЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРИТЕОИДИЗМА

**Манифестная форма.** В 1930–70 годах ПГПТ обычно считали расстройством с яркой клинической картиной и явными скелетными и почечными осложнениями [34]. Рентгенологически были распространены резорбция фаланг, костные кисты и «бурые» опухоли. Почечные проявления были представлены нефрокальцинозом и нефролитиазом. Снижение силы в проксимальных группах мышц обусловлено нарушением функции мышечных волокон 2-го типа [35].

Современные данные по основным проявлениям симптоматического ПГПТ [36] кратко изложены в *таблице*. Стоит отметить, что в последнее время все больше стали обращать внимание на различные метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ: на большую частоту развития нарушений углеводного обмена, ожирения или повышенной массы тела, дислипидемии, гиперурикемии [37].

**Асимптомная форма.** В 1970-х годах в связи с широким внедрением биохимического скрининга бессимптомный ПГПТ стал преобладающей клинической формой. Явные рентгенологические изменения отсутствовали, нефролитиаз, мышечная слабость не наблюдались [38]. С учетом диагностических возможностей 1970-х годов было логично описать подобных пациентов с ПГПТ как бессимптомных.

**Нормокальциемический вариант.** Прошло еще 40 лет, прежде чем нормокальциемический вариант ПГПТ был описан в первом десятилетии XXI века [17]. Он был обнаружен у пациентов с низкой МПК или даже выраженным остеопорозом [17, 23, 39–43]. Однако этот вариант уже

Таблица / Table

### Основные проявления симптоматического первичного гиперпаратиреоза Main signs of symptomatic primary hyperparathyroidism

Проявления / Signs	Клиническая характеристика / Clinical profile
Костные / Bones	Боли в костях и суставах, псевдоподагра, хондрокальциноз, резорбция костной ткани, «бурые» опухоли, костные кисты / Bone and joint pain, pseudogout, chondrocalcinosis, bone tissue resorption, brown tumours, bone cysts
Почечные / Kidney	Полиурия, гематурия, гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей / Polyuria, hematuria, hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, recurrent urinary tract infections
Гастроинтестинальные / GIT	Анорексия, рвота, запоры, пептические язвы, острый/хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь / Anorexia, vomiting, constipation, peptic ulceration, acute/ chronic pancreatitis, cholelithiasis
Психоэмоциональные / Psychoemotional symptoms	Депрессия, утомляемость, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания / Depression, fatigue, memory impairment, impaired alertness
Нейромышечные / Neuromuscular symptoms	Нарушения нервно-мышечной проводимости, сократимости мышц, слабость и утомляемость преимущественно проксимальной мускулатуры нижних конечностей / Impaired neuromuscular conductivity, muscular irritability, weakness and fatigue in proximal muscles of extremities
Сердечно-сосудистые / Cardiovascular symptoms	Брадикардия, дискомфорт в области грудной клетки, перебои в работе сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма и атриовентрикулярной проводимости, гипертрофия миокарда, кальцификация клапанов, миокарда, аорты, коронарных артерий / Bradycardia, chest discomfort, heart rhythm irregularities, hypertension, rhythm disturbances and impaired atrioventricular conduction, myocardial hypertrophy, calcification of valves, myocardium, aorta, and coronary arteries

не являлся бессимптомным. Таким образом, нормокальциемический вариант ПГПТ может быть асимптомным или манифестным [31].

Обследование больных. При обследовании пациента с ПГПТ [5] рекомендованы:

- определение уровня сывороточных ПТГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 25-гидроксивитамина D;
- тесты для оценки функции почек;
- определение экскреции кальция и креатинина в суточной моче;
- денситометрия (поясничный отдел позвоночника, бедро, дистальная треть луча);
- характеристика состояния позвоночника (рентгенография, КТ);
- анализ литогенных субстанций суточной мочи (если в моче содержание кальция > 400 мг/день);
- визуализация брюшной полости с помощью рентгенографии, УЗИ или КТ;
- по показаниям: КТ различных отделов скелета, анализ маркеров костной резорбции.

В настоящее время оценка МПК с помощью денситометрии должна включать дистальную треть лучевой кости [44].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1948; 8(8): 637–57. DOI: 10.1210/jcem-8-8-637
2. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114(7): 593–7. DOI: 10.7326/0003-4819-114-7-593
3. Bilezikian J.P., Potts J.T. Jr, Fuleihan Gel.-H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17(suppl2): N2–11.
4. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(2): 335–9. DOI: 10.1210/jc.2008-1763
5. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S.J., Udelsman R., Marcocci C. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(10): 3561–9. DOI: 10.1210/jc.2014-1413
6. Albright F., Aub J.C., Bauer W. Hyperparathyroidism: common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proven cases in one clinic. *JAMA.* 1934; 102(16): 1276–87. DOI: 10.1001/jama.1934.02750160010003
7. Revollo L., Civitelli R. Molecular actions of parathyroid hormone. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids.* San Diego: Elsevier; 2015: 119–26.
8. Silva B., Kousteni S. Cellular actions of PTH: osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids.* San Diego: Elsevier; 2015: 127–38.
9. Brandi M.L., Bilezikian J.P., Shoback D., Bouillon R., Clarke B.L., Thakker R.V. et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(6): 2273–83. DOI: 10.1210/jc.2015-3907
10. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018; 391(10116): 168–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7
11. Bilezikian J.P., Cusano N.E., Khan A.A., Liu J.M., Marcocci C., Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16033. DOI: 10.1038/nrdp.2016.33
12. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. In: DeGroot L., ed. *www.ENDOTEXT.org (version of 2019); Singer F., Section Editor.* South Dartmouth, MA: MDTEXT.COM Inc.; 2019.

В дополнение к ДХА может быть рекомендована рентгенография поясничного отдела, кистей, стоп, а также рассмотрено использование КТ. Дополнительная визуализация должна распространяться на почки из-за сведений о том, что нефрокальциноз и/или нефролитиаз часто имеются у пациентов со случайно обнаруженным ПГПТ. Рекомендации включают рентгенографию брюшной полости, УЗИ или КТ [45]. Следует также определить экскрецию кальция в суточной моче с анализом литогенных субстанций суточной мочи при выраженной гиперкальциурии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние 40 лет появляется все больше информации о проявлениях, участии органов-мишеней при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), разработаны новые методы ведения пациентов. Новые технологии визуализации помогли достоверно определить то, что ранее обнаруживалось случайно в ходе биохимического скрининга. Знание возможных проявлений болезни необходимо как для дифференциальной диагностики, так и для прогнозирования развития тех или иных патологических состояний, связанных с ПГПТ.

13. Pickett M.L., Prie D., Sedel F., Bernard D., Hercend C., Chanson P. et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55(6): 817–25. DOI: 10.1515/cclm-2016-1183
14. Griebeler M.L., Kearns A.E., Ryu E., Thapa P., Hathcock M.A., Melton L.J. III et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(3): 1166–73. DOI: 10.1210/jc.2015-3964
15. Szalat A., Mazeh H., Freund H.R. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(2): 317–23. DOI: 10.1530/EJE-08-0620
16. Marx S.J. Familial hypocalciuric hypercalcemia as an atypical form of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33(1): 27–31. DOI: 10.1002/jbmr.3339
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М.; 2005: 99–111. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Pronin V.C., Romantsova T.I., Fadeev V.V., Gurova O.Yu. et al. *Clinic and diagnosis of endocrine disorders.* М.; 2005: 99–111. (in Russian)]
18. Silverberg S.J., Bilezikian J.P. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(11): 5348–52. DOI: 10.1210/jc.2003-031014
19. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338(12): 778–83. DOI: 10.1056/NEJM199803193381201
20. Bendz H., Sjödin I., Toss G., Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy — a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J. Intern. Med.* 1996; 240(6): 357–65. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.28864000.x
21. Lavryk O.A., Siperstein A.E. Use of calcium and parathyroid hormone nomogram to distinguish between atypical primary hyperparathyroidism and normal patients. *World J. Surg.* 2017; 41(1): 122–8. DOI: 10.1007/s00268-016-3716-6
22. Rosário P.W. Primary hyperparathyroidism with normal calcium and PTH. *World J. Surg.* 2017; 41(6): 1649–50. DOI: 10.1007/s00268-017-3888-8
23. Tuna M.M., Çalışkan M., Ünal M., Demirci T., Doğan B.A., Küçükler K. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Metab.* 2016; 34(3): 331–5. DOI: 10.1007/s00774-015-0673-3



24. Silverberg S.J., Clarke B.L., Peacock M., Bandeira F., Boutroy S., Cusano N.E. et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(10): 3580–94. DOI: 10.1210/jc.2014-1415
25. Cipriani C., Biamonte F., Costa A.G., Zhang C., Biondi P., Diacinti D. et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(4): 1309–15. DOI: 10.1210/jc.2014-3708
26. Tay Y.D., Liu M., Bandeira L., Bucovsky M., Lee J.A., Silverberg S.J. et al. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr. Res.* 2018; 43(2): 106–15. DOI: 10.1080/07435800.2018.1431275
27. Bandeira F., Cusano N.E., Silva B.C., Cassibba S., Almeida C.B., Machado V.C. et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014; 58(5): 553–61. DOI: 10.1590/0004-2730000003381
28. Misiorowski W., Czajka-Oraniec I., Kochman M., Zgliczyński W., Bilezikian J.P. Osteitis fibrosa cystica — a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017; 58(2): 380–5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2
29. Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Gartenberg F., Kim T.S., Jacobs T., Siris E. et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J.P., Marcus R, Levine M.A., eds. *The parathyroids*. New York: Raven Press; 1994: 457–70.
30. Walker M.D., Silverberg S.J. Non-traditional manifestations of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian J.P., ed. *The parathyroids*. San Diego, CA: Elsevier; 2015: 469–80.
31. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang C., Cremers S.C., Haney E.M. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(7): 2734–41. DOI: 10.1210/jc.2013-1300
32. Bollerslev J., Jansson S., Mollerup C.L., Nordenström J., Lundgren E., Tørring O. et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(5): 1687–92. DOI: 10.1210/jc.2006-1836
33. Ambrogini E., Cetani F., Cianferotti L., Vignali E., Banti C., Viccica G. et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(8): 3114–21. DOI: 10.1210/jc.2007-0219
34. Walker M.D., McMahon D.J., Inabnet W.B., Lazar R.M., Brown I., Vardy S. et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(6): 1951–8. DOI: 10.1210/jc.2008-2574
35. Albright F., Reifenstein E.C. Jr. *Parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1948: 46–114.
36. Patten B.M., Bilezikian J.P., Mallette L.E., Prince A., Engel W.K., Aurbach G.D. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 1974; 80(2): 182–93. DOI: 10.7326/0003-4819-80-2-182
37. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2014; 1(57): 103–7. [Rihisieva N.T. Primary hyperparathyroidism: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, quality of life (literature review). *International Endocrinological Journal*. 2014; 1(57): 103–7. (in Russian)]
38. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе. *Ожирение и метаболизм*. 2008; 4: 18–24. [Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syркиn A.L. Disorders of carbohydrate and fat metabolism in primary hyperparathyroidism. *Obesity and Metabolism*. 2008; 4: 18–24. (in Russian)]
39. Turken S.A., Cafferty M., Silverberg S.J., De La Cruz L., Cimino C., Lange D.J. et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1989; 87(5): 553–7. DOI: 10.1016/s0002-9343(89)80613-8
40. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(8): 3001–5. DOI: 10.1210/jc.2006-2802
41. Pawlowska M., Cusano N.E. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(6): 413–21. DOI: 10.1097/MED.000000000000198
42. Maruani G., Hertig A., Paillard M., Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target tissue resistance to parathyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(10): 4641–8. DOI: 10.1210/jc.2002-021404
43. Tordjman K.M., Greenman Y., Osher E., Shenkerman G., Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 2004; 117(11): 861–3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.037
44. Amaral L.M., Queiroz D.C., Marques T.F., Mendes M., Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J. Osteoporos.* 2012; 2012: 128352. DOI: 10.1155/2012/128352
45. Castellano E., Attanasio R., Gianotti L., Cesario F., Tassone F., Borretta G. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(7): 2728–32. DOI: 10.1210/jc.2016-1513 **D**

Поступила / Received: 03.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 16.03.2020