Приложение к Приказу

 Министерства здравоохранения

 Приднестровской Молдавской Республики

 от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2023 года №\_\_\_\_\_

Клинические рекомендации

**«Первичный гиперпаратиреоз»**

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10):** E21.0/ E21.3/ E21.4/ E21.5/ D44.8/ D35.1/C75.0

**Возрастная категория:** Взрослые и дети

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2023 год (пересмотр каждые 5 лет)

Оглавление

[Список сокращений 2](#_Toc139443678)

[Термины и определения 3](#_Toc139443679)

[1. Краткая информация 4](#_Toc139443680)

[**1.1 Определение** 4](#_Toc139443681)

[**1.2 Этиология и патогенез** 4](#_Toc139443682)

[**1.3 Эпидемиология** 4](#_Toc139443683)

[**1.4 Кодирование по МКБ-10** 4](#_Toc139443684)

[**1.5 Классификация** 5](#_Toc139443685)

[**1.6 Клиническая картина** 6](#_Toc139443686)

[2. Диагностика 6](#_Toc139443687)

[**2.1 Жалобы и анамнез** 6](#_Toc139443688)

[**2.2 Физикальное обследование** 7](#_Toc139443689)

[**2.3 Лабораторная диагностика** 7](#_Toc139443690)

[**2.4 Инструментальная диагностика** 14](#_Toc139443691)

[**2.5 Иная диагностика** 18](#_Toc139443692)

[3. Лечение 24](#_Toc139443693)

[**3.1 Консервативное лечение** 24](#_Toc139443694)

[**3.2 Хирургическое лечение** 27](#_Toc139443695)

[**3.3 Иное лечение** 33](#_Toc139443696)

[4. Реабилитация 35](#_Toc139443697)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 35](#_Toc139443698)

[6. Организация медицинской помощи 37](#_Toc139443699)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 38](#_Toc139443700)

[Список литературы 40](#_Toc139443701)

[Приложение А1.](#_Toc139443702) [Состав рабочей группы 48](#_Toc139443703)

[Приложение А2.](#_Toc139443704) [Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 49](#_Toc139443705)

[Приложение Б.](#_Toc139443706) [Алгоритмы действий врача 51](#_Toc139443707)

[Приложение В.](#_Toc139443708) [Информация для пациента 52](#_Toc139443709)

# **Список сокращени****й**

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

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

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

КТ – компьютерная томография

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий

НЛ – нефролитиаз

ПГПТ – нормокальциемический вариант

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеоденситометрия

FHH – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familiarhypocalciurichypercalcemia)

PTHrP – пептид, родственный паратиреоидному гормону (PTHrelatedpeptide)

UCCR – соотношение экскреции кальция/креатинина в суточной моче

# **Термины и определения**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# **1. Краткая информация**

## **1.1 Определение**

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

## **1.2 Этиология и патогенез**

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

## **1.3 Эпидемиология**

Эпидемиологические исследования, проведённые в странах Западной Европы и Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Заболевание может развиваться в любом возрасте (распространенность в популяции 1%), но чаще болеют лица старше 55 лет (2%). Большинство составляют женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин - 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 - 18,8 случаев на 10000 чел. в зависимости от качества диспансерного обслуживания [9-15].

## **1.4 Кодирование по МКБ-10**

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

E21.0 Первичный гиперпаратиреоз

E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный

E21.4 Другие уточненные нарушения паращитовидной железы

E21.5 Болезнь паращитовидных желез неуточненная

D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы (Множественный эндокринный аденоматоз)

D35.1 Доброкачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

C75.0 Злокачественное образование паращитовидной [околощитовидной] железы

## **1.5 Классификация**

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают три формы:

- нормокальциемическую;

- мягкую;

- манифестную. [5,16].

**Нормокальциемическая форма** **ПГПТ (нПГПТ).**

Диагностическими критериями нормокальциемического варианта ПГПТ являются постоянно нормальные показатели общего и ионизированного кальция (с поправкой на альбумин) за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ. Для подтверждения диагноза показано минимум двукратное определение общего и ионизированного кальция, ПТГ минимум дважды в интервале 3–6 мес.

**Мягкая форма.**

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

**Манифестная форма**

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

Костная (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы);

Висцеральная (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы);

Смешанная – сочетание костной и висцеральных форм.

Гиперкальциемический криз — осложнение тяжелого ПГПТ, возникающее в результате резкого повышения содержания кальция крови (более 3,5моль/л) [17-21]. Развитие криза может провоцироваться инфекционным заболеванием, возникновением переломов, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом антацидных средств.

## **1.6 Клиническая картина**

В большинстве случаев манифестный ПГПТ сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, деформации костей, переломы, нарушения походки), патологией почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), желудочно-кишечного тракта (рецидивирующие дефекты слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, панкреатиты, кальцинаты поджелудочной железы - панкреокалькулез) и нейрокогнитивными расстройствами. Помимо этого, выявляются изменения состояния сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения ритма и проводимости сердца), в прямой зависимости от уровня ПТГ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и состояния фильтрационной функции почек. ПГПТ может являться дополнительным фактором риска развития ожирения, приводит к повышению риска развития инсулинорезистенстности, повышает риск развития СД 2 типа, проатерогенных нарушений липидного спектра крови, вторичной гиперурикемии [22,23].

# **2. Диагностика**

## **2.1 Жалобы и анамнез**

При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (таблица 1).

**Таблица 1**

**Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен.**

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

Наиболее распространенные жалобы при ПГПТ:

- боли в костях;

- деформация скелета;

- патологические переломы;

- снижение роста;

- костные разрастания;

- артралгии;

- мышечная слабость;

- атрофия мышц;

- нефролитиаз;

- общая слабость;

- судороги;

- язвенные поражения верхних отделов ЖКТ.

## **2.2 Физикальное обследование**

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

## **2.3 Лабораторная диагностика**

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования! Диагноз ПГПТ можно считать подтвержденным при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив третичный гиперпаратиреоз), при этом, уровень ПТГ на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы, при наличии гиперкальциемии также соответствует диагнозу ПГПТ [1,2,24-29]. Диагноз мягкой формы ПГПТ может быть установлен при соответствии следующим критериям:

- уровень общего кальция крови не более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы, принятой в конкретной лаборатории;

- отсутствие висцеральных проявлений ПГПТ;

- снижение МПК не более чем на 2,5 стандартных отклонения от нормативных значений МПК молодых людей (по Т-критерию) в любой измеренной области скелета (поясничные позвонки, проксимальные отделы бедренной кости, средняя треть лучевой кости) или по Z-критерию у мужчин моложе 50 лет и у женщин до менопаузы;

- отсутствие в анамнезе указаний на патологические переломы.

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

- дефицит витамина D. Для подавления избыточной секреции ПТГ значение уровня 25ОНD должно составлять более 30 нг/мл (75 нмоль/л). (Иногда у пациентов после достижения уровня 25ОНD более 30 нг/мл начинает выявляться истинная гиперкальциемия. В данном случае следует пересмотреть диагноз в пользу классических форм ПГПТ, которые были «замаскированы» дефицитом витамина D);

- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2. Проведение пробы с активным метаболитом витамина D для исключения вторичного гиперпаратиреоза;

- прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен;

- синдром мальабсорбции (например, при целиакии);

- алиментарный дефицит кальция, магния;

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

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

- хронические боли в костях верхних и нижних конечностях, усиливающиеся при надавливании;

- патологические (низкотравматичные) переломы, особенно ребер, костей таза, нижних конечностей;

- деформации скелета: «килевидная» грудная клетка, изменение архитектоники тазовой области с формированием «утиной» походки, разрастания костной ткани и т.п.;

- признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии при рентгенографии костей (костные кисты, подозрение на костные опухоли, эпулиды нижней или верхней челюсти, субпериостальная резорбция концевых фаланг);

- снижение МПК при проведении рентгеновской денситометрии до уровня остеопороза, в том числе с максимальной потерей кортикальной ткани в лучевой кости, бедренной кости в целом;

- кальцинаты мягких тканей;

- мышечную слабость, проксимальную миопатию;

- нефролитиаз, особенно рецидивирующий, нефрокальциноз;

- инсипидарный синдром (полиурия/полидипсия, не обусловленная сахарным или несахарным диабетом);

- рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки [1,2.5].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

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

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1).**

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

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

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

*Общий кальций плазмы (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл) + 0.8 х (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл))*

*Общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 х (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) [DickersonRN, 2004]*

*Коэффициент пересчёта: [кальций] мг/дл х 0,25 ==> [кальций] ммоль/л*

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

* При подтвержденной гиперкальциемии с целью диагностики ПГПТ рекомендуется определение ПТГ гормона в сыворотке крови.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

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

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

*Комментарии:**Ценность определения суточной экскреции кальция с мочой подвергалась сомнению, так как гиперкальциурия при ПГПТ встречается у 30-40% пациентов. На основании накопленных данных об естественном течении ПГПТ было выявлено, что прогрессирование заболевания часто сопряжено с развитием нефролитиаза, что в свою очередь ассоциировано с усилением гиперкальциурии. Поэтому в показаниях к хирургическому лечению ПГПТ у лиц старше 50 лет внесено, что повышение экскреции кальция в суточной моче более 400 мг/сут (более 10 ммоль/сут) ассоциировано с большим риском развития осложнений и является одним из показаний к проведению паратиреоидэктомии [2].*

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

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

*Соотношение кальция/креатинина в суточной моче менее 0,01 подтверждает диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии [30]. Необходимо помнить, что исследование кальция в моче не информативно при снижении функции почек [2].*

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

*Комментарии:**Для ПГПТ характерно снижение уровня 25 ОН витамина D: у большинства пациентов с ПГПТ уровень 25 ОН витамина D- менее 30 нг/мл со средними уровнями 16-18 нг/мл. В то же время, примерно у 25% пациентов с ПГПТ наблюдается повышение 1,25(ОН)2 витамина D. В большинстве случаев аномально низкого уровня 25 ОН витамина D (увеличивается метаболический клиренс последнего (за счет 24-гидроксилирования), индуцированный 1,25(ОН)2D и, возможно, повышенным уровнем ПТГ. Это подтверждается также клиническими наблюдениями, что после успешного удаления аденомы ОЩЖ концентрация 25 ОН витамина D нормализуется до среднего популяционного уровня. Низкий уровень 25 ОН витамина D при ПГПТ ассоциируется с более низкой МПК в кортикальных костях, большими размерами паратиромы, более высокими показателями маркеров костного обмена и более частым развитием фиброзного остеита. Назначение препаратов витамина D у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ может использоваться в рамках дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза. Длительный дефицит витамина D может приводить к развитию гиперплазии одной или всех ОЩЖ, которые формируются вследствие снижения тормозящего действия витамина Dна деление клеток ОЩЖ, а также вследствие стимулирующего влияния низкого уровня кальция крови на этот же процесс.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

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

* При сочетании повышения уровня ПТГ и нормокальциемии с целью дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпартиреоза показано проведение функциональных проб (таблица 2) [5,31-36].

**Таблица 2**

**Функциональные пробы для подтверждения ПГПТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наименование препарата** | **Доза препарата** | **Интерпретация результатов** |
| Нативные метаболиты витамина D: Колекальциферол | С целью повышения уровня витамина D более 30 нг/мл: 50000 ЕД/неделю или по 25000 ЕД 2 раза в неделю в течение 8 недель | Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови. |
| Активные метаболиты витамина D: Кальцитриол Альфакальцидол | 1 мкг/сут. в течение 5-7 дней, при отсутствии гиперкальциемии/гиперкальциурии или нормализации ПТГ возможно продолжение пробы до 1 мес. | Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения ПТГ Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови. |
| Тиазидные диуретики: гидрохлортиазид | По 25 мг 2 раза в сутки в течение 1-2 недель | Подтверждение ПГПТ: значительное повышение уровня кальция крови (нормализация через несколько суток после отмены препарата) Исключение ПГПТ: умеренное повышение уровня кальция крови в первые дни пробы (до верхней границы нормы), возвращение к исходному уровню кальция во время приема тиазидных диуретиков обычно к концу первой недели  |

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

*Комментарии:**Оценка ситуации у пациентов с повышенным уровнем ПТГ в крови и нормальным уровнем сывороточного кальция в отсутствие визуализации ОЩЖ является клинической проблемой. Данное сочетание симптомов, возможно, как при нормокальциемическом варианте ПГПТ, так и при недостаточности витамина D, а также других состояниях [33-35]. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза и вторичным гиперпаратиреозом, возникшим в результате недостаточности витаминаD, необходимо проведение функциональных проб. У пациентов с ПГПТ прием витамина D/гипотиазида приводит к возникновению гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня ПТГ, а у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом - к снижению/нормализации уровня ПТГ при нормальном уровне кальция в крови.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

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

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

*- повышенные или верхненормальные уровни общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и более специфичных маркеров костного метаболизма - маркеров костной резорбции (деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, в-crossLaps (С-концевой телопептид) в крови) и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) при активном вовлечении скелета в патологический процесс. Определение этих показателей может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ [37-38].*

## **2.4 Инструментальная диагностика**

* Проведение ультразвукового исследования околощитовидных желез рекомендуется в качестве первого этапа визуализации при ПГПТ.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

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

*Преимущества:*

*Неинвазивный, безболезненный, дешевый метод, отсутствие лучевой нагрузки.*

*Возможно выявление сопутствующей патологии ЩЖ.*

*Недостатки:*

*Точность метода зависит от квалификации специалиста. Возможны ложноположительные результаты за счет узловых образований ЩЖ или лимфатических узлов. При атипичной локализации ОЩЖ, например, за грудиной, в позадипищеводном пространстве, возможности ультразвуковой диагностики значительно ограничены. При выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы.*

* В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ, малых размерах образования (менее 1,0 см), рекомендовано проведение дополнительных визуализирующих методов исследования: сцинтиграфии, компьютерной томографии шеи и средостения с контрастным усилением [38-46] [39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

*Комментарии:**Сцинтиграфию с 99mTc-MIBI, 99mTc-sestamibi (MIBI, МИБИ, технетрил) считают наиболее информативным методом топической диагностики при ПГПТ. Выявление увеличенных ОЩЖ проводят путем сравнения сцинтиграфических изображений, полученных при максимальном накоплении радиофармпрепарата в щитовидной железе (тиреоидная фаза исследования) и при минимальном его содержании в щитовидной железе, с максимумом накопления в патологически измененных ОЩЖ (паратиреоидная фаза исследования, через 1,5-2 часа)[39].*

*Преимущества: Позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аденом ОЩЖ, в том числе в средостении. Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет более 90%.*

*Недостатки: Точность исследования варьирует в зависимости от центра (опыта специалистов), где проводится исследование (от 50-70% до 90%). При поражении нескольких ОЩЖ чувствительность метода снижается: ложноотрицательный результат наблюдается в 27% при наличии двух аденом ОЩЖ и до 55% - при гиперплазии ОЩЖ, что может быть связано с преимущественным захватом радиофармпрепарата наиболее активной ОЩЖ[39,40]. Наиболее часто топическая диагностика объемных образований при ПГПТ основана на одновременной ультразвуковой визуализации и оценке активности захвата фармпрепарата в ходе сцинтиграфии с технетрилом области расположения ОЩЖ. Сочетание УЗИ и сцинтиграфии повышает чувствительность до 96-98% [38-40].*

*Сцинтиграфия в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ, SPECT) - это относительно новый и относительно дорогостоящий метод, позволяющий получить не просто проекцию распределения изотопов в органах и тканях на плоскость, а серию томографических срезов органа или части тела, что значительно повышает точность и наглядность диагностики. Достигается это за счет использования ротационной гамма-камеры, вращающейся вокруг тела больного по круговой, эллиптической или сложно-адаптивной орбите, и записи нескольких десятков сцинтиграфических изображений с последующей компьютерной реконструкцией. ОФЭКТ-изображения обеспечивают хорошую топографию и трехмерную реконструкцию, что значительно улучшает определение очага поглощения радиофармпрепарата [41]. С учетом того, что пространственное разрешение ОФЭКТ составляет от 4 до 6 мм, выявляются практически все увеличенные ОЩЖ. Наличие картины пространственного распределения РФП в различных срезах позволяет установить источник патологической фиксации изотопа и убирает наложения («шумы»), которые неизбежно имеют место при выполнении планарной сцинтиграфии. При сравнении изображений, получаемых при ОФЭКТ, с данными планарной сцинтиграфии большинство исследователей отмечают существенное уменьшение количества как ложноотрицательных, так и ложноноположительных ответов [42]. ОФЭКТ-изображения, или передние косые проекции, очень полезны для определения более точной локализации патологически измененных ОЩЖ, когда при использовании других методов велика вероятность ошибки. В первую очередь это касается опухолей эктопированных ОЩЖ и топической диагностики при рецидивах ПГПТ. Чувствительность ОФЭКТ при данном характере патологии составляет 86,8% [42]. ОФЭКТ имеет преимущества перед пленарной сцинтиграфией при аденомах ОЩЖ, особенно при быстром вымывании радиофармпрепарата. Одной из технических особенностей планарной сцинтиграфии при патологии ОЩЖ является «motionartifact», объясняемый невозможностью положить пациента дважды в одинаковую позицию. Искажения, которые неизбежно возникают при планарной сцинтиграфии, должны выявляться и корректироваться. При выполнении ОФЭКТ этого не происходит [43].*

*В спорных случаях, при расхождении результатов вышеуказанных методов или при подозрении на наличие множественных или эктопированных объемных образований применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Аксиальная компьютерная томография с контрастным усилением позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию ОЩЖ, как в случае их нормального числа и расположения, так и при наличии добавочных ОЩЖ и их эктопии, в том числе в средостение. Диагностическая чувствительность КТ составляет 46-87%. Недостатками метода являются относительно низкая доступность и высокая стоимость, а также значимая лучевая нагрузка. Кроме того, исследование со стандартным шагом 5 мм возможно только при наличии желез весом 5 г и более, ошибка в данном случае не превышает 5%. В остальных случаях необходим более мелкий шаг снимков, что еще больше увеличивает лучевую нагрузку [45].*

*Использование однофотонной эмиссионной КТ-SPECT (singlephoton emission computedtomography) может иметь преимущества для выявления локализации эктопии ОЩЖ в трахео-эзофагеальный желоб. Данный вид эктопии невозможно увидеть на УЗИ, а другие планарные методики (сцинтиграфия, КТ) не позволяют точно визуализировать аденому [46]. Преимущества: Позволяет установить локализацию как типично расположенных, так и эктопированных аденом ОЩЖ. Чувствительность выявления солитарных аденом ОЩЖ составляет до 87%.*

*Недостатки: Лучевая нагрузка. Ограничение использования метода при хронической болезни почек. При выявлении поражения более одной ОЩЖ при ПГПТ показан скрининг на генетические синдромы.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - 4).**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - 4).**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

*Комментарии:**Возможно проведение ТАБ предполагаемой ОЩЖ с последующим анализом уровня ПТГ в растворе, содержащем аспират с помощью стандартных наборов. Эта техника относительно безопасна и дешева, используется дли дифференциальной диагностики между образованием щитовидной и околощитовидных желез [5]. Артериография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ применяются исключительно у пациентов, у которых с помощью неинвазивных методов не удалось визуализировать ОЩЖ. Метод требует высококвалифицированного персонала и не рекомендуется к использованию в рутинной практике. Примечание: при сомнительных результатах методов топической диагностики хирургическое лечение проводят с ревизией всей области возможного расположения пораженных ОЩЖ и использованием интраоперационного исследования [2,9,38].*

## **2.5 Иная диагностика**

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

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

*Комментарии:**Для ПГПТ характерно значительное повышение активности костного метаболизма с увеличением частоты активацией как костеобразования, так и костеразрушения, но клинически преобладают процессы резорбции, в связи с чем определение маркеров костного обмена нецелесообразно [47]. Для количественной оценки состояния костной ткани и более раннего обнаружения остеопороза проводят рентгенденситометрию. При этом оценивают состояние отделов скелета с преимущественно кортикальным строением кости, поэтому, помимо стандартного исследования состояния осевого скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости), необходимо оценивать состояние периферических костей (предплечья), имеющих преимущественно кортикальное строение и подвергающихся наибольшему воздействию ПТГ [2,3,9,47]. Рентгенологическое обследование костей при наличии показаний (кистей, таза, трубчатых костей) необходимо проводить некоторым пациентам для выявления переломов и фиброзно-кистозной гиперпаратиреоидной остеодистрофии; поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции для исключения компрессионных переломов тел позвонков. Ценность рентгенологического исследования скелета при ПГПТ высока, поскольку позволяет обнаружить тяжелые костные нарушения, признаки фиброзно-кистозной остеодистрофии, субпериостальной резорбции, неклинических переломов. Для ПГПТ характерна определенная рентгенографическая семиотика. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главную роль при ПГПТ [3,9,49-51]. Данные о распространенности переломов при ПГПТ в большинстве случаев являются ретроспективными, однако они подтверждают тот факт, что в 2 раза увеличивается риск как вертебральных, так и периферических переломов.*

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

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

*Комментарии:**Почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции почек [52]. Иногда поражение почек может быть единственным проявлением заболевания и наиболее часто протекает в виде нефролитиаза. В 13-15% случаев выявляются одиночные камни, в 25-30% — множественные и в 30-32% случаев — конкременты в обеих почках. Конкременты в почках при ПГПТ состоят преимущественно из оксалатов или фосфатов кальция]. По результатам исследования на фоне ПГПТ происходит увеличение относительного риска образования камней в 3,7 раз и в 6,5 раз - увеличение вероятности снижения фильтрационной функции почек [13]. Для оценки структуры почек необходимо проводить рутинное ультразвуковое исследование. При сомнительных результатах УЗИ целесообразно проведение КТ почек для исключения/верификации нефрокальциноза и нефролитиаза. Обнаружение нефролитиаза или нефрокальциноза, даже при отсутствии выраженной клинической картины служит абсолютным показанием к хирургическому лечению ПГПТ. В случаях висцеральных проявлений ПГПТ, например, в виде нефролитиаза, хирургическое удаление камня как правило не приводит к выздоровлению. Однако прогноз нефролитиаза после удаления аденомы ОЩЖ благоприятный, если не развилась ХПН. Всем пациентам с ПГПТ определяют скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [2,9.54]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17% -20% с ПГПТ, при этом часть пациентов может иметь мягкую форму заболевания [55]. Поражение ЖКТ выявляется у половины пациентов с ПГПТ. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10-15% случаев, панкреатит — в 7-12%, реже панкреакалькулез и панкреакальциноз [9,13,56]. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением секреции гастрина и соляной кислоты при гиперкальциемии, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЩЖ. Течение язвы желудка при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами. ЭГДС используется для выявления патологии ЖКТ, характерной для ПГПТ (эрозии/язвы желудка или двенадцатиперстной кишки).*

**Дифференциальная диагностика**

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

Первым шагом в дифференциальной диагностике является сбор полного и детального анамнеза, во время которого обращают особое внимание на известные симптомы, связанные с гиперкальциемией. Наиболее распространенными причинами бессимптомной гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз и применение различных лекарственных препаратов. В числе последних диуретики из группы тиазидов и производные витамина D.

Бессимптомная гиперкальциемия может быть постоянным или случайно обнаруженным проявлением «скрытых» новообразований или саркоидоза. Для последнего, однако, характерны определенные клинические признаки. Редкую причину бессимптомной гиперкальциемии, которую обычно обнаруживают случайно, представляет семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. Основные причины гиперкальциемии представлены в таблице 3. Следует помнить, что ПГПТ является причиной гиперкальциемии в два раза чаще по сравнению со всеми остальными причинами.

**Таблица 3**

**Дифференциальная диагностика гиперкальциемии.**

|  |  |
| --- | --- |
| Причины гиперкальциемии | Комментарии. |
| I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия |  |
| 1. ПГПТ | Эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном и повышенномуровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) |
| 2. Третичный гиперпаратиреоз  | Третичный гиперпаратиреоз — это возникновение гиперкальциемии в результате автономного избыточного выделения ПТГ у больных со вторичным гиперпаратиреозом. Основная причина:неэффективное лечение вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к длительной стимуляции секреции ПТГ клетками околощитовидных желез и их гиперплази, а затем в околощитовидных железах формируются аденомы.Возникает чаще всего у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе или после аллотрансплантации почки. С момента формирования аденом паращитовидных желез процесс усиленного выделения паратгормона приобретает неконтролируемый характер – дажеуспешная пересадка почек пациенту не устраняет повышения паратгормона крови.Показана тотальная или субтотальная паратиреоидэктомия, если, несмотря на консервативное лечение, если несмотря на консервативную терапию концентрация ПТГ в сыворотке составляет >1000 пг/мл, гиперкальциемия >3ммоль/л, присутствует устойчивый зуд кожи, костные боли, кальцификация других, кроме костей, тканей (в легких, мышцах, коже) или тяжелая миопатия. |
| 3. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH) | Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальциевых рецепторов в почках и околощитовидных железах. Причина возникновения заболевания – инактивирующие мутации гена рецептора. Измененные рецепторы хуже связывают кальций, поэтому нормальная сывороточная концентрация кальция воспринимается как пониженная. В результате околощитовидные железы синтезирует большее количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция.  |
| 4. Ассоциированная с приемомпрепаратов лития | Повышает порог чувствительности ОЩЖ ккальцию и может приводить к повышению уровня кальция и ПТГ крови. |
| II. ПТГ-независимая гиперкальциемия |  |
| 1. Неоплазии:Паранеопластическая секреция ПТГпПЗаболевания, ассоциированные слокальным остеолизисом (включая метастазы) | 1. Неоплазии:Паранеопластическая секреция ПТГпП Заболевания, ассоциированные с локальным остеолизисом (включая метастазы) |
| 2. Избыточное действие витамина DПередозировка препаратами нативного витамина D или активныхметаболитов витамина DГранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.)Синдром Вильямса | Риск передозировки при уровне 25 ОН витамина D более 150 нг/мл Назначение активных метаболитов витамина D в дозе 0,5 мкг в сутки и более может самостоятельно способствовать развитию гиперкальциемии у некоторых пациентов.Повышение выработки кальцитриола в гранулемах, как следствие развитие гиперкальциемии и супрессия уровня ПТГНарушения в развитии, включая надклапанный аортальный стеноз, лицо эльфа, умственная отсталость. Гиперкальциемия проявляется в первые 4 года жизни. |
| 4. Тиреотоксикоз | Прямое действие тиреоидных гормонов на резорбцию костей, что приводит к гиперкальциемии (обычно не более 2,75 ммоль/л, при этом отмечается сниженный уровень кальцитриола, ПТГ и гиперкальциурия). |
| 5. Надпочечниковая недостаточность | Повышение кальция крови частично вследствие гемоконцентрации и повышенного уровня альбумина. Уровни ПТГ и кальцитриола низконормальные. |
| 6. Почечная недостаточность |  |
| Острая почечнаянедостаточность | В полиурическую фазу, нарушение процессов ионной реабсорбции. В полиурическую фазу, нарушение процессов ионной реабсорбции |
| Хроническая почечная недостаточность с адинамической костной болезнью | При хронической почечной недостаточности развивается вторичный гиперпаратиреоз. При этом гиперпаратиреоз, является следствием гипокальциемии, гиперфосфатемии и нарушенного обмена витамина D. В настоящее время стала чаще встречаться адинамическая костная болезнь (АКБ) характеризующаяся низким костным обменом, сниженным ПТГ, «ленивой, замороженной» костной тканью и вследствие этого гиперкальциемией и относительно сниженными маркерами маркерами костного обмена. АКБ может быть как ятрогенной (передозировка активных метаболитов витамина D), так и следствием индивидуального течения ХБП. АКБ при терминальной ХБП значимо чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом |
| 7. Иммобилизация | Иммобилизация резко увеличивает резорбцию костной ткани, что часто приводит к гиперкальциурии и гиперкальциемии. |
| 8. Метафизарная хондродисплазияЯнсена | Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования. У пораженных лиц наблюдается карликовость и гиперкальциемия, при этом уровень ПТГ подавлен. |
| 9. Прием лекарственных препаратов |  |
| Интоксикация витамином А | Возможно, вследствие стимуляции костной резорбции ретиноидами. |
| Молочно-щелочной синдром | В настоящее время встречается редко, характерная триада – гиперкальциемия, метаболический алкалоз и почечная недостаточность – при употреблении больших доз препаратов кальция одновременно с абсорбируемыми щелочами. |
| Тиазидные диуретики | Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция |

# **3. Лечение**

## **3.1 Консервативное лечение**

В последнее время частота выявления пациентов с нормокальциемической и мягкой формой ПГПТ возросла до 80% [68].Согласно проводимым исследованиям у большей части пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ, наблюдавшихся в течение 8 лет, не отмечалось развития костных и висцеральных осложнений ПГПТ [69,70]. Однако, в ряде случаев нормокальциемического ПГПТ (40% наблюдений) в течение 3-летнего периода наблюдения выявлялась выраженная гиперкальциурия с развитием нефролитиаза, отмечалось снижение МПК с развитием низкотравматичных переломов [69,70].

По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с ПГПТ, подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях минеральной плотности костной ткани у неоперированных пациентов при мягком и нормокальциемическом и бессимптомном ПГПТ. Однако был выявлен ряд пациентов, у которых в процессе наблюдения возникли показания к хирургическому лечению (возникновение или прогрессирование нефролитиаза, отрицательная динамика минеральной плотности кости, низкотравматичные переломы) [19].

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств - 3).**

* При отсутствии показаний к оперативному лечению в случае выявления мягкой формы ПГПТ рекомендуется консервативное ведение пациентов cрегулярным контролем следующих параметров: уровень кальция в крови - 2-4 раза в год; уровень креатинина в крови, расчет СКФ- 1 раз в 6 месяцев; уровень ПТГ - 1 раз в 6 месяцев; суточная экскреция кальция с мочой - 1 раз в 6 мес.; УЗИ почек 1 раз в год, при необходимости проведение КТ; измерение МПК в указанных выше трех точках один раз в 1 год. Боковые рентгенограммы позвоночника при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине); ЭГДС- 1 раз в год.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

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

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - 3).**

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

**Бисфосфонаты (таблица 4)** Механизм действия: бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции - понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани. Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой. Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73м2. Бисфосфонаты эффективно снижают маркеры в снижении маркеров костного метаболизма, повышают МПК в различных отделах скелета.

**Деносумаб (таблица 4)** Механизм действия: представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора к В (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL*—* активатора ядерного фактора к В (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости. Информация о влиянии Деносумаба на прирост *МПК* у пациентов с первичным гиперпаратиреозом представлена недостаточно. Применение деносумаба эффективно при выраженной гиперкальциемии в случае рака с метастатическим поражением костной ткани или кальций продуцирующих опухолях.

**Таблица 4**

**Препараты для подавления резорбции костной ткани у больных ПГПТ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Препараты** | **Стандартные дозы и режимы применения при остеопорозе** |
| Алендроновая кислота\*\* | Внутрь натощак по 70 мг 1 раз в неделю, 3-5 лет, до 10 лет |
| Ибандроновая кислота\*\* | Внутривенно, 3 мг 1 раз в 3 мес. 3-5 лет |
| Золедроновая кислота | Внутривенно капельно, 5 мг 1 раз в 12 мес. до 6 лет |
| Деносумаб | 60 мг п/к 1 раз в 6 мес. до 9 лет |

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

Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2-4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата *—* 90 мг х 4р/сут. Препарат принимается перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой [70-79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

*Комментарии:**В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не*

*существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей, улучшению МПК по сравнению с хирургическим лечением.*

*Медикаментозное лечение костных форм ПГПТ считают эффективным при стабилизации уровня кальция ниже 2,8 ммоль/л, стабилизации МПК, отсутствии новых нетравматических переломов костей. Для коррекции осложнений ПГПТ со стороны костной системы применяются антирезорбтивные препараты для лечения остеопороза - бисфосфонаты, деносумаб).*

## **3.2 Хирургическое лечение**

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

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

* концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%) превышающая норму, установленную в данной лаборатории;
* снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м2;
* висцеральные проявления ПГПТ;
* суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;
* снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках менее -2,5 SDпо Т-критерию;
* низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков (также по данным МСКТ или МРТ);
* возраст менее 50 лет.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1).**

*Комментарии:**Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95-98% с частотой послеоперационных осложнений 1-2% при условии выполнения операции опытными хирургами [9]. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания. Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства как правило наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ОЩЖ, рака ОЩЖ, отсутствия опыта у хирурга [1,2,9.13,56-58].*

*При ПГПТ могут применяться различные методики хирургического вмешательства, выбор которых зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта оперирующего хирурга и оснащенности клиники. Двусторонняя ревизия шеи обеспечивает хорошие результаты, однако эта операция является достаточно травматичной, что связано с высоким риском травматизации возвратных нервов и сосудов шеи. Односторонняя ревизия шеи имеет меньшую травматичность по сравнению с двусторонней, однако также ассоциирована с большим риском послеоперационных осложнений. После появления более совершенных методов топической диагностики и возможности визуализации образования ОЩЖ на дооперационном этапе, разработана минимально инвазивная (селективная) паратиреоидэктомия. При селективной паратиреоидэктомии хирург ориентируется на данные предоперационного обследования и планирует разрез кожи минимального размера в зоне расположения аденомы. Затем хирург выделяет только пораженную ОЩЖ и удаляет ее. Остальные железы не осматриваются и не травмируются. Безусловно, селективное удаление аденомы паращитовидной железы предъявляет особые требования к качеству предоперационного обследования, поскольку на основании результатов обследования планируется оперативный доступ к пораженной железе.*

*Вторым важным условием проведения селективной паратиреоидэктомии является возможность интраоперационного экспресс-определения уровня паратгормона крови. После удаления аденомы паращитовидной железы, если других аденом у пациента нет, уровень паратгормона в крови начинает быстро падать. Если через 10-15 минут после удаления аденомы уровень паратгормона упал в 2 или более раз (по сравнению с максимальным уровнем, зарегистрированным до операции) - вероятность наличия у пациента второй аденомы ОЩЖ является крайне низкой. Получив данные о быстром снижении уровня паратгормона крови, хирург может закончить операцию и не проводить ревизию всех ОЩЖ. Безусловно, для обеспечения оптимальной длительности операции анализ крови на паратгормон в подобных случаях должен выполняться с максимальной скоростью [57-62].*

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

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств2).**

*Комментарии:**Учитывая относительно короткий период полужизни ПТГ в крови (4-5 мин), после удаления источника (-ов) гиперсекреции ПТГ отмечается значительное снижение уровня циркулирующего гормона. Интраоперационное исследование уровня ПТГ до и через 15 минут после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства. Интраоперационное снижение уровня ПТГ до нормальных значений позволяет хирургу закончить операцию и не проводить ревизию других областей. Отсутствие интраоперационного снижения уровня ПТГ свидетельствует о сохранении источника(ов) гиперсекреции ПТГ и требует проведение ревизии с целью их поиска. До сих пор существует некоторая неопределенность относительно степени интраоперационного снижения уровня ПТГ для определения радикальности лечения.*

*Наиболее часто используется правило снижения ПТГ на 50% от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня ПТГ до удаления аденомы («Miamicriterion»). Более строгим критерием является снижение уровня ПТГ до нормальных значений. Следует отметить, что снижение уровня ПТГ более чем на 50% от исходного, но его сохранение выше референсных значений, может свидетельствовать как об оставшемся источнике гиперпродукции ПТГ (аденомы/гиперплазия оставшихся ОШЖ), так и о развитии ВГПТ вследствие гипокальциемии.*

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

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

**Лечение острой гипокальциемии.**

Внутривенное введение препаратов кальция необходимо при снижении уровня скорректированного на альбумин общего кальция менее 1,9 ммоль/л и/или при наличии симптомов гипокальциемии у пациента.

Предпочтительна установка центрального венозного катетера с целью предотвращения склерозирования периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительна инфузия кальция глюконата, поскольку кальция хлорид обладает большим раздражающим действием на окружающие ткани. Внутривенное введение кальция требует осторожности у пациентов с гипокалиемией и у пациентов, принимающих дигоксин, поскольку быстрое в/в введение кальция при данных состояниях может спровоцировать сердечные аритмии.

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

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

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

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

**Карбонат кальция\*\***до 3 г по алиментарному кальцию на 3-6 приемов в сутки

**Лечение хронической гипокальциемии.**

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

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

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

**Колекальциферол\*\***- необходим контроль уровня **250HD** крови, поскольку дефицит витамина D может провоцировать стимуляцию синтеза ПТГ. В случае сочетанной терапии с активными метаболитами витамина D рекомендуемые дозы **колекальциферола\*\***до 1000 ЕД ежедневно. Цель терапии - повышение уровня 250HD более 20 нг/мл (50 нмоль/л), допустимо повышение уровня 250HD более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Начало действия - через 10-14 дней, прекращение действия через 14-75 дней.

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

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

* Для коррекции проводимой терапии гипокальциемии рекомендуется регулярный контроль уровня кальция общего и/или ионизированного со следующей периодичностью: 1 раз в неделю - до 1 месяца, далее 1 раз в 1 месяц - до 3 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца- до 12 мес. Контроль фосфора, креатинина крови, кальция в суточной моче - 1 раз в 1 мес, далее 1 раз в 3 месяца в течение года 64,65,66].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств - 3).**

***Комментарии:*** *В послеоперационном периоде может развиваться гипокальциемия (до 50% случаев), которая обусловлена длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся ОЩЖ или синдромом «голодных костей». В последующем (от нескольких дней до полугода) чувствительность ткани нормальных ОЩЖ к кальцию восстанавливается. Тяжесть гипокальциемии коррелирует со степенью выраженности и длительности течения ПГПТ [64,65,66].*

*Послеоперационный стойкий гипопаратиреоз (стойкая гипокальциемия) развивается в 10-20% случаев и чаще происходит при наличии предшествующих операций на шее в анамнезе; в исходе субтотальной паратиреоидэктомии по поводу мультигландулярного поражения, хирургического лечения удалением по поводу рака ОЩЖ, развитии синдрома «голодных костей» в результате предшествующей тяжелой костной формы ПГПТ.*

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

*Комментарии:**При продолжительном периоде наблюдения в послеоперационном периоде значимо снижается частота возникновения новых конкрементов, а также отмечается улучшение концентрационной способности почек. Однако ряд анестезиологических препаратов обладает нефротоксичностью, в связи с чем рекомендуется оценка креатинина с расчетом СКФ для исключения прогрессирования хронической почечной недостаточности (у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 л. [67-68]*

## **3.3 Иное лечение**

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

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

Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии должно быть начато немедленно и заключается в отмене лекарственных средств, способствующих повышению кальция (витамин D, тиазидные диуретики), адекватной регидратации наряду с форсированным диурезом и введении препаратов, подавляющих костную резорбцию (таблица 5). Поскольку дегидратация организма - одно из основных патофизиологических проявлений гиперкальциемии, терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови.

В отсутствие тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение физиологического раствора начинают со скоростью 300 - 500 мл в час до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (диурез не менее 200 - 300 мл/ч). Регидратационная терапия и восстановление почечной перфузии приводит к нормализации экскреции кальция с мочой до 2,5 - 7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии является показанием к проведению срочного гемодиализа с бескальциевым диализирующим раствором [17,80,81].На втором этапе при необходимости пытаются увеличить экскрецию кальция. Поскольку повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче, проводится форсированный диурез фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. При угрозе для жизни суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости [17]. При проведении форсированного диуреза с мочой теряются большие количества калия и магния, в связи с чем необходимы частая оценка их сывороточной концентрации и восполнение этих электролитов в случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиться отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления.

Необходим осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция. Преимуществами инфузионной терапии являются быстрое начало действия, исчисляемое часами, и патофизиологическая обоснованность, поскольку регидратация показана во всех случаях. Применение только регидратации и форсированного диуреза в ряде случаев не позволяет значительно снизить уровень кальциемии, и поэтому параллельно начинают введение препаратов, непосредственно снижающих уровень кальция. К ним относят бисфосфонаты, цинакальцет, деносумаб [17,83]. Общим свойством таких препаратов является отсроченный гипокальциемический эффект (несколько дней). Опубликованы случаи успешного применения деносумаба для снижения гиперкальциемии при раке ОЩЖ {73,84,85].

**Таблица 5**

**Симптоматическое лечение тяжелой гиперкальциемии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| препарат | Функция | предостережения |
| Физиологический раствор\*\* 300-500 мл/час (5-6 л/сут ежедневно. 3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза | Увеличивает фильтрацию и выделение Са++Понижает СА++ на 0,25-0.75 ммоль/л | Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией |
| Фуросемид\*\* 10-40 мг по необходимости (диурез не менее 200-300 мл/час) | Ингибирует реабсорбшию кальция в дистальных канальцах почек | Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем не восстановлен |
| Деносумаб 60 мг п/к | Моноклональное человеческое АТ к RANKL, антирезорбтивный эффектВозможность применения при ХПН | Гипокальциемия, воспаление подкожно-жировой клетчатки |
| Бисфосфонаты | Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости |  |
| Золендровая кислота в/в капельно 15 мин. |  | Нефротоксичны противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м2, снижают Са++, снижают РО4. Максимальные эффекты - в течение 72 часов |
| Кальцимиметики – цинакальцет HCl 30-180 мг/сут внутрь ежедневно | Агонист кальций-чувствительного рецептораВозможность применения при ХПН | Гипокальциемия, тошнота, рвота |
| Кальцитонин\*\* 4-8 ЕД/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 24 часов | Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция | Возможна рвота, судорогиБыстрое повышение Са++ в течение 2-6 часов после отмены, эффект ускользания |

# **4. Реабилитация**

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

# **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

**Таблица 6**

**Диспансеризация при ПГПТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Частота наблюдения эндокринологом и другими специалистами | Диагностические наблюдения | Лечебные и реабилитационные мероприятия | Сроки динамического наблюдения больных и показания к снятию их с учета |
| Эндокринолог - 4 раза в год. Невролог, травматолог, уролог - по показаниям | Клинический анализ крови и мочи, определение ионизированного кальция. фосфора, щелочной фосфатазы, рентгенограмма трубчатых костей и черепа, ЭКГ, УЗИ почек, печени, желчных путей – 1 раз в год.  | Хирургическое лечение, медикаментозное лечение при необходимости | В течение 2-х лет после хирургического лечения |

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

# **6. Организация медицинской помощи**

Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом в амбулаторных условиях осуществляется врачами эндокринологами центральных районных больниц, эндокринологами консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница», детскими эндокринологами государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка» и государственного учреждения «Бендерский центр матери и ребенка» Параллельно пациенты проходят обследование и лечение под наблюдением невролога, нейрохирурга, онколога.

Оказание специализированной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется врачами эндокринологами на базе государственного учреждения «Республиканская клиническая больница», государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница» и центральный районных больниц.

Законодательно-правовыми актами и нормативными документами, регламентирующими оказание специализированной медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией на амбулаторном и стационарном этапах, являются:

- Закон Приднестровской Молдавской республики от 16.01.1997 года № 29–3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97–1);

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31.01.2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи»;

- Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 29.03.2018 года № 92 «О внесении дополнений в Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 27.06.2014 года № 178 «Об особенностях направления на лечение, консультации или обследование граждан Приднестровской Молдавской Республики за пределами Республики и оплаты связанных с этим расходов»;

- Приказ Министерства Здравоохранения и Социальной Защиты Приднестровской Молдавской Республики от 21.11.2005 года № 551 «О мерах по дальнейшему развитию эндокринологической помощи населению»;

- Приказ Министерства Здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 01.11.2022 года №894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения»;

 - Приказ Министерства Здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики и Министерства по социальной защите и труду Приднестровской Молдавской Республики от 13.06.2005 года № 288 «О совершенствовании организации амбулаторно-поликлинической службы в лечебно-профилактических учреждениях Республики»; - Приказ Министерства Здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики и Министерства по социальной защите и труду Приднестровской Молдавской Республики от 12.08.2020 года № 695 «Об утверждении Правил приема пациентов в государственных лечебно-профилактических учреждениях стационарного типа».

# **Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Критерии качества | Уровеньдостоверностидоказательств | Уровень убедительностирекомендаций |
| 1. | Выполнено исследование уровня паратиреоидного гормона в крови | А | 1 |
| 2. | Выполнено исследование уровня 25(ОН) витамина D в крови (при нормокальциемическом повышении паратиреоидного гормона) | С | 3 |
| 3. | Выполнено исследование уровня кальция в крови | А | 1 |
| 4. | Выполнено исследование уровня кальция в суточной моче (при отсутствии значимого снижения СКФ менее 60 мл/мин) | В | 2 |
| 5. | Выполнено исследование уровня фосфора в крови | С | 3 |
| 6. | Выполнено исследование уровня креатинина в крови | С | 3 |
| 7. | Выполнено исследование уровня щелочной фосфатазы в крови | С | 3 |
| 8.  | Выполнено рентгенологическое исследование поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции или компьютерная томография позвоночника или магнитно-резонансная томография позвоночника (при потере роста на 4 см с молодости или потере роста на 2 см за последний год или при наличии или усилении болевого синдрома в позвоночнике) | В | 2 |
| 9. | Выполнена рентгеноденситометрия (DXA) или есть обоснование причины (при отсутствии противопоказаний) | В | 2 |
| 10. | Выполнено ультразвуковое исследование околощитовидных желез | С | 3 |
| 11. | Выполнена консультация врача - хирурга (при наличии показаний к хирургическому лечению при первичном гиперпаратиреозе) | А | 1 |
| 12. | Проведена инфузионная терапия или терапия антирезорбтивными средствами или кальцимиметиками (при гиперкальциемии более 3,5 ммоль/л по общему кальцию) | В | 2 |
| 13. | Достигнуто снижение уровня общего кальция в крови менее 3,5 ммоль/л (при гиперкальциемическом течении заболевания) | В | 2 |

#

# **Список литературы**

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

2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg S, Udelsman R, Marcocci C and Potts Jr JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J ClinEndocrinolMetab. Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413 КР88 61

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

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

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

6. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ and Leese P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. Clinical Endocrinology. 2009; 71:485—493. Doi 10.1111/j.1365-2265.2008. 03520.x

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

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

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

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

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

12. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2013;36:123–126. doi: 10.3275/8455. КР88 62

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

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

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

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

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

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

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

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

21. Вороненко И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с первичным гиперпаратиреозом и динамика выявленных нарушений при лечении основного заболевания. - Дисс.канд.мед.наук - М.-2009.-С.114 КР88 63

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

32. Клинические рекомендации дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, Москва 2015 КР88 64

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

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

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

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

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

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

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

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

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

42. Паша C.П., Терновой С. К. Радионуклидная диагностика. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 208 КР88 65

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

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

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

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

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

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

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

50. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjaer VG, Christiansen P, BlichertToft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ. 2000;321: 598 – 602 КР88 66

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60. Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. Surgery. 2002;131:502-508. КР88 67

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

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

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

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

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

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

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

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

69. Lowe H, Mc Mahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical Phenotype. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 3001–3005 КР88 68

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

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

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

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

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

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

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

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

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

79. Khan A., Bilezikian J., Bone H., Gurevich A., Lakatos P., Misiorowski W., Rozhinskaya L., Trotman M.-L., Tóth M. Сinacalcet normalizes serum calcium in a double blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. European Journal of Endocrinology. 2015. Т. 172. № 5. С. 527 КР88 69

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

81. Reinhard Ziegler. “Hypercalcemia Crisis,” Journal of the American Society of Nephrology, J Am SocNephrol, 12:53-59, 2001

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

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

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

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

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

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

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

# **Приложение А1**

# **Состав рабочей группы**

**Председатель:**

Бурлак С.А. – главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, заведующий эндокринологическим отделением государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»

**Члены:**

Жеребцова Н.З. – врач - эндокринолог эндокринологического отделения государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Губина Т.И. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

Дутка И.М. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Лягу А.А. – врач - эндокринолог консультативной поликлиники государственного учреждения «Бендерская центральная городская больница»;

Сидченко Е.С. – ассистент кафедры терапии №2 медицинского факультета «Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провелэксперт по клиническому направлению «Эндокринология» Окушко Р.В. – кандидат медицинских наук, директор Государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж им. Л. А. Тарасевича»

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

# **Приложение А2**

# **Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

В основе данных клинических рекомендаций положены клинические рекомендации всероссийской общественной организации «Российской ассоциации эндокринологов», адаптированные экспертной группой ведущих специалистов эндокринологов Приднестровской Молдавской Республики.

Настоящие клинические документы несут рекомендательный характер для организаторов здравоохранения и практикующих специалистов соответствующего клинического направления. Виды и объемы медицинской помощи населению Приднестровской Молдавской Республики, в соответствии с данными клиническими рекомендациями, могут быть обеспечены за счет средств и в пределах лимитов финансирования, предусмотренных законами о республиканском бюджете, при наличии источников финансирования, а также других поступлений, не запрещенных действующим законодательством Приднестровской Молдавской Республики. Объем диагностических и лечебных мероприятий для конкретного пациента определяет лечащий врач, в соответствии с требованиями к объему исследований при определенных заболеваниях, состояниях, с учетом возможностей лечебно-профилактической организации по предоставлению определенных видов исследований и лечения.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в пять лет или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием, но не чаще 1 раза в 6 месяцев. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Рекомендации к схемам применения и дозам лекарственных препаратов, прописаны в тексте данных клинических рекомендаций.

Настоящие клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативных правовых актов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года
№ 29-З «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1) в текущей редакции;
2. Постановление Правительства Приднестровской Молдавской Республики от 31 января 2020 года № 16 «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Приднестровской Молдавской Республики бесплатной медицинской помощи» (САЗ 20-6);
3. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 6 мая 2021 года № 363 «Об утверждении Порядка разработки и применения клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи» (регистрационный № 10285 от 3 июня 2021 года) (САЗ 21-22).

# **Приложение Б**

# **Алгоритмы действий врача**



# **Приложение В**

# **Информация для пациента**

Кальций и фосфор являются основным материалом для формирования костей скелета, кальций участвует в сокращении мышц, регуляции ритма сердца и многих других процессах. ПТГ - паратиреоидный гормон, регулирует обмен кальция и фосфора. Он вырабатывается в околощитовидных железах, которые расположены по задней поверхности щитовидной железы. При патологических состояниях стойкое повышение уровня ПТГ называется гиперпаратиреозом, который бывает первичным (ПГПТ), вторичным (ВГПТ) и третичным (ТГПТ).

**Кому необходимо исследование уровня кальция в крови?**

* всем пациентам с мочекаменной болезнью;
* всем женщинам и мужчинам с диагностированным остеопорозом независимо от возраста;
* пациентам с низкотравматичными переломами в анамнезе;
* пациентам с развившимися деформациями костей;
* пациентам с подозрениями на опухоли костей;
* пациентам с выраженной общей и мышечной слабостью;
* пациентам с множественными неспецифическими жалобами на жажду, учащенным мочеиспусканием, болями в костях, сниженным настроением, общей и мышечной слабостью;
* пациентам с частыми диспепсическими жалобами: рвота, диарея;
* пациентам с судорогами (болезненные подергивания мышц) в мышцах;
* пациентам с хронической болезнью почек;
* пациентам, получающих лечение программным или перитонеальным диализом;
* пациентам после трансплантации почки;
* пациентам с ограниченным приемом продуктов, содержащих кальций, фосфор (молочные продукты, морепродукты);
* пациентам, имеющих ограничения длительного пребывания на улице: на солнце с чистым утренним воздухом;
* пациентам, принимающих глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон).

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

**Лечение первичного гиперпаратиреоза** - консервативное и хирургическое.

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

1. [↑](#footnote-ref-1)