

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

**ГИПЕРПАРАТИРОЗ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2023

УДК 616.447-008.61-036.1-079.4-08(075.9)

ББК 54.15я78

Г 50

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 11 от 30.12.2022

**Авторы:**

*Лущик М.Л.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Бурко И.И.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Валуевич В.В.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Короленко Г.Г.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Романовский А.А.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Радюк Д.В.*, доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н.

*Данилова Л.И.*, заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, д.м.н.,  
профессор

**Рецензенты:**

*Игнатович И.Н.*, профессор кафедры хирургии и трансплантологии  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н.

*1-я кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»*

Г 50

**Гиперпаратироз:** клинические варианты, дифференциальная  
диагностика, лечение : учеб.-метод. пособие / М.Л. Лущик [и др.]. –  
Минск : БелМАПО, 2023. – 24 с.

ISBN 978-985-584-917-0

В учебно-методическом пособии описаны современные представления о  
клинических вариантах гиперпаратироза, диагностических и лечебных алгорит-  
мах.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваиваю-  
щих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям  
«Эндокринология», «Общая врачебная практика», «Терапия», «Акушерство и  
гинекология», «Неврология», повышения квалификации врачей-эндокриноло-  
гов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-акушеров-гинекологов,  
врачей-хирургов.

УДК 616.447-008.61-036.1-079.4-08(075.9)

ББК 54.15я78

ISBN 978-985-584-917-0

© Лущик М.Л. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПАРАТИРОЗА .....</b>	<b>6</b>
<b>ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ .....</b>	<b>6</b>
<b>ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ КАК КОМПОНЕНТ МЭН СИНДРОМОВ.....</b>	<b>8</b>
<b>КЛИНИКА .....</b>	<b>9</b>
<b>ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ КАК КОМПОНЕНТ СИНДРОМОВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ.....</b>	<b>11</b>
<b>ДИАГНОЗ .....</b>	<b>15</b>
<b>ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА .....</b>	<b>17</b>
<b>ЛЕЧЕНИЕ .....</b>	<b>19</b>
<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И COVID-19 .....</b>	<b>21</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>23</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПГП – первичный гиперпаратироз

ВГП – вторичный гиперпаратироз

ТГП – третичный гиперпаратироз

МЭН – множественные эндокринные неоплазии

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОИТР/ICU – отделение интенсивной терапии и реанимации/intensive care unit

ТАБ – тонкоигольно-аспирационная биопсия

ПТГ – паратиреоидный гормон

ТТГ – тиротропный гормон

ЩЖ – щитовидная железа

ЕМА – Европейское Медицинское Агентство

FDA – агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

*MEN1* – ген *MEN1* (при МЭН 1 типа)

*RET* – протоонкоген *RET* (при МЭН 2/2А и 3 типа/2В)

## ВВЕДЕНИЕ<sup>1</sup>

Первичный гиперпаратироз рассматривается в качестве основной причины гиперкальциемии. Злокачественные новообразования – вторая важная причина гиперкальциемии, особенно у госпитализированных больных.

Частота новых случаев первичного ГПТ в США – до 100,000 пациентов в год, распространенность – 0,2-1%. Распространенность первичного ГПТ выше у пациентов старше 65 лет. Наиболее высокая – среди постменопаузальных женщин (2,1-3,4%). Первичный ГПТ типично характеризуется гиперкальциемией и повышением уровня ПТГ в сыворотке крови.

Впервые фиброзно-кистозный остеит был описан доктором von Recklinghausen в 1891 г. и только в 1903 г. патологоанатомом Askanazy была проведена связь между опухолью паращитовидных желез и костными заболеваниями.

Несмотря на длительную историю гиперпаратироза представления о многообразии клинических вариантов данного заболевания постоянно расширяются, что отражается на диагностических и лечебных алгоритмах.

---

<sup>1</sup> При наличии вопросов у лечащего врача по ведению пациента – телеконсультирование с сотрудниками кафедры эндокринологии БелМАПО ([cit@belmapo.by](mailto:cit@belmapo.by)) или оформление консультации через Центр экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРПАРАТИРОЗА

Выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратироз, основываясь на этиологии и основных механизмах патогенеза. Наиболее частой причиной вторичного гиперпаратироза остается хроническая болезнь почек.

Выделяют спорадические и генетические формы первичного гиперпаратироза. В основе спорадических форм первичного гиперпаратироза в 80-85% – изолированные/единичные моноклональные аденомы паращитовидных желез.

Первичный гиперпаратироз может быть монопатологией, компонентом семейных синдромов множественных эндокринных неоплазий, наследственного синдрома сочетания гиперпаратироза и опухолей челюсти, семейной гипокальциурической гиперкальциемии, неонатальной тяжелой гиперкальциемии.

### ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ

Первичный гиперпаратироз – наиболее частая причина гиперкальциемии, встречается от 1:500 до 1:1000. Наблюдается у 0,2% женщин и у 0,1% мужчин старше 65 лет. С возрастом частота верифицированных случаев гиперпаратироза нарастает. Преобладают малосимптомные варианты данной патологии.

В 80-85% случаев первичный гиперпаратироз обусловлен единичной аденомой одной из 4-х паращитовидных желез. Такие аденомы – моноклональные. В 15% имеет место множественная гиперплазия. Карцинома паращитовидной железы регистрируется реже, чем в 1% случаев. Крайне редко имеет место эктопическая продукция ПТГ.

*Определение.* Первичный гиперпаратироз – это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате гиперпродукции паратиреоидного гормона и проявляющийся гиперкальциемией, гиперкальциурией, комплексными нарушениями кальциевого обмена и метаболизма костной ткани.

**Спорадические формы первичного гиперпаратироза.** Большинство случаев спорадического гиперпаратироза регистрируют у постменопаузальных женщин старше 55 лет. Облучение области шеи в анамнезе ассоциировано с развитием в последующем у части лиц первичного гиперпаратироза. Продолжительная терапия препаратами лития может приводить к развитию гиперпаратироза в 5% случаев.

При спорадических формах первичного гиперпаратироза выявлены мутации гена (11q13), кодирующего PRAD1/CCND1 белок и мутации гена ретинобластомы *Rb*(13q14), а также – неверифицированного гена, локализованного на 1p32-pter.

**Паратироидная карцинома.** Встречается в 0,5% всех случаев гиперпаратироза. Верифицируется гистоморфологически на основании изучения взаимоотношения с окружающими тканями, васкуляризации и характера инвазии, наличия метастазов, а также – на основании молекулярно-биологических исследований. Для карцином паращитовидных желез обнаружена аллельная потеря *p53*, но роль данного дефекта в канцерогенезе паратироидных карцином сомнительна. Более вероятен вклад аллельной потери или инактивации *RB* гена, что, как полагают, является информативным критерием и может использоваться для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного характера образований паращитовидных желез.

**Вторичный гиперпаратироз.** Наиболее частой причиной вторичного гиперпаратироза являются терминальные стадии почечной недостаточности. Гипокальциемия в результате низких концентраций 1,25-дигидроксивитамина D из-за снижения его ренального образования и гиперфосфатемии, стимулирует гиперпродукцию ПТГ и гиперплазию паращитовидных желез. Профилактика возможна путем добавок в рацион умеренных количеств Са и 1,25 дигидроксивитамина D, контроля гиперфосфатемии.

**Третичный гиперпаратироз.** Наблюдаемая при этом автономия гиперпродукции ПТГ и развитие гиперкальциемии формируются за счет гиперпластических изменений паращитовидных желез при длительном существовании вторичного гиперпаратироза. Несмотря на ожидания поликлонального характера гиперпластических процессов при третичном гиперпаратирозе, в результате обследования более чем 60% больных, находящихся на гемодиализе с рефрактерным гиперпаратирозом, были выявлены единичные моноклональные аденомы паращитовидных желез. Полагают, что усиленный цикл паратироидных клеток при вторичном гиперпаратирозе формирует их повышенную чувствительность к митогенным влияниям, не отличающимся от других механизмов соматических мутаций. Изменения могут затрагивать иные локусы, чем при МЭН синдромах и PRAD1, локализованных на хромосоме 11q13.

## ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ КАК КОМПОНЕНТ МЭН СИНДРОМОВ

Несмотря на то, что большинство наблюдений первичного гиперпаратироза являются спорадическими вариантами, до 10% составляют генетические синдромы, при которых в процесс вовлекаются все паращитовидные железы, что учитывают в последующем при планировании хирургического вмешательства.

**МЭН 1 типа и первичный гиперпаратироз.** Первичный гиперпаратироз имеет место у большинства больных с МЭН 1 типа – 95%. Клинико-лабораторные проявления по сравнению со спорадическими вариантами менее яркие и тяжелые и наблюдаются в молодом возрасте. Ассоциированные опухоли включают в себя панкреатическую (30-80%) и гипофизарную локализации (15-50%). Идентифицирован и клонирован ген, ответственный за развитие МЭН 1 типа – *MEN 1*, локализованный на 11 хромосоме (11q13). Полагают, что *MEN 1* контролирует процессы супрессии опухолевых процессов. Для данного синдрома характерен аутосомно-доминантный тип наследования синдрома.

**МЭН 2 типа (2a) и первичный гиперпаратироз.** Первичный гиперпаратироз встречается при этом синдроме реже, чем при МЭН 1 типа и протекает намного мягче. Основной компонент синдрома – медуллярная карцинома. Феохромоцитома имеет место у половины больных. Клинические проявления первичного гиперпаратироза – у 10%. Мутации *Ret* прото-онкогена (10q11.2) – являются молекулярной основой МЭН 2 типа. Аутосомно-доминантный тип наследования МЭН 2/2 а типа.

**Доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ДСГГ).** Является аутосомно-доминантной патологией, проявляющейся умеренной гиперкальциемией и гипокальциурией. В основе лежит мутация кальций-сенсорного рецептора (CaSR) на паратироидных клетках, что приводит к возрастанию параметров кальциемии, необходимых для супрессии продукции ПТГ. На основании молекулярно-биологических исследований верифицированы гены, дефекты которых обуславливают развитие различных подтипов ДСГГ:

- 1) ген белка *CaSR* (ДСГГ-1), локализован на 3q21.1;
- 2) ген, определяющий развитие ДСГГ-2, локализованный на 19p13 (его генный белок неизвестен);
- 3) ген, определяющий развитие ДСГГ-3, локализованный на 19q13 (генный белок неизвестен).



**Семейная неонатальная гиперкальциемия.** Является аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловлено мутациями гена белка *CaSR* (3q21.1). Несмотря на доброкачественное течение этой патологии в большинстве случаев, у некоторых новорожденных наблюдаются угрожающие жизни подъемы гиперкальциемии.

**Наследственный синдром сочетания гиперпаратироза и опухолей челюсти.** Первичный гиперпаратироз при данной патологии, в отличие от других генетических синдромов, обусловлен, как правило, единичной аденомой паращитовидной железы. Клинико-лабораторные проявления гиперпаратироза дебютируют рано, тяжелая гиперкальциурия регистрируется уже в подростковом возрасте. Имеет место аутосомно-доминантный тип наследования. Верифицирован ген, ответственный за развитие данного синдрома – парафибромин (*Parafibromin*), локализованный на хромосоме 1q25.

**Гиперпаратироз при эктопической продукции ПТГ.** Гиперпаратироз, обусловленный эктопической продукцией ПТГ непаратироидными опухолями, является крайне редкой патологией. Описан клинический случай aberrантной экспрессии РТГ овариальным раком.

**Нормокальциемический, витамин D-достаточный гиперпаратироз.** Имеет место высокая распространенность и низкая заболеваемость в общей популяции. Частота в 1995 – 2% у лиц в возрасте 25-64 года; в 2008 – 11% среди лиц 38-79 лет.

**Спорадическая полигландулярная болезнь паращитовидных желез** регистрируется у 8-33% пациентов с первичным гиперпаратирозом.

## КЛИНИКА

В последнее десятилетие пересмотрены многие традиционные воззрения на клинику гиперпаратироза, на то, какие клинические проявления типичны, а какие обусловлены иными причинами. Так было выяснено, что пептические язвы не являются характерной чертой гиперпаратироза и связаны с синдромом Золлингера-Эллисона (Zollinger-Ellison) при гастриномах как компоненте МЭН 1 типа. Не подтверждена связь артериальной гипертензии с гиперпаратирозом, спорными среди клиницистов остаются мнения в отношении общей слабости, депрессий. Не считают типичными признаками гиперпаратироза умеренное поташнивание, полиурию и полидипсию, никтурию.

**Ранние клинические признаки.** Малосимптомные формы первичного гиперпаратироза, проявляющиеся только гиперкальциемией – достаточно частое явление. Проведение массового скрининга параметров кальциемии, включая у лиц с почечными коликами, отхождением песка, мелких камней

позволяет верифицировать новые случаи первичного гиперпаратироза. Тем не менее, большинство исследователей в последнее десятилетие не рассматривают мочекаменную болезнь в качестве типичного и обязательного проявления гиперпаратироза, а указывают на ее более сложный генез, включая особенности продукции органических кислот.

***Развернутая клиническая картина.*** Характерными клиническими проявлениями гиперпаратироза являются нарушения минеральной плотности костной ткани.

***Жалобы:*** на боли в костях, тяжесть в поясничной области, периодически – почечные колики, мышечную слабость в ногах при приседании и вставании с корточек. Ознобы и периодические повышения температуры беспокоят в случае развития инфекции мочевыводящих путей на фоне мочекаменной болезни; интенсивные боли – при патологических переломах, приступах псевдоподагры, уратной подагры.

***Клинический осмотр.*** При клиническом осмотре иногда выявляют напряжение и чувствительность в дистальных тибиальных областях, мышечную слабость в проксимальных отделах нижних конечностей. В ряде случаев отмечают булавовидную деформацию дистальных фаланг, покраснение кожных покровов и отек околосуставных тканей 1-ого, иногда III и IV пальцев стопы, реже – коленных суставов; очень редко – хондрокальцинозные образования на ушных раковинах.

***Гиперпаратироидные изменения костной ткани.*** Усиленный метаболизм костной ткани – типичное проявление гиперпаратироза. В ряде случаев достаточно долго сохраняется равновесие между процессами образования костной ткани и ее резорбцией, единственным проявлением заболевания является гиперкальциемия. В тяжелых случаях формируется фиброзный остеит, проявляющийся болью в костях. В дальнейшем прогрессирование нарушений процессов ремоделирования костной ткани приводит к патологическим переломам.

***Гиперпаратироидный нефролитиаз.*** До 15% больных к моменту клинической презентации гиперпаратироза имеют мочекаменную болезнь. Несмотря на то, что наличие данного проявления гиперпаратироза исторически рассматривают как показание для хирургического вмешательства на паращитовидных железах, мнения о механизмах развития нефрокальциноза пересматриваются. Помимо усиленного обмена кальция и его экскреции для камнеобразования необходимо снижение содержания органических кислот. Нефрокальциноз более типичен для тяжелых форм первичного гиперпаратироза, в

нетяжелых случаях встречается редко. Не подтверждено мнение, что более высокие индивидуальные уровни D3 сопряжены с более высокой вероятностью камнеобразования.

Длительно существующий гиперпаратироз действительно сопровождается формированием нарушений концентрационной функции почек, умеренными электролитными изменениями. Выраженный нефрокальциноз приводит к почечной недостаточности.

*Неспецифические проявления первичного гиперпаратироза:*

*ЦНС.* Если в отношении связи общей слабости и депрессий с гиперпаратирозом мнения неоднозначны, то летаргия, ступор и даже коматозное состояние рассматривают как типичные проявления выраженной гиперкальциемии. Мышечную слабость, верифицированную электромиографически, связывают с неврологическими проявлениями хронической гиперкальциемии, хотя данный симптом в последние десятилетия встречается существенно реже, чем в прошлом.

*Хондрокальциноз.* Встречается у 5% больных с первичным гиперпаратирозом, при этом у некоторых он сочетается с приступами псевдоподагры. Кальцификация суставных хрящей видна рентгенологически, наиболее часто отмечается вовлечение в процесс коленных суставов. В прошлом более часто регистрировался хондрокальциноз ушных раковин. Значительно реже встречается псевдоподагра с ромбовидными кристаллами фосфата кальция в суставной жидкости. У небольшого процента больных также наблюдаются приступы острой уратной подагры. Описаны случаи продолжения подагрических и псевдоподагрических приступов даже после паратироидэктомии.

## **ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРОЗ КАК КОМПОНЕНТ СИНДРОМОВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ**

Гиперпаратироз регистрируется в 85-95% случаев множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа, реже при – МЭН 2 типа (МЭН 2а), еще более редко – при МЭН 3 типа (ранее МЭН 2в).

МЭН 1 типа – редкое аутосомно-доминантное моногенное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс паращитовидных желез, аденогипофиза, клеток поджелудочной железы, реже – надпочечников, щитовидной железы. Могут наблюдаться карциноидные опухоли, липомы.

Гиперпаратироз является одним из ранних проявлений МЭН 1 типа, регистрируется у большинства пациентов (85-95%), типичный возраст начала – 20-25 лет.

Ген, ответственный за развитие МЭН-1 (*MEN-1*), локализован на хромосоме 11q13. Состоит из 10 экзонов (более 9 Кб геномной ДНК), его генный продукт – нуклеарный протеин менин/*menin*, содержащий 610 аминокислот. Протеин менин/*menin* локализуется в ядре, вовлечен в сложные механизмы регуляции процессов транскрипции, включая репликацию ДНК и контроль клеточного цикла. Описано большое число герминативных и соматических мутаций *MEN-1* гена.

Клинические критерии МЭН 1 типа – старт в молодом возрасте с наличия начальных признаков гиперпаратироза; вовлечение в неопластический процесс двух и более эндокринных органов (клинические проявления синдрома МЭН-1 появляются в возрасте 20-30 лет).

По структуре и ультраструктуре эндокринные опухоли у лиц с МЭН-1 в целом не отличаются от своих спорадических аналогов, хотя в большинстве случаев характеризуются следующими особенностями: мультифокальностью, билатеральностью при парных органах, наличием предшествующей стадии в виде гиперплазии эндокринных клеток.

Для наследуемых форм МЭН-1 характерен более ранний возраст дебюта эндокринных опухолей, чем для спорадических вариантов. Гастроиннома и инсулинома, но не пролактинома, стартуют на десятилетие раньше в случае наследуемого МЭН-1. Следующая особенность – множественный дебют первой опухоли в нескольких множественных органах, затем – в единичном органе множественные очаги.

Отличительная характеристика МЭН 1 типа – склонность к рецидивам после хирургического удаления (послеоперационные рецидивы гиперпаратироза в 50% случаев через 8-10 лет). Доказано, что липома при МЭН 1 типа, действительно является результатом экспрессией гена *MEN-1*, а также – ангиофиброма и коллагинома.

Основные злокачественные образования при МЭН-1 – гастриномы, другие опухоли из клеток поджелудочной железы, карциноиды (тимический, бронхогенный, гастроинтестинальный).

Злокачественные образования, ассоциированные с МЭН-1, в первую очередь – гастринома и тимический карциноид – основная причина смерти пациентов при этом варианте МЭН-1 синдрома.

Имеет место более мягкое течение гиперпаратироза при МЭН-1 по сравнению с первичным гиперпаратирозом как монозаболеванием, особенно в случае сочетания с опухолями поджелудочной железы, которые сопровождаются возрастанием продукции кальцитонина, оказывающего гипокальциемическое действие.

Почки вовлекаются в патологический процесс, однако, как правило, не наблюдается их тяжелого поражения (крупных коралловидных камней) с нарушением азотовыделительной функции.

Тяжесть МЭН-1 определяет фенотип заболевания, клинико-гормональная активность нейроэндокринных заболеваний – компонентов синдрома, метастатический потенциал опухолей.

Худший прогноз – у пациентов с дуоденогастральными нейроэндокринными опухолями, множественными злокачественными опухолями из В и не В-клеток поджелудочной железы (инсулинома, гастринома, глюкагонома и др.), а также – карциноидными опухолями (тимический, гастроинтестинальный, бронхогенный карциноид).

*Клинические варианты МЭН 1.* Выделяют классическую форму МЭН 1 типа (ранний старт заболевания – в возрасте 20-25 лет) и неклассическую (поздний старт – после 40 лет, смазанный фенотип МЭН 1 с длительной клиникой моноэндокринного неопластического заболевания – первичного гиперпаратироза с вовлечением в процесс всех паращитовидных желез).

*Гиперпаратироз как компонент МЭН 2А/2 типа.* Синдром множественной эндокринной неоплазии 2А типа (МЭН 2А) – моногенное заболевание, в основе лежит мутация *RET* онкогена и неоплазия специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, а также – иных типов клеток (адипоцитов, клеток тимуса и др.), с вовлечением в неопластический процесс нескольких эндокринных желез, в первую очередь, паращитовидных желез (гиперпаратироз), С-клеток щитовидной железы (медуллярная карцинома), клеток хромаффинной ткани (единичные и множественные феохромоцитомы).

*RET (Rearranged during Transfection)* – ген, определяющий восприимчивость к развитию МЭН-2. Локализован на хромосоме 10q11.2, имеет 21 экзон. RET протоонкоген кодирует рецепторную тирозинкиназу, экспрессируемую в нервах, нейроэндокринных органах и нейроэндокринных опухолях. Герминативные мутации RET протоонкогена являются основным этиологическим фактором развития МЭН-2 синдромов, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Герминативные RET-мутации ассоциированы со всеми подтипами МЭН-2. Были верифицированы мутации как экстраклеточного, так и цитоплазматического доменов. Идентифицированы мутации в экзоне 13 (E768D), 14 (V804M, V804L) при семейной медуллярной карциноме, а также – у членов семьи с унилатеральной феохромоцитомой и семейной медуллярной карциномой. Верифицированы герминативные мутации, затрагивающие RET экзоны 10,11,13,14,15 и 16, ассоциированные с развитием синдромов МЭН 2 типа. Клинически значимыми кодонами являются: 609, 611, 618, 620 (экзон10),

883 и 891 (экзон15) и 918.

*Клинические критерии МЭН2/2А.* Старт МЭН 2А/2 в детском и молодом возрасте; наличие вовлечения в неопластический процесс клеток паращитовидной и С-клеток щитовидной желез, клеток хромоаффинной ткани; наиболее частые компоненты МЭН 2А типа – гиперпаратироз, медуллярная карцинома, феохромоцитомы.

Гиперпаратироз наблюдается, по данным разных центров, в 30% до 60% случаев МЭН 2 типа. Медуллярная карцинома щитовидной железы и первичный гиперпаратироз – одни из первых проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А/МЭН 2 типа. Гиперпаратироз более мягкий, чем в случае МЭН 1 типа, что отражается на частоте верифицированных случаев при МЭН 2 типа/2а.

Длительность латентного доклинического периода, характеризующегося С-клеточной гиперплазией (мультифокальной с микроочагами медуллярного рака) определяется типом герминативных *RET*-мутаций. Доклинический период медуллярной карциномы при МЭН 2А в среднем варьирует у разных лиц от 3-5 до 10 лет. Описан и поздний дебют – в 70 лет. Феохромоцитомы чаще стартует последней. К частым сочетаниям МЭН 2А с другими заболеваниями относят вариант сочетания МЭН 2А и болезни Гиршпрунга, МЭН 2А и подошвенного амилоидного гиперкератоза.

*Клинические варианты МЭН 2А/2.* Выделяют варианты МЭН 2А типа со стартом медуллярной карциномы и первичного гиперпаратироза в раннем детском возрасте и варианты более позднего старта медуллярной карциномы и феохромоцитомы – во взрослом возрасте, варианты отсутствия первичного гиперпаратироза. К классическим вариантам МЭН 2А/2 относят клинические проявления данного типа МЭН и наличие кожных изменений по типу подошвенного амилоидного гиперкератоза, а также сочетание МЭН 2А/ МЭН 2 и болезни Гиршпрунга.

Тяжесть МЭН 2А/МЭН 2 типа определяет фенотип заболевания, возраст старта медуллярной карциномы и наличие метастазов, наличие феохромоцитомы и ее осложнений. Десятилетняя выживаемость среди лиц с медуллярной карциномой при МЭН 2А/2 составляет 47-60%.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 3/2в типа – моногенное заболевание с вовлечением в неопластический процесс нескольких эндокринных желез, в первую очередь, С-клеток щитовидной железы (медуллярная карцинома), обусловленных неоплазией специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, а также иных типов клеток – нейронов, адипоцитов, адренокортикальных, тироидных фолликулярных клеток и клеток тимуса.

*Клинические критерии МЭН 3/2в:* старт МЭН 2В/МЭН 3 типа в детском возрасте; первым проявлением МЭН 2В/МЭН 3, как правило, является марфаноподобный фенотип пациента, появление невром слизистых ротовой полости, языка, конъюнктивы; наличие вовлечения в множественный неопластический процесс одного или нескольких эндокринных органов. Наиболее частые компоненты МЭН 3/2В – медуллярная карцинома, феохромоцитомы. Имеет место сочетание с нейрофиброматозом, липоматозом, развитие мегаколона. Сочетание с первичным гиперпаратирозом признается не всеми центрами. Полагают, что истинная частота – менее 20%.

При МЭН 2В/МЭН 3 – наихудший прогноз в группе МЭН-синдромов, что связано с ранним дебютом медуллярной карциномы щитовидной железы (до 3-5 летнего возраста).

Наличие двух таких тяжелых заболеваний как медуллярная карцинома ЩЖ и феохромоцитомы определяет серьезность прогноза синдрома МЭН 2В/3.

Прогноз ухудшается при сочетании медуллярной карциномы и феохромоцитомы, особенно при кризовом течении последней, когда возрастает риск сосудистых катастроф, развития терминальных нарушений сердечного ритма, острой сердечной недостаточности.

*Клинические варианты МЭН 3/2в.* Выделяют классический вариант МЭН 3/2В – старт в детском возрасте у пациента с марфаноподобным фенотипом, единичными невромами слизистых. Субклиническая медуллярная карцинома с умеренной гиперкальцитонинемией.

## ДИАГНОЗ

*Основные диагностические критерии первичного гиперпаратироза:* гиперкальциемия (верифицированная неоднократно определениями общего и ионизированного кальция) и повышение уровня РТГ (использование диагностических наборов последнего поколения, не дающих перекрестного реагирования с паратгормон-подобными пептидами).

*Рекомендуемый минимальный объем обследования больного:* неоднократные определения величины общего и ионизированного кальция крови, ПТГ крови диагностическими наборами последнего поколения, сканирование паращитовидных желез (Sestamibi, меченным технецием 99m).

*Дополнительные методы исследования:* УЗИ почек; Rn-граммы кистей рук, черепа; денситометрия, определение 24-часовой экскреции кальция (проводится однократно).

*Лабораторные исследования.* Уровень ПТГ крови определяют до начала применения бифосфонатов. Современные диагностические наборы последнего поколения для определения ПТГ не дают перекрестной реакции с ПТГ-подобным пептидом. У очень небольшого числа больных с первичным гиперпаратирозом возможны неадекватно нормальные уровни ПТГ крови.

*Общий и ионизированный кальций сыворотки крови.* При гипоальбуминемии добавляют 8 мг/л к общему кальцию крови на каждые 1,0 г/л, на которые концентрация альбумина сыворотки крови ниже, чем 4,0 г/л. Величина ионизированного кальция не зависит от содержания сывороточного альбумина в крови.

Качественно выполненные измерения величины ионизированного кальция и ПТГ крови достаточны для лабораторной верификации гиперпаратироза и исключения неопластического генеза гиперкальциемии. Нет необходимости в определении дополнительных лабораторных критериев, отражающих избыток биологического действия ПТГ в организме (низкие базальные уровни фосфора и бикарбоната сыворотки крови, повышение уровня хлоридов, гиперхлоремический ацидоз).

*Визуализация аденом паращитовидных желез.* Ни один из применяемых методов – ангиография, сонография, радий-таллий-технеций-визуализация не может сравниться по диагностической результативности с интраоперационной ревизией наиболее вероятностных локализаций паращитовидных желез и последующей интраоперационной биопсией и микроскопией (в том числе – электронной).

*Сканирование паращитовидных желез.* Из-за достаточной информативности и стабильности результатов в диагностических целях широко применяют сканирование с радиофармпрепаратом – Sestamibi, меченным технецием  $^{99m}$ . Sestamibi – быстро захватывается паращитовидными и щитовидной железами, быстро выводится ПЖ и задерживается в аномальных паращитовидных железах до 2-х часов, поэтому тест состоит из 2-х фаз – сканирование сразу после введения препарата и через 2 часа. Возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Метод селективной венозной катетеризации и заборов крови для определения уровня продукции ПТГ играет вспомогательную роль в диагностике нетипичного расположения гиперплазированных паращитовидных желез/аденом. Для исключения интратимических локализаций выполняют также КТ переднего средостения, ангиографию.

*ЭКГ.* Верификация укорочения QT интервала на фоне гиперкальциемии имеет вспомогательное значение.



*Молекулярно-биологические исследования.* Для верификации МЭН 1 и 2 типа, других генетических синдромов, уточнения злокачественного характера образования (паратироидной карциномы) в специализированных центрах используют молекулярно-биологические технологии. Не менее важно знание семейного анамнеза клинических проявлений гиперпаратироза, опухолей челюстей, наличия множественных неоплазий, что помогает в планировании оптимального объема диагностических исследований и верификации генеза гиперпаратироза.

*Визуализация кальцифицированных камней в мочевыводящих путях.* Выполняют УЗИ, экскреторную урографию с контрастированием, КТ. При необходимости проводят интраоперационную эксресс-биопсию парашитовидных желез.

Для нормокальциемического, витамин D-достаточного гиперпаратироза характерна нормокальциемия (2,15-2,49 ммоль/л), достаточный уровень витамина D (S-25ОНD > 50 нмоль/л) и уровень PTH > 60 нг/л.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

**Доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.** При многократном определении уровня гиперкальциемии – возможны разные величины гиперкальциемии, но в среднем – уровень ее умеренно повышен.

Концентрация PTH в сыворотке крови обычно – в норме, но возможно умеренное повышение (наблюдается в 5-10% случаев данного синдрома).

Верификации диагноза помогает определение соотношения клиренса кальция и клиренса креатинина [(24-часовой кальций мочи X величину креатининемии)/(24-часовой креатинин мочи X величину кальциемии)] с сокращением до 0,01, хотя перекрывающиеся значения бывают и при первичном гиперпаратирозе, и при семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

При дифференциальной диагностике учитывают, что наличие в анамнезе нормокальциемии исключает возможность семейной гипокальциурической гиперкальциемии, при которой гиперкальциемия отмечается уже с момента рождения.

У подавляющего числа членов семей с семейной гипокальциурической гиперкальциемии диагностируют снижение пика подъема ГР в ходе стимуляционного ГРРГ-аргинин (GHRH-Arginin) теста. Остается спорным, то ли имеет место снижение соматотропной функции гипофиза при данной патологии, то ли гиперкальциемия нарушает секрецию ГР. Обычно парашитовидные

железы умеренно резистентны к ингибиторному эффекту ионов  $\text{Ca}^{+}$  у больных семейной гипокальциурической гиперкальциемией.

**Нормокальциемический гиперпаратироз.** Наличие нефролитиаза на фоне нормокальциемии, нормального содержания D3 в организме и аденоматоза паращитовидных желез.

**Гиперкальциемия и супрессия уровня ПТГ.** Характерна для неопластического генеза гиперкальциемии.

**Гиперкальциемия (умеренная) и нормальные либо слегка повышенные уровни ПТГ:** плюс молодой возраст пациента делают наиболее вероятным диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Верификации диагноза помогает определение соотношения клиренса кальция с мочой и клиренса креатинина, знание семейного анамнеза.

**Нормокальциемия и умеренное повышение ПТГ/Вторичный гиперпаратироз.** В случае выявления повышенного уровня ПТГ крови при нормокальциемии – наиболее вероятен диагноз легкого вторичного гиперпаратироза за счет дефицита витамина D или недостатка кальция в рационе питания либо на фоне явлений мальабсорбции. При коррекции дефицита Ca и D3 уровень ПТГ нормализуется.

**Третичный гиперпаратироз.** Автономия гиперпродукции ПТГ и развитие гиперкальциемии формируется при длительном существовании вторичного гиперпаратироза.

**Гиперкальциемия в детском возрасте.** Проводят дифференциальную диагностику первичного гиперпаратироза со следующими синдромами:

**Синдром Уильямса (Williams)** – аутосомно-доминантное заболевание с надклапанным аортальным стенозом, эльфовидным лицом, задержкой психомоторного развития и выраженной гиперкальциемией. Причина изменений кальциевого метаболизма не уточнена, но часто регистрируют нарушения метаболизма 1,25-дигидроксиолекальциферола (D3), снижение продукции кальцитонина. Микроделеция локуса эластина на хромосоме 7q11.23 выявляется у 90% больных с классическим фенотипом синдрома Уильямса. Эта микроделеция затрагивает и другой ген – *LIM-kinase* ген, который экспрессируется в ЦНС. Ген *Кальцитонин-рецептора* также локализован на хромосоме 7q11.23 и близко к участку, делеция которого имеет место при синдроме Уильямса. Является ли та или другая особенность причиной нарушений кальциевого метаболизма – продолжают уточнять. Предполагают наличие других, еще не верифицированных генов, мутации которых приводят к кардиоваскулярным и неврологическим проявлениям синдрома.

**Болезнь Джонсена (Jansen's)** – аутосомно-доминантное заболевание с метафизальной хондродисплазией, проявляющееся выраженной гиперкальциемией и гипофосфатемией на фоне нормальных или низких/неопределяемых значений ПТГ крови. Выявление гиперкальциемии у больного с дизрафическим статусом позволяет заподозрить болезнь Джонсена. В специализированных центрах верифицируют генный дефект – мутации гена рецептора паратиреоидного гормона – PTHR. Существует три вида мутаций PTHR: His223Arg, Thr410Pro и Ile458Arg.

## ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с тяжелой гиперкальциемией нуждаются в проведении корригирующегося лечения в условиях стационара.

Комплексная терапия включает в себя регидратацию и коррекцию гиперкальциемии.

**Регидратация.** Анорексия, тошнота, дефекты концентрационной функции почек в сочетании с нарушением ментального здоровья на фоне гиперпаратироза – приводят к дегидратации больного. Поэтому регидратация больного стоит на первом месте в лечебном протоколе. Диуретическая терапия с использованием фуросемида 20 мг внутривенно для ускорения снижения концентрации кальция крови не назначается, пока не достигнуто эуволемическое состояние больного.

**Коррекция гиперкальциемии.** Аппаратный гемодиализ, сорбционные технологии, форсированный диурез. Использование кальцитонина 4-8 МЕ/л внутримышечно или подкожно каждые 6-8 часов допускается, однако эффективность данного метода подвергается сомнению – гипокальциемизирующее действие кальцитонина лимитировано 24-48 часами в связи с быстрым развитием к нему резистентности.

В схему лечения входит внутривенное введение бисфосфонатов. Оптимален – памидронат 60-90 мг внутривенно, известный с 60-х годов прошлого века. Действие памидроната начинается не ранее, чем через 24-48 часов и продолжается до 7 суток. Используют парентеральные препараты ибандроновой кислоты, имеющие более длительный период действия до 3-х месяцев. Продолжительность лечения варьирует от недель до месяцев.

**Гемодиализ:** используется для коррекции тяжелой гиперкальциемии, особенно у больных с нарушениями почечных функций.

**Глюкокортикоиды не применяются** для лечения гиперкальциемии, обусловленной первичным гиперпаратирозом, хотя и входят в схемы лечения гиперкальциемии при лимфомах или грануломатозе.

**Коррекция основной причины гиперкальциемии** важная составляющая успеха терапии. На настоящий момент не существует оптимальных медикаментозных средств для лечения первичного гиперпаратироза.

Кальциймиметики, связывающиеся с рецепторами кальция в организме, используют в комплексной терапии.

Эффективность новых поколений бифосфонатов не достаточно изучена при первичном гиперпаратирозе, старые поколения бифосфонатов – малоэффективны.

**Хирургический метод** – наиболее эффективный в лечении первичного гиперпаратироза. Возможность его использования должна рассматриваться в каждом клиническом случае. Остаются спорными рекомендации по хирургическому лечению асимптоматического гиперпаратироза. Согласно опубликованным результатам консенсуса (Mayo Clinic), использование данного метода должно рассматриваться при следующих ситуациях: 1) сывороточный кальций выше на 10 мг/л верхней границы нормы; 2) наличие хотя бы одного из возможных осложнений гиперпаратироза – нефролитиаза или характерных костных изменений; 3) наличие в анамнезе у больного с первичным гиперпаратирозом эпизода повышения кальциемии до угрожающих жизни концентраций; 4) гиперкальциурия более 400 мг/24 часа; 5) снижение минеральной плотности костной массы, особенно дистальных радиусов radius (T score меньше, чем -2); 6) возраст моложе 50 лет. Также принимают во внимание пожелание самого больного в отношении операции.

**Особенности ведения больных с асимптоматическим первичным гиперпаратирозом.** Если больному с асимптоматическим первичным гиперпаратирозом не проводится хирургическое лечение, то мониторируют клинико-лабораторные проявления заболевания. Ежегодно выполняют денситометрическое исследование, раз в 1-3 месяца исследуют уровень кальциемии (общий, ионизированный кальций).

Выполняют УЗИ почек для верификации нефролитиаза. Женщинам постменопаузального возраста подбирают заместительную гормональную терапию. Всем пациентам рекомендуют небольшие профилактические дозы препаратов кальция и витамина D, так как гипокальциемия подстегивает продукцию паратгормона. Не рекомендуют применять препараты, которые могут усугублять гиперкальциурию (тиазидные диуретики, препараты лития). У 25% наблюдаемых в дальнейшем развиваются показания для хирургического лечения.

**Абляция паращитовидных желез инъекциями этанола.** Метод чрезкожных инъекций этанола в паращитовидные железы может использоваться для лечения больных с верифицированными аденомами/аденомой небольших размеров. Аденома должна визуализироваться сонографически и после ТАБ с цитологической верификацией наличия ткани паращитовидной железы возможно выполнение данного метода лечения. В первую очередь его используют у больных с рецидивом гиперпаратироза после субтотальной паратиреоидэктомии по поводу злокачественного образования паращитовидной железы и развившейся гиперплазии оставшейся паращитовидной железы.

**Термальная абляция паращитовидных желез.** Высокочастотная и лазерная термальные абляции применяют в качестве малоинвазивной паратиреоидной хирургии при солитарных аденомах паращитовидных желез.

**Доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.** Хирургическое лечение не проводится, данный генетический синдром является доброкачественным и не нуждается в активной коррекции. Медикаментозные средства – не применяют.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ И COVID-19**

На настоящий момент отсутствуют данные, подтверждающие более тяжелое течение COVID-19 на фоне компенсированного проводимым лечением первичного латентного гиперпаратироза. Пациенты должны продолжать назначенное ранее лечение, соблюдать питьевой режим до 1,5-2,0 литров воды в сутки и двигательный режим.

В условиях самоизоляции или иммобилизации при развитии COVID-19 инфекции у лиц с ранее латентным течением первичного гиперпаратироза возможно нарастание уровня кальциемии вплоть до гиперкальциемического криза с появлением соответствующей симптоматики (полидипсии, полиурии, тошноты и рвоты, мышечной слабости, заторможенности, абдоминальных болей, нарушения мочеиспускания вплоть до анурии, нарушений сердечного ритма).

Гиперкальциемический криз при декомпенсации первичного латентного гиперпаратироза с отсутствием или наличием данных о ранее выполненной визуализации аденомы/полигландулярной болезни паращитовидных желез является основанием для проведения коррекции параметров кальциемии в условиях ОИТР, включая внутривенное введение бисфосфонатов, применение сорбционных технологий.

Сроки выполнения интраоперационной ревизии паращитовидных желез и хирургического лечения (паратиройдэктомия) эндокринным хирургом переносятся на период завершения пандемии.

Серьезные риски в условиях иммобилизации в ОИТР – у пациентов с первичным субклиническим и клиническим вариантами гиперпаратироза определяют более активную тактику мониторингования и коррекции кальциемии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лущик, М.Л. Образования щитовидной и паращитовидной желез как компоненты синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа / М.Л. Лущик [и др.] // *ARS Medica*. – 2012. – Vol. 70, № 15. – С. 13–29.
2. Данилова, Л.И. Синдромы множественной эндокринной неоплазии / Л.И. Данилова // *Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания* / Л.И. Данилова. – Минск ; Нагасаки, 2005. – Гл. 23. – С. 323–356.
3. Данилова, Л.И. Гиперпаратироз / Л.И. Данилова // *Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания* / Л.И. Данилова. – Минск ; Нагасаки, 2005. – Гл. 24. – С. 357–368.
4. Applewhite, M.K. Mild Primary Hyperparathyroidism / M.K. Applewhite, D.F. Schneider // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 919–929.
5. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop / J.P. Bilezikian [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3561–3569.
6. Buck, M.L. Prevention and Management of Vitamin D Deficiency in Children: Part II. Vitamin D Supplementation / M.L. Buck // *Pediatr Pharm*. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 1–4.
7. Clinical expression of calcium sensing receptor polymorphism (A986S) in normocalcemic and asymptomatic hyperparathyroidism / G. Díaz-Soto [et al.] // *Horm Metab Res*. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 163–168.
8. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? / J. Gómez-Ramírez [et al.] // *Am J Surg*. – 2020. – Vol. 219, № 1. – P. 150–153.
9. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Commentary on the Revised Guidelines / A.A. Khan [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 494–498.
10. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery / A. Khan [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 172, № 5. – P. 527–535.
11. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A.A. Khan [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 1–19.
12. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus / A.A. Khan [et al.] // *Eur J Endocrinology*. – 2019. – Vol. 180, № 3. – P. 1–23.

13. Classic primary hyperparathyroidism versus normocalcemic and normohormonal variants: do they really differ? / A. Kiriakopoulos [et al.] // *World J Surg.* – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 992–997.

14. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism – high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden / G. Kontogeorgos [et al.] // *Clinical Endocrinology.* – 2015. – Vol. 83, № 2. – P. 277–284.

15. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone / G. Maruani [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 10. – P. 4641–4648.

16. Normocalcemic hyperparathyroidism: a collaborative endocrine surgery quality improvement program analysis / T.K. Pandian [et al.] // *Surgery.* – 2020. – Vol. 167, № 1. – P. 168–172.

17. Perrier, N.D. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? / N.D. Perrier // *Surgery.* – 2005. – Vol. 137. – P. 127–131.

18. Vitamin D Supplementation Guidelines Practice Guideline / P. Pludowski [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2018. – Vol. 175. – P. 125–135.

19. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial / L. Rolighed [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 3. – P. 1072–1080.

20. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History / M. Schini [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105, № 4. – P. 1171–1186.

21. 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 / V.N. Shah [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2014. – Vol. 80, № 6. – P. 797–803.

22. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism / E.M. Stein [et al.] // *Bone.* – 2011. – Vol. 48, № 3. – P. 557–561.



Учебное издание

**Лущик Максим Леонидович**  
**Бурко Ирина Ивановна**  
**Валуевич Виктор Владимирович**  
**Короленко Галина Георгиевна**  
**Романовский Алексей Антонович**  
**Радюк Дмитрий Владимирович**  
**Данилова Лариса Ивановна**

**ГИПЕРПАРАТИРОЗ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.06.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,5. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 50. Заказ 169.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

