

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

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

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)

ВВЕДЕНИЕ¹

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.

¹ При наличии вопросов у лечащего врача по ведению пациента – телеконсультирование с сотрудниками кафедры эндокринологии БелМАПО (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 – неverified 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 (2а) 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 булабовидную дефигурацию 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, феохромоцитома. 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 феохромоцитома 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 интрамитических 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 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. Pludovski [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.

