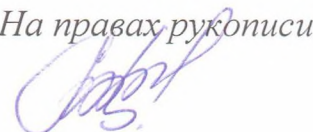


ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК: 616.44-002+616.441-053.8

На правах рукописи



**ТУРСУНОВА
САОДАТХОН БАХТИЁРОВА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В СОЧЕТАНИИ С ПАТОЛОГИЕЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора философии (PhD), доктора по
специальности 6D110102- Эндокринология

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Ниязова Наргис Фазлихудоевна

Душанбе -2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Общая характеристика работы	10
ГЛАВА 1. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (обзор литературы)	16
1.1. Общие сведения о первичном гиперпаратиреозе. Исторические аспекты изучения первичного гиперпаратиреоза	16
1.2. Этиология и факторы риска развития первичного гиперпаратиреоза	25
1.3. Современная классификация первичного гиперпаратиреоза	30
1.4. Взаимосвязь первичного гиперпаратиреоза и патологии щитовидной железы.....	41
1.5. Диагностика первичного гиперпаратиреоза.....	45
1.6. Современные методы лечения первичного гиперпаратиреоза.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Материалы исследования у пациентов молодого возраста	50
2.2. Методы исследования.....	52
2.3. Статистический анализ.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Ретроспективная картина исследования у лиц молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом	59
3.2. Проспективное исследование. Клинические проявления, формы и критерии диагностики первичного гиперпаратиреоза.....	70
3.2.1. Общая характеристика исследования. Частота встречаемости патологии щитовидной железы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Основные диагностические критерии	70
3.2.2. Клинико-диагностические особенности первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста	84

3.2.3. Классификация первичного гиперпаратиреоза	89
3.2.4. Объём хирургического вмешательства у выявленных пациентов..	102
3.3. Сравнительный анализ ретроспективного и проспективного этапов исследования первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста	105
3.4. Клинический случай первичного гиперпаратиреоза.....	115
ГЛАВА 4. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
ВЫВОДЫ	113
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
Публикации по теме диссертации	158
Приложения	

Перечень сокращений, условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГПТ – гиперпаратиреоз

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МВС – мочевыводящая система

МКБ – мочекаменная болезнь

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

НЛ – нефролитиаз

нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ОХЛ – общий холестерин

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратгормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЩЖ – паращитовидная железа

СД – сахарный диабет

СКТ – спиральная компьютерная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

Ca⁺⁺ - кальций ионизированный

Ca общий – кальций общий

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HRpQCT – количественная компьютерная томография высокого разрешения

TBS – трабекулярный костный индекс

VDR – рецептор витамина D

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) рассматривается как одна из значимых и актуальных проблем современной эндокринологии и эндокринной хирургии, что связано с трудностями своевременной диагностики, вариабельностью клинических проявлений и необходимостью выбора оптимальной лечебной тактики [60, с. 4-10]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, ПГПТ занимает третье место по частоте встречаемости среди эндокринных заболеваний, уступая лишь сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы [52, с.40-47; 103, с. 2315-2329; 138].

Первичный гиперпаратиреоз представляет собой эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие первичной патологии одной или нескольких околощитовидных желез, что сопровождается нарушением кальций-фосфорного обмена [32, с. 94–96; 52, с. 40–42;].

По данным П.С. Ветшева и соавт., высокий риск развития ПГПТ наблюдается у лиц в возрасте 40–60 лет, при этом заболевание чаще встречается у женщин, а распространённость ПГПТ в общей популяции составляет 0,1–1% [66, с. 90]. Данные популяционного исследования, проведённого N. Yu и соавт. в Шотландии, также подтверждают наличие выраженных возрастных и половых особенностей заболевания, демонстрируя увеличение частоты ПГПТ с возрастом и значительное преобладание заболевания среди женщин [102, с. 485–493]. Вместе с тем S. Minisola и соавт. отмечают значительную вариабельность распространённости заболевания в зависимости от исследуемой популяции, географического региона и возрастно-половых особенностей населения [103, с. 2316–2317]. Так, в США распространённость ПГПТ составила 233 случая на 100 000 женщин и 85 случаев на 100 000 мужчин, тогда как среди женщин перименопаузального возраста в странах Скандинавии данный показатель достигал 2–5%. Кроме того, в общей популяции Сербии распространённость

ПГПТ составила 0,3%, а среди лиц среднего и пожилого возраста в Китае — 0,2% [103, с. 2316–2317]. Согласно данным N.G. Mokrysheva и соавт., распространённость заболевания варьирует от 0,4 до 82 случаев на 100 000 населения, а соотношение мужчин и женщин составляет 1:3–1:4 [169, Article 1203437].

В последние годы наблюдается изменение клинического профиля заболевания. По данным М. Foroutan и соавт., если ранее ПГПТ преимущественно сопровождался выраженными костными, почечными и нервно-мышечными проявлениями, то в настоящее время благодаря совершенствованию лабораторной диагностики и широкому внедрению биохимического скрининга всё чаще выявляются бессимптомные формы заболевания [63, с. 158-161; 107, article e13290]. Диагностика ПГПТ существенно осложняется тем, что заболевание нередко дебютирует не само по себе, а через уже сформировавшиеся осложнения - боли в костях и суставах, нефролитиаз, хронический панкреатит, язвенную болезнь, расстройства памяти, раздражительность и сонливость. П.С. Ветшев и соавт. обозначают эту особенность как феномен «клинических масок» ПГПТ, существенно затрудняющих постановку своевременного диагноза [66, с. 90].

Несмотря на то, что первичный гиперпаратиреоз преимущественно изучен у пациентов старших возрастных групп, особенности его клинического течения, лабораторной картины и диагностических проявлений у лиц молодого возраста остаются недостаточно освещёнными. В литературе представлены лишь отдельные исследования, посвящённые ПГПТ у молодых пациентов, что подчёркивает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы [37, с. 163-169; 139, с. 35-39; 142, с. 22-28; 143, с. 57].

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение клинико-диагностических особенностей ПГПТ у лиц молодого возраста в различных регионах Республики Таджикистан, характеризующихся различной степенью йодной недостаточности.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Первичный гиперпаратиреоз на данный момент активно исследуется и изучается как в отечественной, так и в мировой эндокринологии. Последние года среди отечественных ученых выделяются [Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Макаров И.В., Рунова Г.Е.] которые проявляют интерес на такие аспекты как патогенез, диагностика и лечения первичного гиперпаратиреоза. Стоит отметить то, что основные усилия этих ученых направлены на изучении эпидемиологической ситуации, его влияния на кальций-фосфорный гомеостаз, а также разработке и внедрение современных методов диагностики, который включает в себе применение высокочувствительных биохимических и диагностические методы визуализации.

Несмотря на активные работы в настоящем, ряд вопросы касательно первичного гиперпаратиреоза остается недостаточно изученным. Хотелось бы отметить то, что наиболее количество исследование и научные работы направлены на ПГПТ у больных старшей возрастной категории, наиболее часто у лиц старше 50 лет. Четких обоснование к этому нет, но бытует мнение то, что это чаще связано с наступлением менопаузы у женщин. Что касается молодого возраста, информации единичные и при этом во многих ситуациях ПГПТ у данной категории больных описаны в сочетании с множественными эндокринными неоплазиями разного типа.

Кроме того, представляет интерес влияние региональных особенностей, а именно степень йодной недостаточности, на развитии и диагностику ПГПТ, который свою очередь остается малоизученным. Безусловно, имеются научные источники и материалы, посвященные изучению тиреоидной патологии в сочетании с первичным гиперпаратиреозом в мире, но подобные научные работы практически отсутствуют в Республике Таджикистан.

В связи с этим изучение диссертационной темы «клинико-диагностических особенностей ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы у лиц молодого возраста» в условиях йодной недостаточности различной степени тяжести представляет научный интерес. Кроме того, данная работа может внести значимый вклад в развитие эндокринологии.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Диссертационная работа, предлагаемая на соискание доктора PhD, выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии Государственного образовательного учреждения «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» по теме «Эндокринные заболевания, как медико-социальная проблема современности в Таджикистане на 2020-2025 гг.».

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить и оценить клинико-диагностические особенности ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы среди пациентов молодого возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить и оценить частоту сочетания первичного гиперпаратиреоза с различными патологиями щитовидной железы у лиц молодого возраста.
2. Выявить различия в клинических и диагностических проявлениях первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с наличием и при отсутствии заболеваний щитовидной железы.
3. Определить ключевые факторы риска, способствующие развитию первичного гиперпаратиреоза в сочетании с патологиями щитовидной железы у лиц молодого возраста.
4. Сформировать алгоритм, направленный на своевременное выявление первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов в сочетании с патологиями щитовидной железы.

Объект исследования

Основную группу исследования составили 63 пациента с диагнозом первичного гиперпаратиреоза, а также 40 респондентов, которые вошли в контрольную группу (без патологии первичного гиперпаратиреоза) в возрасте от 18 до 44 лет. Обследование проводилось в Республиканском клиническом центре эндокринологии в период с 2021 по 2024 годы.

Предмет исследования.

Предметом исследования являлись клинико-диагностические особенности первичного гиперпаратиреоза в сочетании с патологией щитовидной железы у лиц молодого возраста. В ходе работы проводились сбор жалоб, анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, а также физикальное обследование пациентов.

Лабораторное обследование включало определение уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, альбумина, витамина D, паратгормона,

ТТГ и свободного тироксина (свТ4) в крови, а также экскреции кальция и фосфора в суточной моче. Дополнительно рассчитывался альбумин-скорректированный кальций по формуле: общий кальций (ммоль/л) + 0,02 × [40 - сывороточный альбумин (г/л)], а также индекс PFindex по формуле:

$Ca \times ПТГ / P$, где концентрации Ca и P выражены в ммоль/л, ПТГ в пмоль/л. Расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.

$СКФ=141 \times \min(\text{креатинин}/к, 1)^\alpha \times \max(\text{креатинин}/к, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{возраст}} \times \text{половой коэффициент}$

Инструментальные исследования: (УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, при необходимости УЗИ почек, надпочечников и брюшной полости. Денситометрия (оценка снижения минеральной плотности по Z-критериям). По необходимости сцинтиграфия щитовидной и околощитовидных желез[55, с. 49-54].

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан были изучены особенности клинических форм ПГПТ у лиц молодого возраста в сочетании различными патологиями щитовидной железы на основе ретроспективного анализа и перспективного исследования. Впоследствии которого, выявлены факторы развития первичного гиперпаратиреоза у лиц с различными патологиями щитовидной железы.

Впервые в Республике Таджикистан разработан способ ранней диагностики первичного гиперпаратиреоза с наличием патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Суть заключается в том, что теоретические и методологические аспекты, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, могут быть эффективно применены в образовательной практике медицинских вузов для обучения студентов. А также правильная организация скринингового обследования с уточнением кальций-фосфорного обмена у лиц молодого возраста позволит своевременно диагностировать ранние стадии патологии околощитовидных

желез, предупредить развития осложнения и инвалидизацию пациентов молодого возраста.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлена динамика выявления первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста в Республике Таджикистан за период 2013–2021 гг., характеризующаяся увеличением частоты диагностики заболевания с 0,45 до 3,65 случаев на 100 000 населения. Установлено, что более половины случаев ПГПТ сопровождаются патологией щитовидной железы (56%), при этом наиболее распространённым вариантом тиреоидной патологии являлся многоузловой зоб. Заболевание преимущественно выявлялось у пациентов в возрасте 30–35 лет с преобладанием лиц женского пола (83,5%; соотношение женщин и мужчин 5:1). Выявлено, что в 56% случаев ПГПТ сочетался с патологиями щитовидной железы, среди которых наиболее распространенной патологией был многоузловой зоб. Заболевание чаще всего манифестировало в возрасте 30-35 лет; женщины составили 83,5% выборки при соотношении полов 5:1.

2. Выявлены клинико-диагностические особенности первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста в зависимости от наличия патологии щитовидной железы. При изолированном ПГПТ преимущественно выявлялась костная форма заболевания - у 67,9% пациентов, тогда как при сочетании ПГПТ с патологией щитовидной железы чаще определялись смешанная (45,7%) и висцеральная (20,0%) формы заболевания. У пациентов с сочетанной патологией щитовидной железы достоверно чаще встречались психоневрологические проявления (77,1%; $p=0,003$) и нормокальциемический вариант ПГПТ (34,3% против 10,7% при изолированном ПГПТ; $p=0,039$), что свидетельствует о необходимости расширенного диагностического поиска данной категории пациентов..

3. Определены клинико-диагностические признаки, ассоциированные с выявлением первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с патологией щитовидной железы, включая наличие узловых изменений щитовидной

железы, особенности локализации патологически изменённых околощитовидных желез и нарушения минерального обмена. Установлено преимущественное расположение поражённых околощитовидных желез в нижних отделах с преобладанием левосторонней локализации (51,3%). На основании полученных результатов разработан и запатентован алгоритм раннего выявления ПГПТ у лиц молодого возраста (малый патент Республики Таджикистан № TJ 1571), предусматривающий проведение оценки функции околощитовидных желез у пациентов с патологией щитовидной железы при наличии клинико-диагностических признаков заболевания независимо от выраженности гиперкальциемии.

Степень достоверности результатов. Обоснованность результатов диссертационной работы, предлагаемой на соискание научной степени доктора PhD, обеспечивается надежностью собранных данных, репрезентативностью исследуемого материала, статистической обработкой данных и публикациями. Практические рекомендации и выводы основываются на научном анализе данных, полученных в процессе диагностики и терапии первичного гиперпаратиреоза, сочетающегося с патологией щитовидной железы у лиц молодого возраста.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа, предлагаемой на соискание научной степени доктора PhD, соответствует требованиям паспорта ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110102 – «Эндокринология», и охватывает подпункт 3.2. - «Гормоны, их биохимические и функциональные свойства. Методы исследования гормонов и их активности»; 3.7. – «Фундаментальные аспекты структуры, регуляции, развития и функционирования желез внутренней секреции и тканей с эндокринной активностью, при различных патологических состояниях организма»; 3.9. – «Разработка лабораторных и клинических методов диагностики и профилактики патологических состояний эндокринной системы, а также изучение факторов риска эндокринных заболеваний»

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования.

Автором выполнен весь объем клинических исследований самостоятельно. Составлен обзор литературы, охватывающий отечественные и зарубежные литературы, и разработан план исследования. Автор лично осуществил ретроспективный анализ пациентов за период с 2013 по 2021 годы.

Автор самостоятельно проводил анкетирование больных с учетом жалоб, интерпретированные результаты опросника по качеству жизни до и после операции, а также проведены измерения антропометрических показателей. Выполнена интерпретация уровней таких гормонов как паратгормон, ТТГ, тиреоидных гормонов, витамин D, биохимические показатели фосфора, общего и ионизированного кальция, а также расчет альбумин скорректированного кальция в крови.

В ходе исследования выполнен статистический анализ собранных данных, сформулированы ключевые выводы и разработаны практические рекомендации. Теоретические, методологические и практические результаты были продемонстрированы и опубликованы на различных уровнях научных мероприятий: международных, республиканских, региональных, межвузовских и вузовских научно-практических конференциях, которые проходили как на территории Таджикистана, так и за его пределами в период с 2021 по 2025 годы.

Апробация и реализация результатов диссертации.

В рамках диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, отражающих основные положения и результаты исследования, из которых 4 статьи напечатаны в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ.

Остальные 15 работ опубликованы в сборниках материалов ежегодных научно-практических конференций с международным участием, проведенных ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», (Душанбе, 2021-2025), а также в материалах 83-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества имени профессора

Н.П.Пятницкого (Краснодар 2022г) и научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сопутствующая патология» (Курск 2023). По результатам диссертационного исследования зарегистрирован 1 патент №ТJ1571 «Способ выявления и диагностики первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с патологией щитовидной железы». Также получено 1 удостоверение на рационализаторское предложение №3618/R1106 «Способ ранней диагностики первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с узловым зобом».

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 19 научных работ, из которых 4 статьи напечатаны в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан. Кроме того, получены патент № ТJ1571 и удостоверение на рационализаторское предложение №3618/R1106.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 162 страницах и состоит из введения, общей характеристики исследования, обзора литературы, раздела описывающего материалы и методы исследования, двух глав с результатами собственных исследований, клинического случая, описывающего рецидив ПГПТ во время беременности, обсуждения результатов, выводов, рекомендаций по их практическому применению и списка литературы. В работе представлены 25 таблиц и 31 рисунка. Список литературы включает 175 источников: 79 на русском языке и 96 на иностранных языках соответственно.

ГЛАВА 1. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В СОВРЕМЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие сведения о первичном гиперпаратиреозе. Исторические аспекты изучения первичного гиперпаратиреоза

Изучение паращитовидных желез (ПЩЖ) насчитывает более полутора веков. Одним из первых исследователей, описавших структуры, соответствующие ПЩЖ, был британский анатом Ричард Оуэн. В 1862 году при исследовании анатомии индийского носорога он отметил «маленькое, компактное, дольчатое, железистое тело жёлтого цвета, обращённое к железе в месте выхода вен» [130, с. 31]. Подготовленный Р. Оуэном анатомический образец до настоящего времени хранится в Музее Королевского хирургического колледжа [130, с. 31].

В дальнейшем значительный вклад в изучение ПЩЖ внесли шведский учёный Ивар Сандстрём и американский физиолог Уильям Джордж Макколлум. Как указывает Л.М. Фархутдинова, «в 1880 году И. Сандстрём впервые описал у человека участки железистой ткани, расположенные на задней поверхности щитовидной железы, и назвал эти образования паращитовидными железами» [73, с. 95]. Однако функциональное значение ПЩЖ оставалось неясным вплоть до начала XX века. В 1905 году У.Дж. Макколлум установил связь посттиреоидэктомической тетании с развитием гипокальциемии вследствие повреждения ПЩЖ. По словам Л.М. Фархутдиновой, это открытие «подтвердило роль данных желез как самостоятельного эндокринного органа, участвующего в регуляции кальций-фосфорного обмена» [72, с. 40; 73, с. 95].

В настоящее время установлено, что закладка околощитовидных желез начинается приблизительно на пятой неделе внутриутробного развития. Как отмечают Л. Гримелиус и соавт., «количество и анатомическое расположение ПЩЖ могут характеризоваться значительной вариабельностью, в большинстве случаев у человека определяются четыре ПЩЖ, однако описаны случаи

наличия пяти и более желез с различной эктопической локализацией» [86, с. 1-24]. Значительным этапом в изучении функций ПЩЖ стало выделение Дж.Б. Коллипом в 1925 году паратиреоидного гормона (ПТГ), что позволило существенно расширить представления о механизмах регуляции кальций-фосфорного обмена. В дальнейшем С. Берсон и Р. Ялоу разработали радиоиммунный метод определения ПТГ, открывший новые возможности для прижизненной лабораторной диагностики заболеваний ПЩЖ. Как отмечает Л.М. Фархутдинова, «обнаружение кальций-чувствительных рецепторов на поверхности паратиреоцитов в 1993 году позволило существенно расширить представления о механизмах функционирования околощитовидных желез» [72, с. 40–41; 73, с. 95].

Изучение первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) как самостоятельной нозологической формы началось в конце XIX века. Как указывает Л.М. Фархутдинова, «Ф.Д. фон Реклингхаузен описал тяжёлое поражение костной ткани, впоследствии получившее название фиброзно-кистозного остеита» [73, с. 95–96]. Указанное наблюдение привлекло внимание исследователей к патологии ПЩЖ и способствовало дальнейшему развитию методов лечения заболевания. В 1925 году австрийский хирург Ф. Мандл впервые выполнил удаление паратиреоидной опухоли, что, по словам Л.М. Фархутдиновой, «положило начало развитию хирургического лечения ПГПТ как основного метода терапии данного заболевания» [73, с. 96].

До середины XX века ПГПТ рассматривался как редкое заболевание, проявлявшееся преимущественно тяжёлыми клиническими формами с выраженной гиперкальциемией. Существенное изменение представлений об эпидемиологических особенностях заболевания стало возможным благодаря развитию лабораторной диагностики. Как отмечает Л.М. Фархутдинова, «внедрение автоматических биохимических анализаторов и скринингового определения уровня кальция крови позволило значительно увеличить выявляемость заболевания, включая бессимптомные и нормокальциемические

формы ПГПТ» [73, с. 96]. Данная тенденция подтверждается исследованиями, проведёнными в различных регионах мира [107, e13290].

Выделение нормокальциемического варианта ПГПТ стало важным этапом развития современной классификации заболевания. Как указывают Р. Истелл и соавт., «нормокальциемический ПГПТ характеризуется стойко нормальным уровнем кальция в сыворотке крови при повышенном уровне паратиреоидного гормона в отсутствие вторичных причин гиперпаратиреоза» [100, с. 348–349]. Официальное признание данной формы состоялось на III Международном семинаре по ведению бессимптомного ПГПТ, проведённом в 2008 году, результаты которого были опубликованы в 2009 году [100, с. 348–349].

Эпидемиологические данные ПГПТ в мире. Эпидемиологические показатели первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) существенно различаются в зависимости от географического региона, возрастно-половой структуры обследуемой популяции и доступности лабораторного скрининга. В этой связи особую роль сыграло развитие лабораторной диагностики: как указывают Н.Г. Мокрышева и соавт., «за последние десятилетия отмечено резкое увеличение заболеваемости ПГПТ, в основном за счёт выявления мягких форм заболевания, что прежде всего обусловлено совершенствованием методов диагностики и внедрением скрининга кальциемии в странах Северной Америки, Западной Европы и Азии» [32, с. 94]. Подтверждая данную закономерность, Л.М. Фархутдинова отмечает, что «внедрение автоматических биохимических анализаторов и скринингового определения уровня кальция крови позволило значительно увеличить выявляемость заболевания, включая бессимптомные и нормокальциемические формы ПГПТ» [73, с. 96].

Вместе с тем столь значительная вариабельность эпидемиологических показателей обусловлена не только уровнем скрининговой диагностики, но и отсутствием единых международных диагностических стандартов. Как указывают Е.Ю. Кудашкина и соавт., «частота выявления ПГПТ составляет от 0,4 до 18,8 случаев на 10 000 человек, а вариабельность данных является следствием отсутствия крупных международных исследований с едиными

стандартами диагностики» [51, с. 53]. Несмотря на это, по данным Н.Г. Мокрышевой и соавт., «в общей популяции распространённость ПГПТ составляет в среднем 0,86–1%» [32, с. 96].

Наряду с региональными различиями заболевание характеризуется выраженными половозрастными особенностями. Как установили В.S. Miller и соавт., «первичный гиперпаратиреоз встречается чаще у лиц женского пола во всех возрастных группах, при этом частота заболевания начинает устойчиво возрастать после 25 лет у лиц обоего пола, достигая максимума в возрасте 56–60 лет у мужчин и 56–65 лет у женщин» [83, с. 795-799]. В дополнение к этому, по данным Н.Г. Мокрышевой и соавт., «средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54–59 лет, а соотношение мужчин и женщин в среднем достигает 1:3» [32, с. 96]. Помимо половозрастных факторов, определённую роль играет расовая принадлежность: М.W. Yeh и соавт. указывают, что «заболеваемость ПГПТ наиболее высока среди лиц негроидной расы, несколько ниже — среди представителей европеоидной расы и значительно ниже среди выходцев из Азии и стран Латинской Америки» [111, с. 1122-1129].

Таким образом, современные эпидемиологические данные свидетельствуют о выраженной варибельности показателей ПГПТ, что определяется различиями в уровне скрининговой диагностики, половозрастной структуре населения и региональных особенностях выявления заболевания [144, с. 931-936]. Подробная характеристика эпидемиологических особенностей ПГПТ в отдельных регионах мира представлена в последующих подразделах.

Северная и Южная Америка

В одном из крупных эпидемиологических исследований, проведённых в Южной Калифорнии в период с 1995 по 2010 год, была изучена заболеваемость и распространённость ПГПТ среди расово смешанного населения [152, с.1-7]. Как указывают М.W. Yeh и соавт., «уровень заболеваемости ПГПТ в исследовании, включавшем около 3,5 миллиона человек, колебался от 34 до 120 случаев на 100 000 женщин и от 13 до 36 случаев на 100 000 мужчин» [112, с. 1122-1129]. Авторы также отмечают, что «ПГПТ чаще встречался среди лиц

негроидной расы: уровень заболеваемости достигал 92 случаев на 100 000 среди женщин и 46 случаев на 100 000 среди мужчин ($p < 0,0001$)» [112, Р. 1123]. За период наблюдения, по данным тех же авторов, «частота ПГПТ увеличилась с 76 до 233 случаев на 100 000 женщин и с 30 до 85 случаев на 100 000 мужчин» [112, Р. 1124]. По данным L.J. Melton, «аналогичная тенденция к росту заболеваемости ПГПТ наблюдалась на протяжении нескольких десятилетий и в других регионах Северной Америки» [121, с. N12-17].

В Южной Америке эпидемиологическая ситуация характеризуется иными особенностями. S. Minisola и соавт. указывают, что пациенты с ПГПТ в данном регионе преимущественно представлены женщинами с симптомными формами заболевания и более высоким уровнем кальция в сыворотке крови по сравнению с пациентами Северной Америки. Данный вывод может быть связано с ограниченной доступностью скрининговой диагностики; при этом авторы подчёркивают отсутствие крупных популяционных исследований по ПГПТ в Южной Америке [103, с. 2316].

Западная Европа

Эпидемиологические исследования, проведённые в странах Западной Европы, свидетельствуют о росте выявляемости ПГПТ и выраженном преобладании заболевания среди женщин. В Дании, как указывают A. Abood и соавторы, «в период с 1977 по 2010 год отмечалось линейное увеличение заболеваемости ПГПТ, при этом в 2010 году ежегодный показатель составил 16 случаев на 100 000 населения» [82, с. A4567; 145, с. 765-769].

S. Minisola и соавт., установили, что наиболее выраженный рост заболеваемости пришелся на женщин старше 50 лет, в этой группе прирост оказался пятикратным по сравнению с более молодыми пациентками [103, с. 2315-2329].

В Испании, по данным J. Darba и A. Marsa, среди пациентов с заболеваниями паращитовидных желез женщины составляли 74,7%, а госпитализации, связанные с гиперпаратиреозом, достигали 90,23%; при этом

заболеваемость неутонченным гиперпаратиреозом увеличивалась до 40,3 случая на 100 000 женщин и 13,7 случая на 100 000 мужчин [99, с. e0230130].

В странах Скандинавии, как указывают S. Minisola и соавт., распространённость ПГПТ среди женщин пери- и постменопаузального возраста составляла 2–5%, тогда как в Швеции среди мужчин данный показатель был существенно ниже и оценивался примерно в 0,73% [103, с. 2315-2329]. В Италии, по данным С. Cirigliani и соавт., ретроспективный анализ, включавший 46 275 госпитализаций по поводу ПГПТ, показал преобладание женщин, доля которых составила 69% [95, с. 481-487]. Сходная тенденция отмечена в Англии и Уэльсе, где, как установили L.M. Evans и соавт., в 2000–2010 годах паратиреоидэктомия по поводу ПГПТ выполнялась у женщин приблизительно в три раза чаще, чем у мужчин [80, с. 339-342].

Таким образом, европейские эпидемиологические данные указывают на возрастающую с возрастом частоту выявления ПГПТ, особенно у женщин старше 60 лет, что подчёркивает высокую распространённость заболевания в этой группе.

Восточная Европа

Эпидемиологические данные по странам Восточной Европы носят преимущественно одноцентровый характер и отражают региональные особенности выявляемости ПГПТ. В Чешской Республике, как указывают P. Broulik и соавт., «заболеваемость ПГПТ составляет примерно 24 случая на 100 000 населения в год, при этом женщины болеют значительно чаще мужчин» [94, с. 112-121]. В Сербии, как указывают V.D. Ignjatovic и соавт., «хотя распространённость ПГПТ в общей популяции составляет около 0,3%, среди 2267 пациентов с тиреоидитом Хашимото она возросла до 1,89%, что может свидетельствовать о роли аутоиммунных механизмов в развитии сочетанной патологии» [114, с. 86-90].

Румынские исследователи С. Ghervan и соавт. установили, что «при проведении ультразвукового исследования щитовидной железы у 2662 пациентов инциденталомы ОЩЖ были случайно выявлены у 32 из них, при

этом функциональная аденома паращитовидных желез подтверждена у 12 пациентов» [109, с. 187-191]. В Венгрии J. Toke и соавт. показали, что «среди пациентов с гиперкальциемией, обусловленной повышенным уровнем ПТГ, спорадическая форма ПГПТ являлась наиболее частой причиной данного состояния» [134, с. 236-245].

Отдельного внимания заслуживают данные о злокачественном поражении ОЩЖ в регионе. P. Libansky и соавт. установили, что «среди пациентов с ПГПТ в Чешской Республике злокачественная этиология заболевания была верифицирована в 0,19% случаев» [133, с. 925]. По данным A. Ozolins и соавт., «в латвийском центре доля пациентов с карциномой ОЩЖ среди оперированных по поводу ПГПТ составила 2,1%» [105, с. 943-951].

Приведённые данные характеризуют ситуацию в отдельных странах региона и, очевидно, не исчерпывают картину распространённости ПГПТ в Восточной Европе в целом — систематических многоцентровых исследований здесь по-прежнему недостаточно.

Азия, Австралия и Африка

В странах Азии, как свидетельствуют данные систематического обзора S.K. Yadav и соавт., «в развивающихся странах, где отсутствует регулярный скрининг уровня кальция в крови, клиническая картина ПГПТ, как правило, остаётся классической, характеризующейся преимущественным поражением костей и почек» [140, с. 105-110]. Вместе с тем ряд стран демонстрирует положительную динамику. В Индии, по данным A.K. Arya и соавт., «за 25 лет наблюдения с 1995 по 2019 год зафиксирован значительный рост доли бессимптомных форм ПГПТ — с 3% в первом десятилетии до 13% во втором, что авторы связывают с улучшением кальциевого и витамин D-статуса населения» [148, с. 253-259], аналогичные данные указаны в работе S.K. Bhadada [89, с. 238-245],

На Ближнем Востоке эпидемиологическая ситуация характеризуется высокими показателями выявляемости ПГПТ. В Бахрейне, как указывают J. Abdulla и Y.M. Suwaif, «распространённость ПГПТ составила 274 случая на 100

000 населения, при этом возрастнo-скорректированная заболеваемость достигала 179 случаев на 100 000 в год, причём оба показателя значительно возрастали в группе пациентов старше 50 лет» [81, с. 257-264]. В Саудовской Аравии Y. Al Saleh и соавт. установили, что «по сравнению с предыдущими исследованиями отмечается нарастающая тенденция роста числа выявленных случаев ПГПТ, при этом текущий показатель составил 12,8 случая на 100 000 госпитализированных пациентов» [141, с. 155]. Опыт канадских исследователей также представляет интерес: H.Z. Marzouki и соавт. в ходе 7-летнего исследования на 147 пациентах с ПГПТ в Монреале установили закономерности расположения аденом ОЩЖ, которые имеют непосредственное значение для планирования хирургического лечения [119, с. 551-554]. Аналогичные хирургические аспекты ПГПТ были изучены В. Filser и соавт. на материале 156 пациентов в Германии [137, с. 1607-1614].

В Китае за последнее десятилетие отмечена выраженная трансформация клинического профиля заболевания. Как указывают L. Zhao и соавт., «в период с 2000 по 2010 год в Китае наблюдалось снижение частоты симптомных форм ПГПТ и увеличение доли случаев, выявляемых на стадии бессимптомной гиперкальциемии, что связано с расширением применения биохимического скрининга и ультразвуковой диагностики» [165, с. 721-728]. Данную тенденцию подтверждают X.A. Yao и соавт., отмечая, что «клинический профиль ПГПТ у китайских пациентов продолжает эволюционировать в сторону более лёгких форм заболевания» [166, с. 336-341].

В Австралии, по данным S. Minisola и соавт., «отмечается значительный рост возрастнo-стандартизированных показателей паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ, причём заболевание значительно чаще диагностируется у женщин» [103, с. 2315-2329]. В странах Африки и Центральной Азии крупные популяционные эпидемиологические исследования ПГПТ по-прежнему отсутствуют, что обусловлено ограниченной доступностью скрининговой диагностики в данных регионах [140, с. 105-110].

Российская Федерация

Современные отечественные исследования свидетельствуют о постепенном увеличении числа диагностируемых случаев первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в Российской Федерации, что во многом связано с совершенствованием методов лабораторной диагностики и повышением настороженности врачей в отношении данного заболевания [76, с. 25-28; 169, article 1203437]. Как указывает Л.М. Фархутдинова, «в Российской Федерации сохраняются сложности раннего выявления ПГПТ: большинство случаев диагностируется уже на стадии развития осложнений, тогда как доля неосложнённых форм заболевания не превышает 30%» [72, с. 40-45].

Региональные исследования свидетельствуют о значительной неоднородности показателей выявляемости заболевания. По данным Н.Г. Мокрышевой и соавт., «в Москве в 2010 году распространённость ПГПТ составляла 4 случая на 100 000 взрослого населения, тогда как к 2017 году данный показатель увеличился до 13 случаев на 100 000; в Московской области распространённость составила 3,4 случая на 100 000 взрослого населения» [32, с. 96–97].

В исследовании, проведённом в Тюменской области, максимальная частота ПГПТ зарегистрирована среди лиц старше 60 лет; женщины составили 94% от общего числа пациентов. Авторы также отмечают преобладание неклассических проявлений заболевания, среди которых ведущее место занимала сердечно-сосудистая патология [31, с. 24-30].

Создание Всероссийского онлайн-регистра ПГПТ впервые открыло возможность систематически отслеживать распространённость и клинические особенности заболевания в стране. Как указывают Н.Г. Мокрышева и соавт., «анализ данных 6003 пациентов из 81 региона Российской Федерации показал, что симптомный ПГПТ наблюдался у 74,3% пациентов, костная патология выявлена в 62,5% случаев, а сердечно-сосудистые заболевания — у 48% пациентов» [169, Article 1203437].

Авторы подчёркивают, что, несмотря на повышение выявляемости заболевания после создания регистра, у большинства пациентов на момент

постановки диагноза по-прежнему сохраняются нарушения кальций-фосфорного обмена красноречивое свидетельство того, что заболевание выявляется поздно [169, article 1203437].

Республика Таджикистан

Крупные эпидемиологические исследования, посвящённые ПГПТ в Республике Таджикистан, в настоящее время практически отсутствуют. Одним из наиболее значимых отечественных исследований является диссертационная работа Ф.А. Туракулова, в которой за период с 1991 по 2006 год были проанализированы данные 78 пациентов с ПГПТ. Как указывает автор, «у 62,8% пациентов наблюдалась костная форма заболевания, у 15,4% — смешанная форма, а у 21,8% пациентов выявлялось сочетание ПГПТ с эндемическим зобом» [70, с. 45]. По данным того же автора, «наиболее тяжёлое и осложнённое течение заболевания наблюдалось у пациентов со смешанной формой ПГПТ, а также при сочетании ПГПТ с эндемическим зобом» [70, с. 67].

Ограниченное количество исследований и отсутствие национального регистра не позволяют в полной мере оценить реальную распространённость ПГПТ в Республике Таджикистан, что подчёркивает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы

1.2. Этиология и факторы риска развития первичного гиперпаратиреоза

Генетические и наследственные факторы: Этиология первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в большинстве случаев связана с одиночными аденомами паращитовидных желез (ПЩЖ). Как указывает М. Kochman, «гиперпаратиреоз, как правило, обусловлен солитарной доброкачественной аденомой ПЩЖ в 85% случаев, реже — множественным поражением паращитовидных желез в форме гиперплазии и/или множественных аденом в 15% случаев, и лишь менее чем в 1% случаев — карциномой паращитовидной железы» [116, с. 257]. Злокачественные новообразования ОЩЖ, несмотря на редкость, характеризуются агрессивным течением: как указывают А. Ozolins и соавт., «оценка злокачественных опухолей ОЩЖ у двух европейских пациентов со спорадическими ПГПТ подтвердила их крайне низкую

распространённость, однако высокий риск рецидива и неблагоприятный прогноз» [105, с. 943-951].

Особого внимания заслуживает топическая изменчивость направления ОЩЖ. Как указывают А.И. Хрипун и соавт., «по разным данным, у 9–20% пациентов с гиперпаратиреозом диагностируют эктопированные паращитовидные железы, которые возникают вследствие аномальной миграции во время эмбриогенеза» [69,с.20]. Авторы также отмечают, что «эктопированные паратиреомы могут располагаться в ретро- и параэзофагеальном пространстве, внутритимусно, аортопульмональном окне и каротидном влагалище, среди других мест средостения» [69, с. 20].

Помимо различных опухолей, существуют наследственные формы ПГПТ, которые встречаются значительно реже, составляя около 5–10% всех случаев [32, с. 94; 34, с. 35]. К наиболее известным наследственным синдромам относятся множественная эндокринная неоплазия (МЭН) типов 1, 2А и 4. Как указывает Л.В. Кондратьева, синдром МЭН 1, или синдром Вермера, «возникает вследствие мутаций гена MEN1, ответственного за синтез белка менина, который регулирует клеточный цикл и пролиферацию клеток; для этого синдрома характерно развитие опухолей околощитовидных желез, поджелудочной железы и передней доли гипофиза» [34, с. 35-36].

Синдром МЭН 2А (синдром Сиппла) обусловлен мутациями гена RET. Как указывают А.М. Горбачева и соавт., «мутации гена RET кодируют рецептор тирозинкиназы, обеспечивающий нормальный рост и развитие клеток» [18, с. 23-34]. Синдром МЭН 4 связан с мутациями гена CDKN1B. По данным Е.О. Мамедовой и соавт., «ген CDKN1B кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 1В, участвующий в регуляции клеточного цикла» [36, с. 23-29]. Генетические основы семейных форм гиперпаратиреоза подробно рассмотрены в работе J.E. Blau и W.F. Simonds, в которой установлено, что «многие доброкачественные и злокачественные спорадические опухоли ПЩЖ обусловлены мутациями в генах-супрессорах опухолевого роста,

первоначально идентифицированных при изучении наследственных синдромов» [91, с. 58-66].

Другие наследственные формы ПГПТ включают семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. Как отмечает В.А. Белобородов, «семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, вызванная мутациями в генах кальций-чувствительных рецепторов (CASR), а также в генах GNA11 и AP2S1, передающих сигналы через кальций-чувствительные рецепторы» [13, с. 197–198]. Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти также относится к наследственной форме ПГПТ. По данным А.М. Горбачевой и соавт., «данный синдром связан с мутациями гена CDC73, кодирующего белок парафибромин, критическим для регуляции клеточного роста и пролиферации» [18, с. 23-34].

На молекулярном уровне патогенез спорадических форм ПГПТ также хорошо изучен. По данным А.И. Гарифуллина и соавт., «соматические мутации в гене MEN1 являются одними из наиболее частых генетических изменений при спорадических аденомах ПЩЖ и встречаются примерно в 20–40% случаев; потеря гетерозиготности в локусе 11q13 обнаружена также примерно у 35% спорадических аденом» [43, с. 6]. Авторы также отмечают, что «сверхэкспрессия белка циклина D1, положительно регулирующего переход между фазами G1 и S клеточного цикла, наблюдается у 20–40% спорадического аденома и около 90% карцином ПЩЖ. Геномное профилирование показало амплификацию области, составляющей ген циклина D1 (CCND1), в 29% проанализированных случаев рака ПЩЖ, причём 80% из них являются взаимоисключающими для мутации гена CDC73» [43, с. 7].

Клиническое значение мутации в гене MEN1 при наследственных формах ПГПТ подробно проиллюстрировано в работе А.К. Еремкиной и соавт., описавшие пациентов с фиброзно-кистозным остеитом, вызывают ПГПТ при верифицированной мутации МЭН1, при этом авторы подчёркивают, что «минеральная форма костной ткани при ПГПТ/МЭН1, как правило, ниже в возникновении со спорадической формы ПГПТ» [71, с. 82].

Внешние факторы риска в развитии ПГПТ. Среди внешних факторов риска ПГПТ особое место занимает ионизирующее излучение. В середине XX века облучение головы и шеи в терапевтических дозах широко применялось при лечении акне, гипертрофии миндалин и шейной лимфаденопатии и лишь спустя десятилетия выяснилось, что подобная практика существенно повышает риск опухолей как щитовидной, так и паращитовидных желёз. По данным J. A. Cohen и соавт., «от 11 до 30% пациентов с ПГПТ имели эпизоды заражения в анамнезе, латентный период между облучением и развитием ПГПТ рассматривался от 35 до 50 лет; Высокие дозы облучения, превышающие 1200 рад, значительно увеличивают риск формирования аденоматозных поражений околощитовидных желёз» [98, с. 581–584].

Среди лекарственных факторов риска особое место занимают препараты лития. По данным Rokhrel В соавт., «хроническое употребление препаратов лития, назначаемых для лечения и профилактики биполярного расстройства, является основанием для риска развития ПГПТ, при этом литий-ассоциированный ПГПТ чаще развивается мультигландулярными поражениями паращитовидных желёз» [138]. Приём лития может сопровождаться эндокринными нарушениями, включая гипотиреоз, нефрогенный несахарный диабет и гиперпаратиреоз». Данный механизм, по данным тех же авторов, «связан со снижением чувствительности кальций-чувствительных рецепторов ОЩЖ к последствиям, следствием которых для подавления секреции ПТГ является более высокая концентрация факторов в крови, что способствует формированию литий-ассоциированного гиперпаратиреоза» [138]. Как указывают N. Perrier и соавт., «литий-ассоциированный ПГПТ сопровождается мультигландулярными поражениями в 60% случаев, частота его развития среди пациентов, принимающих литий, составляет 1,3%» [160, с. 2374].

Среди других факторов риска развития ПГПТ резко острая и хроническая интоксикация, в том числе вызванные лекарственными средствами, неблагоприятное воздействие окружающей среды и использование препаратов на основе воздействия. Как отмечает Н.А. Прокофьева, «у женщин индекс

массы тела считается высоким независимым фактором риска развития ПГПТ, а воздействие внешних факторов способно потенцировать патологические процессы в ОЩЖ» [60, с. 18].

Дефицит витамина D как фактор риска развития ПГПТ. Дефицит витамина D рассматривается как важный фактор риска развития первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) и связанных с ним осложнений. В настоящее время обсуждаются два основных патогенетических механизма данной взаимосвязи. Согласно первым теориям, как указывает Л.А. Суплотова и соавт., «ПТГ приводит к превращению 25(OH)D в 1,25(OH)₂D, активируя почечный фермент 1- α -гидроксилазу, при этом суммарная концентрация 25(OH)D снижается, что может привести к развитию его дефицита; повышенные уровни 1,25(OH)₂D при ПГПТ, в свою очередь, могут блокировать дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени» [17, с. 23–24].

Согласно альтернативной концепции, дефицит витамина D само по себе является провоцирующим фактором. Как указывают те же авторы, «дефицит 25(OH)D является провоцирующим явлением, ведущим к гиперплазии ОЩЖ и последующим аденоматозным изменениям; это связано со снижением экспрессии рецепторов витамина D (VDR) и кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в гиперпластических и аденоматозных ОЩЖ, что может способствовать пролиферации клеток и прогрессированию ПГПТ» [17, с. 24].

Клиническое значение данной взаимосвязи подтверждено эпидемиологическими данными. По данным Г.Е. Руновой и соавт., «при недостаточности или недостатке показателя D ПГПТ встречаются случаи 53–77% случаев, а сопутствующий недостаток показателя D может приводить к более выраженному развитию ПТГ и усугублять клиническую картину ПГПТ, прежде всего за счет измерения МПК» [50, с. 1221–1222]. Генетические исследования составили следующую картину: как установили С. Battista и соавт., «уровень 25-гидроксивитамина D в его общей, свободной и биодоступной фракциях снижен у пациентов с ПГПТ независимо от генетического фона» [173, P. 269–270].

Важное практическое значение имеют данные о влиянии недостатка витамина D при хирургическом лечении. Как указывает S.J. Silverberg, «пациенты с дефицитом витамина D, перенёсшие паратиреоидэктомию, подвержены повышенному риску развития послеоперационной гипокальциемии и синдрома "голодных костей"» [155, с. V102] обстоятельство, которое делает предоперационную коррекцию витамина D обязательным, а не факультативным этапом подготовки к операции.

Таким образом, этиология ПГПТ определяет сочетание генетических и внешних факторов. Генетические нарушения — мутации генов MEN1, RET, CDKN1B, CDC73 и CASR — происходят в основе как наследственных, так и частичных спорадических форм заболевания. Внешние факторы — ионизирующее излучение, прием лития, ожирение и снижение здоровья D — способны усиливать патологические процессы в ОЩЖ и оказывать влияние на тяжесть последствий заболеваний.

1.3. Современная классификация первичного гиперпаратиреоза

Современная классификация первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) основывается на клинических проявлениях и особенностях заболевания [154, с. 593-607].

Для лучшего представление классификации ПГПТ можно разделить его на разные формы в зависимости от симптоматики и места поражения, что подробно описано на рисунке 1.1.

Классическим и наиболее часто распространенным вариантом ПГПТ является гиперкальциемический вариант. Как указывают J.P. Bilezikian и соавт., «гиперкальциемический первичный гиперпаратиреоз характеризуется повышенным уровнем кальция в сыворотке крови при повышенном или неадекватно нормальном уровне паратиреоидного гормона» [104, с. 2293–2294].

Наряду с этим авторы выделяют нормокальциемический вариант заболевания, при котором «уровень общего и ионизированного кальция остаётся в пределах референсных значений при стойком повышении уровня ПТГ после исключения вторичных причин гиперпаратиреоза» [104, с. 2294–

2295; 167, Article 1013362]. В материалах III Международного семинара по ведению асимптомного ПГПТ также подчёркивается, что нормокальциемический ПГПТ рассматривается как самостоятельный клинический вариант заболевания [100, с. 340–350].

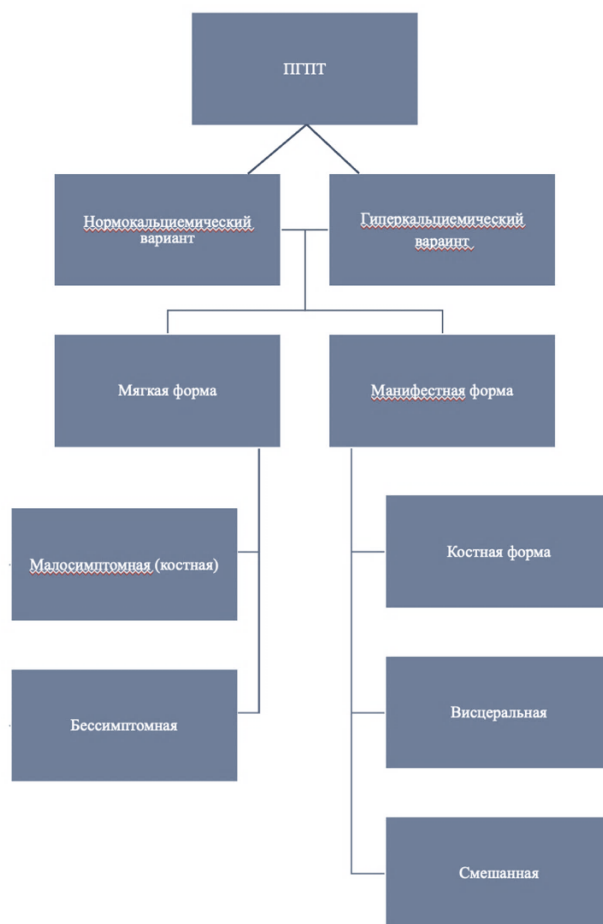


РИСУНОК 1

Рисунок 1.1. -Классификация первичного гиперпаратиреоза

Нормокальциемический вариант ПГПТ может выявляться при рутинном лабораторном обследовании, когда уровень кальция остаётся в пределах нормы, тогда как уровень ПТГ сохраняется повышенным[128, e1171–e1186]. По данным S.W. Leslie и S.N. Levine, «нормокальциемический гиперпаратиреоз нередко выявляется случайно при обследовании пациентов с остеопорозом, снижением минеральной плотности костной ткани или нефролитиазом» [117]. Вопрос о том, является ли нормокальциемический ПГПТ ранней стадией классического гиперкальциемического варианта или самостоятельной клинической формой, остаётся предметом научного обсуждения [100, с. 340–

350; 117]. Исходя от степени выраженности клинических симптомов различают мягкую и манифестную формы. При этом мягкая форма бывает бессимптомная и малосимптомная. Бессимптомный ПГПТ характеризуется отсутствием явных клинических проявлений и чаще выявляется случайно при рутинном определении уровня кальция крови. Как указывает В.Л. Clarke, «бессимптомный первичный гиперпаратиреоз чаще выявляется при лабораторном скрининге, когда гиперкальциемия обнаруживается у пациентов без классических проявлений заболевания» [96, с. 13–14]. Согласно клиническим рекомендациям, у таких пациентов могут отсутствовать выраженное поражение костной ткани, нефролитиаз и висцеральные проявления заболевания [32, с. 94–124; 104, с. 2293–2314].

Малосимптомная форма занимает промежуточное положение между бессимптомным и манифестным течением ПГПТ. Для неё характерны умеренные нарушения фосфорно-кальциевого обмена, начальные костные изменения в виде остеопении или остеопороза без переломов, а также неспецифические жалобы, которые нередко затрудняют своевременную диагностику заболевания [52, с. 40–47; 53, с. 19–29].

Манифестный ПГПТ характеризуется наличием выраженных клинических проявлений и осложнений заболевания. В отечественной литературе выделяют костную, висцеральную и смешанную формы манифестного ПГПТ, что отражает преимущественное поражение соответствующих органов и систем [52, с. 40–47; 53, с. 19–29]. В связи с этим далее целесообразно рассмотреть основные варианты манифестного течения ПГПТ и их клинико-диагностические особенности.

Костная форма первичного гиперпаратиреоза характеризуется выраженными изменениями в костной ткани и является наиболее распространённой формой манифестного ПГПТ [123, с. 308-313]. Как указывает А.Л. Петрушин и Т.В. Нехорошкова, «клинически значимые поражения костей встречаются у 5–15% больных с ПГПТ, при этом фиброзно-кистозный остеит диагностируется у 2–5%, бурые опухоли — у 0,8% больных» [54, с. 21].

Клиническое значение поздней диагностики костной формы ПГПТ подтверждается наблюдением Е.А. Ильичевой и соавт., где описан случай гигантской аденомы околощитовидной железы в сочетании с фиброзно-кистозным остеитом и бурой опухолью верхней челюсти [27, с. 49–56].

В основе костной формы ПГПТ лежит избыточная продукция ПТГ, которая способствует активности остеокластов и резорбции костной ткани, обеспечивая катаболическое действие на скелет. Увеличивается всасывание последствий из костей в кровь, что приводит к гиперкальциемии. Это, в свою очередь, запускает порочный круг: повышенный синтез паратгормона → резорбция костей → гиперкальциемия → поддерживает активность остеокластов → потеря костной массы → ухудшение прочности костей [54, с. 22; 32, с. 101].

Важным определением является избирательность поражения различных отделов скелета. Как указывает С.В. Пылина и соавт., «при ПГПТ наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани преимущественно в кортикальных костях — лучевая кость и шейной части бедра, в то время как плотность трабекулярных костей поясничного отдела позвоночника остается относительно сохранным» [68, с. 82]. Эти данные также подтверждает L. Gracia-Marco и соавт., установившие, что «анализ состояния костей с помощью 3D DXA при ПГПТ обеспечивает наибольшие потери в кортикальных участках, характеризующихся интенсивным костным обменом» [85, с. 176]. К клиническим проявлениям костной формы ПГПТ относятся боли в костях ноющего или выраженного характера, частые малотравматичные переломы, мышечная слабость, приводящая к «утиной походке», и деформация скелета. Как отмечает Kochman M, «костные проявления ПГПТ включают снижение МПК, остеопороза и переломов при минимальной травме, которые снижают качество жизни пациентов» [116, с. 258].

Висцеральная форма: Включают поражение мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем.

Патология мочевыводящей-системы. Одним из наиболее частых вариантов висцерального поражения является почечная форма ПГПТ. Как отмечает О.Н. Ветчинникова, «почечная форма ПГПТ обнаруживает мочекаменную болезнь, нефрокальцинозом, нарушением функции почек и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей» [16, с. 36].

Мочекаменная болезнь является одной из наиболее значимых инфекционных заболеваний почечной формы ПГПТ[150, с. article 1265364]. Как указывает И.А. Баранова и соавт., «мочекаменная болезнь при ПГПТ может сопровождаться рецидивирующим камнеобразованием, болевым синдромом и прогрессирующим нарушением функции почек» [8, с. 192].

По данным О.В. Константиновой и соавт., «у больных мочекаменной болезнью, связанной с ПГПТ, важное значение имеет своевременная визуализация ОЩЖ, поскольку выявление источника гиперпродукции ПТГ определяет дальнейшую хирургическую тактику» [65, с. 48].

Патогенез почечных работ при ПГПТ обусловлен рядом связанных механизмов. Как отмечает О.Н. Ветчинникова, «избыточная продукция ПТГ и гиперкальциемия приводят к усилению последствий в клубочках почек, что обуславливает гиперкальциурию и повышает риск кристаллизации солей в мочевыводящих путях» [16, с. 38]. Дополнительными факторами, способствующими камнеобразованию, по данным И.А. Барановой и соавт., «являются нарушения обмена магния, особенности кальций-чувствительных рецепторов, а также недостаточное потребление жидкости и дегидратация» [8, с. 193–194].

Клиническая картина почечной формы ПГПТ может включать боли в поясничной области, почечные колики, дизурические явления, учащенное мочеиспускание, гематурию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Как указывает О.Н. Ветчинникова, «повышенная экскреция факторов и фосфора, а также нарушение концентрационной функции почек создают условия для образования конкрементов и развития инфекционных заболеваний» [16, с. 40].

В связи с этой почечной формой ПГПТ требует комплексной оценки. Диагностика, которого включает исследование кальций-фосфорного обмена, оценку функций почек, данные ультразвуковой диагностики и детальный анализ анамнеза мочекаменной болезни [65, с. 49]

Патологии желудочно-кишечного тракта. При ПГПТ часто наблюдаются патологические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как отмечает И.А. Баранова, «у пациентов с ПГПТ зафиксирована высокая частота жалоб со стороны органов ЖКТ, включая панкреатит, язвенную и желчнокаменную болезнь, что обусловлено гиперкальциемией и нарушениями метаболизма с избыточной продукцией ПТГ» [9, с. 24] аналогичные данные указаны в работе А.К. Arya [108, с.721-727].

Распространённость пептических язв при ПГПТ составляет от 10 до 25%. Как отмечает И.А. Баранова, «гиперкальциемия повышает секрецию гастрина и соляной кислоты, нарушает моторную функцию желудка, что предрасполагает к развитию язвы» [9, с. 25]. При этом, как отмечает Е.Ю. Кудашкина и соавт., «течение язвенного поражения при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной, более частыми обострениями, кровотечениями и классификацией терапии по сравнению с язвенной болезнью, обусловленной другими факторами» [51, с. 55]. Следует также отметить, что гиперсекреция желудка, связанная с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа, дополнительно усугубляет нарушение моторики желудка, вызывая тошноту, рвоту, запоры и болевой синдром [9, с. 25].

Панкреатит встречается у 7–12% пациентов с ПГПТ. По данным А.М. Горбачева и Н.В. Зайцева, «гиперкальциемия может образовывать камни в поджелудочной железе, вызывая обструкцию ее протоков» [19, с. 393]. Кроме того, как отмечает Е.Ю. Кудашкина и соавт., «гиперкальциемия активирует превращение трипсиногена в трипсин, что приводит к воспалительному процессу, а также повышает стабильность колебаний в цитоплазме клеток поджелудочной железы, активируя воспалительные пути через ядерный фактор NF- κ B, что приводит к повреждению тканей; кроме того, избыточный кальций

ингибирует аутодеградацию трипсина и активирует кальцинейрин, что приводит к интраацинарной активации протеазы и развитию панкреатита» [51, с. 55–56].

Среди патологий ЖКТ при ПГПТ желчнокаменная болезнь является наиболее распространённой и встречается примерно в 25% случаев. В работе И.А. Баранове сказано, то что «повышенный уровень ПТГ влияет на образование желчного пузыря путем замедления его опорно-двигательного аппарата, снижения секреции печёночной желчи и подвижности сфинктера Одди, а также изменения состава желчи» [9, с. 26]. При этом камни могут вызвать механическую желтуху вследствие блокады общего желчного протока, а также острый холецистит, сопровождающийся болевым синдромом, лихорадкой и воспалительными изменениями.

Особое внимание связано с взаимосвязью ПГПТ с риском развития злокачественных новообразований ЖКТ. Как указывает И.А. Баранова, «в ряде исследований был выявлен повышенный риск развития злокачественных новообразований кишечника, особенно толстой кишки, у пациентов с ПГПТ» [9, с. 27]. Роль последствий в канцерогенезе двоякой: с одной стороны, его антиканцерогенные свойства могут ингибировать активность жирных и желчных кислот, с другой — снижение его здоровья в известной оболочечной системе кишечника может приводить к гиперпролиферации клеток. Немаловажную роль играет и уровень активной формы витамина D: его избыток усиливает всасывание веществ в кишечнике, что приводит к снижению его состояния в ведущем оболочке и повышению риска развития новообразований [9, с. 27].

Таким образом, пациенты с ПГПТ включают в группу риска развития обширных патологий ЖКТ. В связи с этой диагностикой требуется тщательное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние ЖКТ, и онкомаркеры для раннего выявления злокачественных новообразований [9, с. 28; 19, с. 393; 51, с. 56].

Другие патологические изменения органов и систем при ПГПТ. Помимо костных сторон и почечных образований, ПГПТ сопровождается поражением ряда других органов и систем, включая сердечно-сосудистую, нервную системы, органы зрения, систему кроветворения, а также нарушениями углеводного обмена и изменениями со стороны суставов и мышц [10, с. 36; 12, с. 36].

Патология сердечно-сосудистой системы (ССС). Как указывает И.А. Баранова, «к патологии ССС при ПГПТ относятся артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, нарушение его диастолической функции, нарушения ритма и проводимости сердца, а также кальцинаты в сердечной мышце и клапанном аппарате» [10, с. 37]. В основе механизма действия ПТГ на сердечно-сосудистую систему лежит несколько патогенетических путей. Как отмечает И.А. Баранова, «ПТГ активирует протеинкиназу С в кардиомиоцитах, что способствует их гипертрофии, а также влияет на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, стимулируя секрецию альдостерона, что приводит к повышению артериального давления» [10, с. 37–38]. Кроме того, отмечают, то что гиперкальциемия обуславливает изменения на ЭКГ в виде укорочения интервала QT и удлинения интервалов PR и QRS [10, с. 38; 12, с. 38].

Особое внимание связано с влиянием ПТГ на эндотелиальные клетки. Как указывает А.М. Горбачева и соавт., «повышение внутриклеточного процесса и насыщение митохондрий продуктами реактивных форм кислорода (АФК) под воздействием ПТГ приводит к эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу; кроме того, ПТГ может опосредованно усиливать воспалительные процессы, препятствуя развитию атеросклероза» [62, с. 359]. В создании этих механизмов обуславливают значительные изменения сердечно-сосудистой системы при ПГПТ, включая гипертрофию миокарда и снижение его функциональных способностей [10, с. 38–39].

Поражения нервной системы. К поражению нервной системы при ПГПТ относится широкий спектр нейропсихических явлений. Как отмечает Н.Г. Мокрышева и соавт., «у пациентов с ПГПТ все чаще сообщается об

умеренных психических расстройствах, таких как упадок сил, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна, состояние памяти и неспособность смотреть» [32, с. 103]. Данные проявления становятся первыми жалобами пациентов, однако время наблюдения остается нераспознанным в связи с их неспецифичностью. Клиническое значение нейропсихических изменений при ПГПТ подтверждено результатами проспективных исследований. В анализах M.D.Walker и соавт., указано то что «у женщин с ПГПТ в конечном итоге отмечены значительно более высокие показатели депрессии и тревожности по сравнению с контрольной точкой зрения, а также более низкие результаты тестов на вербальную память и невербальную абстракцию» [125, с. 1953]. Принципиальным является то, что у этих пациентов лёгкие когнитивные нарушения, затрагивающие вербальную память и невербальное абстрактное мышление, улучшились после паратиреоидэктомии [125, с. 1957].

В основе развития данных лежит несколько соображений. Как отмечает Л.М. Фархутдинова, «гиперкальциемия оказывает нейротоксическое действие и защищает функции нервных клеток, при этом повышенный уровень ПТГ может оказывать прямое влияние на центральную нервную систему, обуславливая развитие когнитивных и эмоциональных расстройств» [72, с. 42].

Офтальмологические проявления ПГПТ включают кальцификацию роговицы и конъюнктивы, а также поражение глазодвигательных мышц [45, с. 3]. Одним из рецидивирующих офтальмологических заболеваний является склерохориоидальная кальцификация, представляющая собой отложение кальциевых кристаллов в сосудистую оболочку глаза. Как указывают J.Jacob и соавт., «ПГПТ может привести к сокращению глаз из-за склерита, а также развитию клинических офтальмологических изменений, знание которых позволяет эндокринологу правильно поставить диагноз» [115, с. 334].

Авторы также отмечают, что «осведомлённость о связи редких эндокринных расстройств с офтальмологическими проявлениями является первым шагом в диагностике и ведении этих сложных пациентов» [115, с. 331]. Также в научной работе Н.Г. Мокрышевой и соавт. указано, что «поражение

глазодвигательных мышц при ПГПТ может способствовать развитию диплопии и косоглазия» [45, с. 4].

Гематологическим изменениям. Одним из последствий ПГПТ являются гематологические изменения, прежде всего анемия. Как указывает А.М. Горбачева и соавт., «частота анемии при ПГПТ варьируется от 5 до 38%, при этом она чаще носит нормоцитарный и нормохромный характер; Изменения лейкопоза и тромбоцитопоза, как правило, не являются типичными для данного заболевания» [4, с. 514]. Вопрос о причинах анемии при ПГПТ остается дискуссионным: как указывает А.П. Милютина и соавт., «остается неясным, является ли ПГПТ причиной возникновения анемии, или же она приводит к побочным последствиям поражения других органов и систем» [46, с. 11].

Патогенез анемии при ПГПТ неоднороден. Как указывают А.М. Горбачева и соавт., «в её развитии принимают участие как ассоциированное с основным заболеванием ингибирование пролиферации клеток эритроидного ростка, так и неспецифические факторы - кровопотеря и хроническая болезнь почек» [4, с. 514].

Особое внимание имеет прямое влияние ПТГ на кроветворение. Как указывает А.П. Милютина и соавт., «избыточная секреция ПТГ способна угнетать эритропоэз, снижая осмотическую устойчивость эритроцитов и обеспечивая ингибирующее влияние на синтез эритропоэтина, участвующего в регуляции продукции эритроцитов» [46, с. 12–13].

Нарушения углеводного обмена. При ПГПТ иногда наблюдаются нарушения углеводного обмена. Как указывает Е.Е. Бибик и соавт., «у пациентов с ПГПТ, независимо от формы тяжести основного заболевания, определяется повышенная частота сахарного диабета, инсулинорезистентности и других проявлений углеводного обмена, влияющих на продолжительность и качество жизни» [40, с. 459]. Конкретные показатели частоты изменения, по данным тех же авторов, следующие: «сахарный диабет встречается у 8–22% пациентов с ПГПТ, нарушение толерантности к глюкозе — у 25%, нарушение

гликемии натощак — у 40%» [40, с. 460]. В основе данных возникают два основных патогенетических механизма. Как указывает Е.Е. Бибик и соавт., «гиперкальциемия может влиять на периферическую чувствительность к инсулину, изменяя гормон-рецепторное взаимодействие» [25, с. 243]. Вторым механизмом, по данным тех же авторов, связан с последовательностями ПТГ: «высокий уровень ПТГ обеспечивает фосфорилирование инсулиновых рецепторов, что снижает чувствительность глюкозного транспортера на мембранных клетках и подавляет уровни глюкозы мышечной и инсулиновой тканями» [38, с. 238; 49, с. 17]

Скелетно-мышечные проявления при ПГПТ. Несмотря на успехи в диагностике и терапии ПГПТ, продолжают оставаться инновационной и недостаточно изученной проблемой. Как отмечает Н.Г. Мокрышева и соавт., «поражения суставов и мышц встречаются в 13–93% случаев при ПГПТ, при этом в ряде случаев они могут проявляться в качестве единственных и последовательных симптомов заболевания» [48, с. 10]. Среди наиболее частых симптомов авторы отмечают «боли в костях, задней и грудной клетке, артралгии, миалгии, мышечную слабость, миопатию, эрозивные спондилоартропатии, эрозивный артрит и фиброзный остит» [48, с. 11].

Одним из распространённых суставных заболеваний при ПГПТ является хондрокальциноз. К примеру, М.С. Елисеев и соавт., отмечает «хондрокальциноз характер отложения кристаллов пирофосфата в суставной жидкости и тканях, что может приводить к развитию в организме депонирования кристаллов пирофосфата (БДПК), при этом частота хондрокальциноза у пациентов с ПГПТ вероятно находится в пределах 9–40%» [24, с. 52–53]. Авторы также подчеркивают, что «хондрокальциноз может служить ранним предиктором ПГПТ, что обосновывает необходимость его целенаправленного наблюдения» [24, с. 54].

Таким образом, ранняя диагностика и целенаправленный подход к отдельным лицам, включая восстановление нормальных показателей и ПТГ,

могут улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития тяжёлых особенностей состояния [158, с. 115871].

1.4. Взаимосвязь первичного гиперпаратиреоза и патологии щитовидной железы

Эпидемиологические данные о распространённости патологий щитовидной железы. Патологии щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены во всём мире и оказывают существенное влияние на здоровье населения. Как указывает М. Libriansyah и соавт., «по различным оценкам, около 300 миллионов человек во всём мире страдают от тиреоидной патологии, при этом более половины из них не осведомлены о своём состоянии» [118, с. 92]. Как подчёркивает М.Р. Vanderpump, «распространённость заболеваний ЩЖ значительно варьирует в зависимости от географического региона, уровня йодного потребления и других факторов» [171, с. 39], сходные данные указаны в работе W. Stańska [157, с. 293-303].

Частота заболеваний ЩЖ значительно выше у женщин, чем у мужчин. Патологии ЩЖ подразделяются на нарушения функции — гипертиреоз и гипотиреоз — и заболевания самой железы: зоб, узловые образования, кисты и злокачественные новообразования [20, с. 110-115]. Согласно данным Ф.М. Абдулхабирова, «гипотиреоз является более распространённым состоянием, чем гипертиреоз; его распространённость среди взрослых составляет примерно 4–10% в разных популяциях, при этом субклинический гипотиреоз, характеризующийся повышенным уровнем ТТГ при нормальных уровнях Т4, встречается приблизительно у 8% женщин и у 3% мужчин» [1, с. 40]. Как указывает М.Р. Vanderpump, «гипертиреоз, напротив, имеет более низкую распространённость — около 0,5–2% у женщин, и чаще всего обусловлен болезнью Грейвса» [170, с. 41].

Особое место среди патологий ЩЖ занимают узловые образования и злокачественные новообразования. По данным А.Ш. Тлегенов и соавт., «ежегодный прирост заболеваемости узловым зобом составляет около 0,1% у молодых людей и до 2% у пожилых, преимущественно у женщин с

соотношением 4:1» [44, с. 172]. Рак ЩЖ составляет более 90% всех эндокринных опухолей, однако является относительно редкой злокачественной патологией. При этом годовая заболеваемость раком ЩЖ составляет 3,5 случая на 100 000 женщин и 1,3 случая на 100 000 мужчин [170, Р. 44].

Эти данные подчёркивают высокую распространённость заболеваний ЩЖ, особенно среди женщин, и важность своевременной диагностики и лечения, в том числе в контексте сочетанной патологии с ПГПТ.

Частота сочетания патологий щитовидной и паращитовидных желез.

Изучение сочетания ПГПТ с патологией щитовидной железы (ЩЖ) имеет длительную историю. Первым это сочетание описал Р.Л. Ogburn: в 1956 году он представил четыре клинических случая одновременного выявления ПГПТ и папиллярной аденокарциномы ЩЖ [129, с. 295]. После этой публикации интерес исследователей к проблеме сочетанной патологии ЩЖ и ОЩЖ значительно возрос, что нашло отражение в многочисленных последующих работах [29, с. 10; 41, с. 29; 79, с. 1764; 84, с. 110; 101, с. 1; 113, 131, с. 1499-1504].

Общие показатели частоты сочетания весьма переменны. По данным Y. Хие и соавт., «в литературе сообщается, что от 15 до 75% пациентов с ПГПТ имеют сопутствующие заболевания щитовидной железы, при этом распространённость немедуллярной карциномы, ассоциированной с ПГПТ, составляет от 2 до 18%» [153, с. 4482]. В собственном исследовании тех же авторов, включавшем 155 пациентов, перенёсших операцию по поводу ПГПТ, «узлы щитовидной железы были выявлены у 37,4% пациентов, при этом частота злокачественных узлов составила 7,7%» [153, с. 4483].

S. Ryan и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 135 паратиреоидэктомий. Авторы установили, что у 29% пациентов с ПГПТ потребовалось одновременное выполнение тиреоидэктомии, при этом сочетанная патология щитовидной железы была подтверждена у 27% всех оперированных [151, с. 419]. Среди выявленной патологии щитовидной железы авторы отмечают следующее распределение: «многоузловой зоб составил 50%

случаев, тиреоидит - 17%, злокачественные поражения - 14%, гиперплазия - 8%» [151, с. 420]. Примечательно, что, по данным тех же авторов, «менее половины всей сопутствующей патологии щитовидной железы было идентифицировано при предоперационном обследовании» [151, с. 421]. Это подчёркивает высокую частоту случайных интраоперационных находок.

Региональные особенности существенно влияют на показатели сочетанной патологии. В проспективном исследовании Н. Balbaloglu и соавт., проведённом в эндемичном регионе узлового зоба в Турции, «частота злокачественных новообразований ЩЖ у пациентов с ПГПТ составила 26,0%, а заболеваемость раком ЩЖ при ПГПТ в данном регионе колебалась от 6 до 48,7%» [136, с. 290]. Авторы подчёркивают, что «в эндемичных регионах узлового зоба рак ЩЖ может сопровождать ПГПТ, в связи, с чем предоперационная оценка риска злокачественности узлов ЩЖ является обязательным этапом» [106, с. 200-205; 136, с. 294; 171, с. 39-51].

Отдельного внимания заслуживает связь между формой ПГПТ и частотой узловых поражений ЩЖ. По данным Y. Liu и соавт., «узлы ЩЖ выявлялись у 61,5% пациентов с бессимптомной формой ПГПТ, что достоверно превышает аналогичный показатель при симптомном ПГПТ и свидетельствует о более тесной ассоциации между узловой патологией ЩЖ и бессимптомной формой заболевания» [101, с. 3].

Данные ретроспективного анализа Е. Castellano и соавт. подтверждают высокую частоту сочетанной патологии: «из 238 пациентов с ПГПТ у 128 были выявлены доброкачественные заболевания ЩЖ — зоб у 118, аутоиммунный тиреоидит у 10 и гипертиреоз у 21, что составило более половины всех пациентов исследуемой группы» [159, с. 2].

В отечественной литературе А. Цуркан установил, что «патология ЩЖ выявлялась у 69,1% пациентов с ПГПТ; при этом основную часть составляли узловые поражения, а поражение ОЩЖ в ряде случаев протекало бессимптомно под маской многоузлового зоба» [74, с. 55–56]. Аналогичные

данные для Таджикистана приводит Ф.А. Туракулов, указывающий более частое сочетание ПГПТ с эндемическим зобом в данном регионе [70, с. 45].

Что касается аутоиммунных заболеваний ЩЖ при ПГПТ, П.С. Ветшев и соавт. констатируют, что «сочетание многоузлового токсического зоба и ПГПТ является редким, однако клинически значимым состоянием, требующим тщательного предоперационного планирования» [66, с. 89]. Результаты исследования S. Chatzidakis и соавт. свидетельствуют о том, что «аутоиммунный тиреоидит оказывает влияние на клиническое течение ПГПТ» [110, article e737]. В свою очередь, V.D. Ignjatovic и соавт. выявили, что «частота ПГПТ среди 2267 пациентов с тиреоидитом Хашимото составила 1,89%, что достоверно превышает общепопуляционный показатель в 0,3%» [114, с. 86].

Механизмы взаимного влияния ПГПТ и патологий щитовидной железы. Общим фактором риска развития новообразований щитовидной железы и паращитовидных желез является облучение шеи в анамнезе, однако этот фактор присутствует не всегда [161, с. 2]. Общим фактором риска развития новообразований как щитовидной, так и паращитовидных желез является облучение шеи в анамнезе, однако данный фактор присутствует не во всех случаях сочетанной патологии [159, с. 2].

В настоящее время предложено несколько гипотез, объясняющих взаимное влияние ПГПТ и патологии щитовидной железы. Согласно первой из них, G. Vargas-Ortega и соавт. установили, что «ПТГ может стимулировать синтез в печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который регулирует пролиферацию клеток щитовидной железы и, следовательно, может быть вовлечён в патогенез многоузлового зоба; кроме того, ряд опухолей экспрессирует ПТГ/ПТГсП и связан с митогенными сигналами» [161, с. 3].

Согласно второй гипотезе, системное воспаление способно стимулировать пролиферацию опухолевых клеток. В связи с этим Н. Valbaloglu и соавт. предложили оценивать предоперационные маркеры воспаления в качестве предикторов злокачественных новообразований щитовидной железы у

пациентов с ПГПТ, однако авторы пришли к выводу, что «ценность воспалительных индексов для предсказания злокачественности при ПГПТ остаётся дискуссионной и не должна служить основанием для принятия хирургических решений» [136, с. 294].

Вопрос о характере взаимосвязи ПГПТ и патологии щитовидной железы остаётся открытым. Ряд авторов рассматривает их сочетание как случайную находку, тогда как другие исследователи полагают, что между двумя патологиями существуют чёткие патогенетические связи, требующие дальнейшего изучения.

1.5. Диагностика первичного гиперпаратиреоза

Диагностика первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) представляет собой комплексный процесс, включающий лабораторные исследования, визуализационные методы и генетическое тестирование.

Лабораторная диагностика является ключевым этапом верификации ПГПТ. Как указывает Е.В. Бирюкова, «основными диагностическими параметрами служат повышенный уровень общего и/или ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании с одновременным повышением уровня интактного паратиреоидного гормона» [15, с. 41]. Для корректной интерпретации кальциемии рекомендуется расчёт альбумин-скорректированного кальция по формуле: измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$ [32, с. 101]. Уровень фосфора в крови при ПГПТ, как правило, снижен, а оценка статуса витамина D — 25(OH)D — необходима для исключения вторичного и третичного гиперпаратиреоза [14, с. 104-115; 47, с. 68-79].

В этой связи заслуживает внимания предложение Y. Guo и соавт. применять в диагностике простое соотношение — RFindex, определяемое как $\text{Ca} \times \text{ПТГ} / \text{P}$ (Ca и P в ммоль/л, ПТГ в пг/мл). По данным авторов, «значения RFindex >34 позволяют отличить ПГПТ от повышения уровня ПТГ, обусловленного дефицитом витамина D, с чувствительностью 96,9% и специфичностью 97,6%» [126, с. 5].

Обязательным компонентом лабораторного обследования является определение уровня креатинина с расчётом скорости клубочковой фильтрации — для оценки функции почек. Содержание кальция в суточной моче служит основным маркером диагностики мочекаменной болезни и нефролитиаза [32, с. 104; 35, с. 153].

Как указывают И.И. Дедов и соавт., «для мониторинга состояния костной ткани и эффективности антирезорбтивной терапии применяются маркеры костного метаболизма — деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β -CrossLaps в крови, а также общая щелочная фосфатаза» [52, с. 44].

Визуализационные методы играют ключевую роль в топической диагностике ПГПТ и оценке его осложнений. Первым этапом обследования является ультразвуковое исследование шеи. По данным В.А. Поспелова, «УЗИ позволяет выявить увеличенные паращитовидные железы и узловые образования щитовидной железы, обладая положительной прогностической значимостью до 93,2%» [56, с. 23].

В случаях недостаточной информативности УЗИ применяется сцинтиграфия с технецием-99m. Как указывает В.Е. Прокина, «использование гибридной технологии ОФЭКТ/КТ с Tc-99m-sestamibi значительно повышает точность локализации по сравнению с планарной сцинтиграфией» [59, с. 45]. При сложных диагностических случаях применяется четырёхфазная компьютерная томография (4D-КТ).

В исследовании А.В. Каралкина и соавт. показана высокая эффективность ОФЭК/КТ в диагностике эктопированных аденом ОЩЖ [28, с. 133]. Для оценки визуализационных характеристик методов предоперационной диагностики К.Ю. Слащук и соавт. провели детальный анализ, установив, что «комплексное применение методов визуализации позволяет достичь точности топической диагностики 95–98%» [39, с. 155; 57, с. 12]. Магнитно-резонансная томография применяется в сложных и атипичных случаях, особенно при подозрении на эктопическую локализацию ОЩЖ. Для оценки минеральной

плотности костей и выявления остеопороза проводится денситометрия (DXA) [56, с. 25].

Генетическое тестирование рекомендуется при семейных формах ПГПТ и у молодых пациентов без очевидных причин заболевания. Как указывают А.М. Горбачева и соавт., «при подозрении на МЭН-1, МЭН-2А или семейную гипокальциурическую гиперкальциемию генетическое тестирование является важным диагностическим инструментом, включающим секвенирование генов MEN1, RET, CASR и других» [18, с. 28]. По данным J.E. Blau и W.F. Simonds, «генетическое тестирование позволяет выявить генетические аномалии, уточнить диагноз и провести скрининг членов семьи» [91, с. 60].

Среди современных методов диагностики особого внимания заслуживает 4D-КТ. По данным Р.М. Bunch и соавт., «четырёхфазная компьютерная томография обеспечивает среднюю чувствительность 89% и положительную прогностическую значимость 93,5%, сохраняя относительно высокую точность при мультигландулярном поражении» [132, с. 889]. Для выявления гиперплазии или аденом ОЩЖ в сложных диагностических случаях применяется ПЭТ-КТ с ¹¹С-метионином. По данным М. Kolodziej и соавт., «ПЭТ-КТ с ¹¹С-метионином занимает особое место в ядерной медицине как высокочувствительный метод диагностики патологии ОЩЖ» [168, с. 2076].

1.6. Современные методы лечения первичного гиперпаратиреоза

Современные методы лечения ПГПТ включают медикаментозную терапию и хирургические вмешательства, направленные на устранение причины заболевания и предотвращение его осложнений [6, с. 38; 90, с. 3993].

Медикаментозная терапия при ПГПТ применяется, прежде всего, у пациентов, которым хирургическое лечение противопоказано или от него отказавшихся. По данным F. Bandeira и соавт., «медикаментозное лечение ПГПТ включает бисфосфонаты, деносуаб, цинакальцет и гормонозаместительную терапию в качестве альтернативы паратиреоидэктомии у пациентов, которые не могут или не хотят подвергнуться операции» [120, с. 689].

Бисфосфонаты ингибируют резорбцию костной ткани и снижают уровень кальция, что делает их эффективными при остеопорозе. Цинакальцет повышает чувствительность кальциевых рецепторов ОЩЖ, снижая секрецию ПТГ.

Как указывают Н.Г. Мокрышева и соавт., «применение цинакальцета приводит к стойкой нормализации показателей кальциемии у 70–80% пациентов с ПГПТ» [32, с. 117]. Гормонозаместительная терапия применяется у женщин в постменопаузе для снижения риска остеопороза и переломов [120, с. 691].

Хирургическое вмешательство является основным и радикальным методом лечения ПГПТ [147, с. 1-19; 164, с. 959]. Как указывают Н.Г. Мокрышева и соавт., «удаление патологически изменённой ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ» [32, с. 110]. Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95–98% с частотой послеоперационных осложнений 1–2% при условии выполнения операции опытными хирургами» [2, с. 24-29; 32, с. 113; 67, с. 31-38].

Традиционная паратиреоидэктомия — открытая операция с удалением патологически изменённых ОЩЖ. Как указывают А.В. Огородников и С.С. Харнас, оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии подтверждает её высокую клиническую эффективность [42, с. 40].

Минимально инвазивная паратиреоидэктомия (МИПЭ) является современной альтернативой традиционной хирургии. По данным А. Коунси и соавт., «минимально инвазивная хирургия при ПГПТ сопровождается меньшей травматизацией тканей, более коротким периодом восстановления и меньшим числом осложнений» [122, с. 11]. Результаты П.Н. Ромащенко и соавт. свидетельствуют о том, что «МИВАП является оптимальной техникой паратиреоидэктомии с эффективностью 95–98%» [124, с. 112].

Радиочастотная абляция (РЧА) применяется как малоинвазивный метод у пациентов с рецидивирующим ПГПТ или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [135, с. 80-84; 175, Article 18543]. В исследовании А. Leoncini и соавт. показано, что «РЧА интратиреоидной аденомы ОЩЖ является

ценной альтернативой гемитиреоидэктомии» [87, с. 1]. Н. Vikram и S. Shivashankariah указывают, что «РЧА может применяться как прикроватная процедура у тяжелобольных пациентов с ПГПТ» [172, с. S101].

Несмотря на многообразие методов, золотым стандартом лечения ПГПТ остаётся хирургическое вмешательство, особенно при наличии симптомов гиперкальциемии, снижении МПК или нефролитиазе. Как указывают И.Н. Гладкова и соавт., «хирургическое лечение обеспечивает значительное улучшение качества жизни пациентов с ПГПТ» [5, с. 41]. Эти данные подтверждают Т.П. Никитина и соавт., установившие, что «качество жизни пациентов с ПГПТ достоверно улучшается после паратиреоидэктомии как при симптомных, так и при бессимптомных формах заболевания» [30, с. 27].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования у пациентов молодого возраста

Для реализации целей данного исследования, а также решения поставленных задач нами было выполнено двухэтапное исследование, в ходе которого проанализированы ретроспективные данные, которые послужили платформой для проспективного анализа.

В исследование вошли 859 лиц, среди которых 57 больных составили основу ретроспективного анализа, а 802 пациента были обследованы в рамках проспективного исследования. Из них 630 респондентов обращенных в поликлинику по поводу патологии щитовидной железы, 122 больных направленных с урологического центра «ШИФОБАХШ» и Институте гастроэнтерологии Республики Таджикистан, а также 50 человек случайно обратившихся в эндокринологический центр города Душанбе (Рисунок 2.2).

Ретроспективный анализ включал изучение медицинской документации 57 больных с подтверждённым диагнозом ПГПТ за период с 2013 по 2021 гг., из них нами было отобрано 18 историй болезни пациентов молодого возраста по данным архива хирургического отделения Городского медицинского центра №2 города Душанбе.

Наличие материала позволило отобрать лица молодого возраста и рассчитать частоту заболеваемости ПГПТ на 100 тысяч населения, что определило количество зарегистрированных случаев на период 2013-2021гг (таблица 2.1).

Таблица 2.1 -Частота заболеваемости ПГПТ у молодых

Период	Число случаев	Средняя численность населения*, чел	Показатель заболеваемости на 100 тыс. нас.
2013	1	204323	0,49
2014	2	213334	0,94
2015	1	223242	0,45
2016	1	220340	0,45
2017	1	220290	0,45

Продолжение таблицы 2.1

2018	1	222484	0,45
2019	1	222782	0,45
2020	4	215907	1,85
2021	8	219289	3,65

Примечание: Формула расчета:

$$\frac{\text{Число случаев с диагнозом первичного гиперпаратиреоза в год}}{\text{средняя численность населения РТ в год}} * 100\ 000$$

По итогам анализа, отобранные 18 историй болезни больных молодого возраста, составили 31,6% всего изученного материала. Для удобства изучения полученных данных больные были разделены на 2 группы, где первая группа - 10(17,5%) пациентов с изолированным первичным гиперпаратиреозом, а вторая - 8(14,1%) больных имеющих сочетанную патологию щитовидной железы и ПГПТ. Эти данные позволили изучить клинические и диагностические особенности пациентов, в частности в коморбидности патологий.

В ходе изучения клинических историй болезни выявлены параметры исследования, такие как жалобы, анамнез, биохимические и гормональные показатели. Также результаты проведенных инструментальных методов диагностики и в том числе немало важное - объём проведенного хирургического вмешательства, в последующем гистологических исследований, подтверждающих наличие основного заболевания.

На основе полученного ретроспективного анализа нами был проведен проспективный, в период 2021 - 2024гг., на базе Городского медицинского центра эндокринологии города Душанбе. По итогу исследования нами отобраны 63 пациента с установленным диагнозом ПГПТ, что составило 7,8% выявленных больных за 4 года, в частности 1,9% случаев в год.

Контрольную группу составили 40 человек из числа выше обследованных, без подтвержденной патологии паращитовидных желез, однако имеющие патологию щитовидной железы, а также лица с нарушением минеральной плотности костной ткани, признаками гастрита и язвы желудка, холециститом, желчекаменной и мочекаменной болезнями.

Критерии включения: возраст от 18 до 44 лет включительно — в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ 2023 года, это лица молодого возраста а также наличие установленного диагноза «первичный гиперпаратиреоз». Из исследования исключались пациенты моложе 18 и старше 44 лет, а также лица с вторичным или третичным гиперпаратиреозом.

В соответствии с дизайном исследования все пациенты были распределены на три группы. В первую группу вошли пациенты с изолированным ПГПТ без сопутствующей патологии щитовидной железы. Вторую группу составили пациенты с верифицированным ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы. Третья группа - контрольная: в неё включены лица с патологией щитовидной железы, но без ПГПТ, однако имеющие клинические факторы риска его возможного развития в будущем (таблица 2.2).

Таблица 2.2. -Распределение пациентов по группам

Группа	Количество (n)	Мужчины	Женщины
ПГПТ	28	4 (14,3%)	24 (85,7%)
ПГПТ с ЩЖ	35	5 (14,3%)	30 (85,7%)
Контрольная	40	10 (25,0%)	30 (75,0%)

Перед проведением дальнейшего исследования у всех обследуемых было получено добровольное согласие о необходимых лабораторных и инструментальных методах в письменном виде, разъяснено и ознакомлены с дизайном исследования, что согласуется с требованием этического комитета.

2.2. Методы исследования

Наше исследование включало ряд физикальных, антропометрических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Физикальные параметры обосновываются данными артериального давления, частотой сердечных сокращений и температурой тела. При антропометрии измерялись рост и вес пациентов, с последующим подсчётом индекса массы тела (ИМТ), определением окружности талии и бедер. А также проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также наследственный фактор. Кроме того для

систематизации клинической картины все больные проходили консультацию у смежных специалистов.

В ходе работы проводились ряд лабораторных исследований, включающих в себя биохимические и гормональные параметры такие как: уровни общего и ионизированного кальция в крови, фосфора, кальций и фосфор в суточной моче, уровень альбумина, витамина D, паратгормона, тиреотропного гормона (ТТГ), и свободного тироксина (свТ4). Сотрудничество в процессе работе было с лабораториями частных медицинских учреждений «Диамед» и «Даргохи Зебо», где использовалось соответствующее оборудование Cobas 6000/501 и ряд реактивов фирме ROCHE.

Для определения уровней гормонов в выше указанных лабораториях проводились при помощи иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА), где уровень паратгормона соответствовал нормативам референсных значение 1,58–6,80 пмоль/л; уровень витамина D- >30 нг/мл; тиреотропного гормона(ТТГ)- 0,4–4,0 мЕд/л; свободного тироксина (свТ4)- 9,0–19,1 пмоль/л.

Биохимические анализы, включающийся в себя определение уровней общего кальция, фосфора, ионизированного кальция и альбумина в сыворотке крови проводились при помощи метода фотометрии на соответствующем аппарате. Где референсные значения для общего кальция составили 2,15–2,55 ммоль/л, ионизированного кальция - 1,15–1,33 ммоль/л, фосфора - 0,81–1,45 ммоль/л и альбумина - 35–52 г/л в крови. Также референсные значения для кальция в суточной моче составили 2,50-8,00 ммоль/сут, для фосфора 12,90-42,00 ммоль/сут.

Учитывая нюансы работы, для точности интерпретации уровня кальция в крови, был проведён подсчёт альбумин скорректированного кальция при помощи формулы разработанной вначале 1970-х гг.

$$\text{Скорректированный кальций (ммоль/л)} = \text{Общий кальций (ммоль/л)} + 0.02 \times [40 - \text{Сывороточный альбумин (г/л)}].$$

Для оценки функциональности почек дополнительно был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI.

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{креатинин}/\text{к}, 1)^\alpha \times \max(\text{креатинин}/\text{к}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{возраст}} \times \text{половой коэффициент}$$

Где:

- $\text{к} = 0.9$ для женщин и 1.0 для мужчин.
- $\alpha = -0.411$ для женщин и -0.302 для мужчин.
- Половой коэффициент: 1 для мужчин и 0.993 для женщин.
- Минимум и максимум используются для того, чтобы учесть креатинин относительно нормы.

Для дифференциальной диагностики ПГПТ от повышения уровня ПТГ за счет D-дефицита использовалось расчет индекса $\text{PFindex} = \text{Ca} \times \text{ПТГ} / \text{P}$.

В качестве дополнительных методов исследование нами широко использованы и инструментальные. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидных желез, почек и органов брюшной полости с использованием аппарата SIEMENS Healthineers Acuson Juniper 2022 года выпуска, оснащённого линейным датчиком 11 МГц, на базе онкологического центра медицинского учреждения «ШИФОБАХШ».

Оценка состояния костной ткани проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: минеральная плотность костной ткани рассчитывалась в трёх стандартных зонах на остеоденситометре Hologic Discovery W (Hologic Inc., США) 2015 года выпуска.

Исследование проводилось в городском медицинском центре «Истиклол» города Душанбе, с определением T и Z-критерий, однако учитывая возраст, исследуемых больных оценка проводилась по Z-критерию.

Для точности диагностики генеза ПГПТ, некоторые больные были направлены на проведение скинтиграфии щитовидной и околощитовидных желез, где учитывая отсутствие данной методики в республике, пациентам проводили исследование в Республиканском центре эндокринологии города Ташкент. На базе данного центра применялся радиологический препарат - изотоп Технетрил $\text{Tc}99\text{m}$ (18 mCi) на гибридном аппарате 2018 года фирмы

Mediso - AnyScan SC, с использованием двухголовчатого ОФЭКТ/КТ (Венгрия).

Образец сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ представлен на рисунке 2.1.

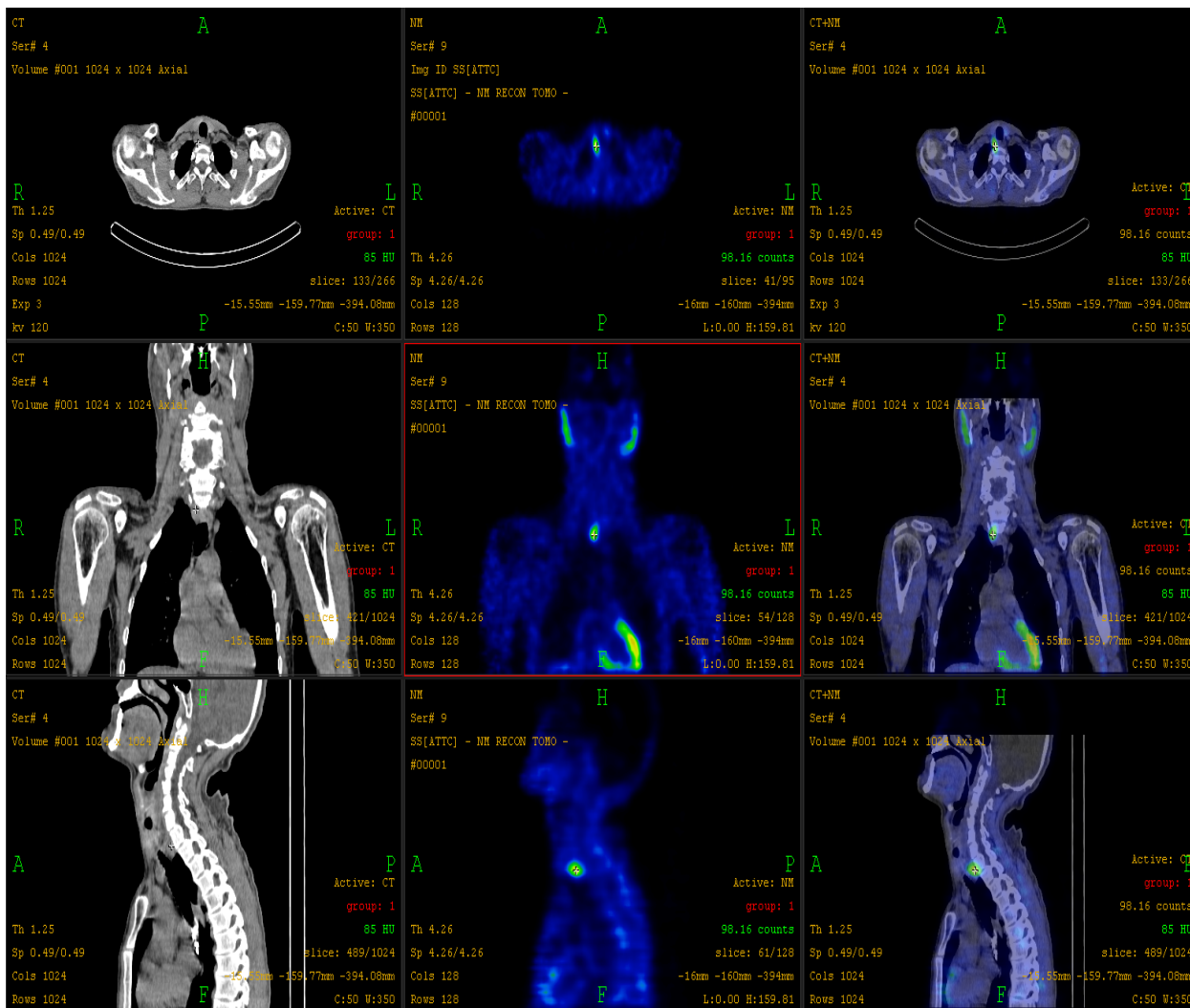


Рисунок 2.1- Образец сцинтиграфии и офэкт/кт

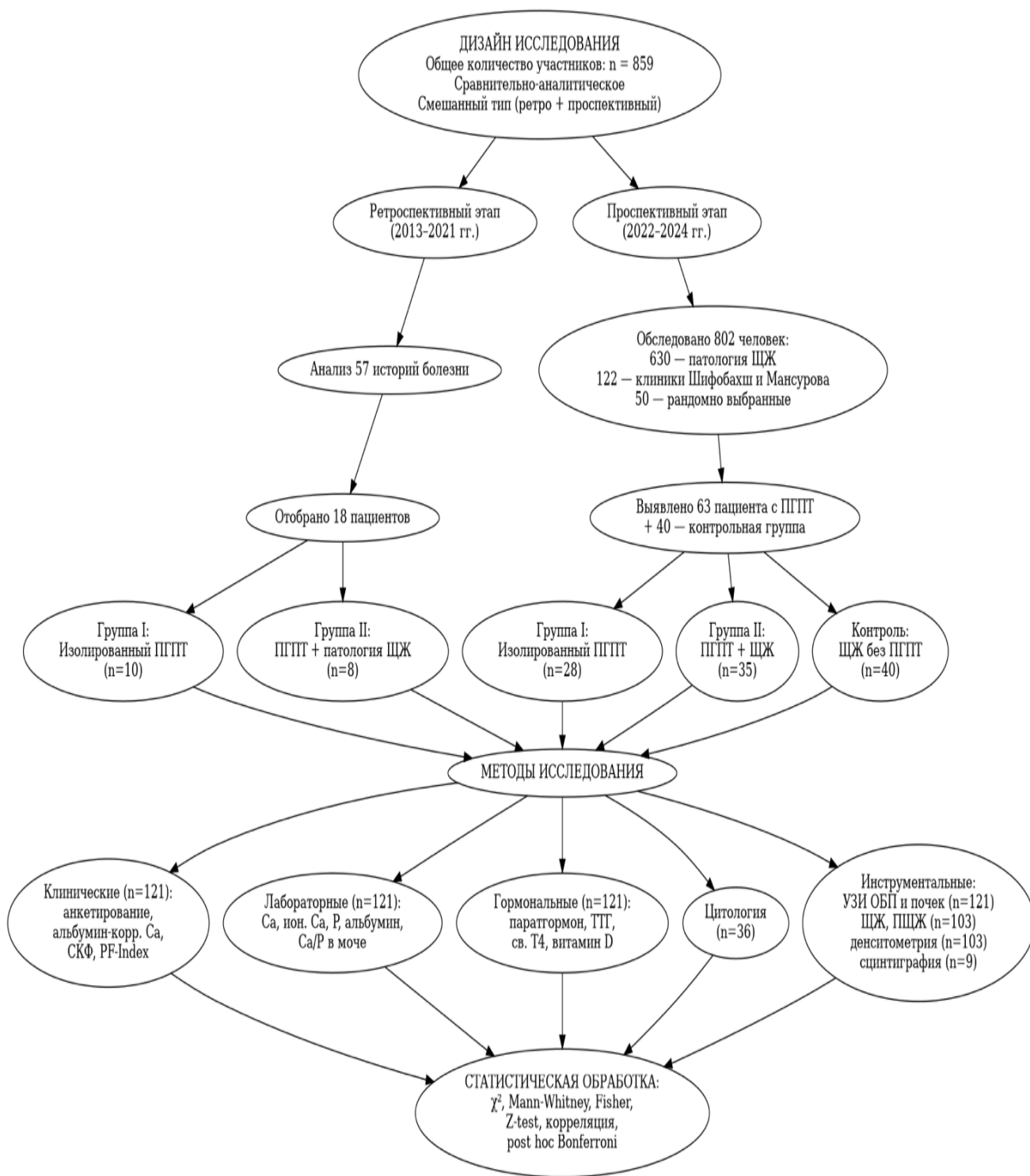


Рисунок 2.2 - Дизайн исследования

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного пакета SPSS 26.0, а также Microsoft Excel 2019. В процессе анализа данных преимущественно применялись непараметрические методы статистики, однако использовались и единичные параметрические методы. Это связано с тем, что при проверке на нормальное распределение с использованием критерия Колмогорова-Смирнова было выявлено, что данные не соответствуют нормальному распределению.

Количественные показатели представлены в медиане (Me) и межквартильном размахе (Q1–Q3), что указывает на непараметрический характер распределения данных, а качественные — абсолютными значениями и процентными долями.

Для проведения сравнительного анализа между группами были использованы следующие методы статистической обработки:

1. χ^2 (хи-квадрат) – использовался для проверки независимости двух категориальных переменных.
2. Точный тест Фишера – применялся в случае анализа данных с малыми объемами выборки.
3. Критерий Манна-Уитни – использовался для сравнения двух независимых выборок с целью выявления статистически значимых различий между группами при отклонении от нормального распределения.
4. Критерий Крускала-Уоллиса – применялся для сравнения нескольких независимых групп.
5. Z-статистика (z-тест) – использовалась для проверки статистической значимости данных анализа по нулевой гипотезе.
6. Критерий Спирмена – применялся для корреляционного анализа.
7. Исключение – критерий Пирсона, который относится к параметрическим методам и был применен для корреляционного анализа между паратгормоном и ТТГ (Рис. 3.12).

Таким образом, анализ данных считался статистически значимым при уровне $p < 0,05$. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони для контроля уровня ошибки I рода.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ретроспективная картина исследования у лиц молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом

Ретроспективный анализ включал материалы 18 пациентов с подтвержденным диагнозом первичного гиперпаратиреоза, получившие стационарное лечение на базе хирургического отделения Городского медицинского центра №2 города Душанбе. Исследование проходило за период с 2013 по сентябрь 2021 гг. Нами было изучено количество зарегистрированных больных с ПГПТ на 100 тысяч населения в год. Заболеваемость рассчитывалась с учетом средней численности молодого населения республики в год (таблица 2.1).

Полученные данные демонстрирует картину частоты встречаемости ПГПТ за исследуемый период. Таким образом, в 2013 году прооперирован один больной с установленным ПГПТ, что составило 0,49 случая на 100 тысяч населения. Анализ последующего периода показал стабильность в данном направлении, и варьировал от 0,45 до 0,94 случаев в год на 100 тысяч населения.

Однако, начиная с 20-х годов 21 века, отмечается повышение выявляемости больных с ПГПТ, где зарегистрировано 4 случая в год и результат составил 1,85 на 100 тысяч человек. Уже в 2021 году отмечено 3,65 случая на 100 тысяч населения, и до сентября текущего года было прооперировано 8 пациентов с ПГПТ. Значительный рост встречаемости характеризуется появлением в республике более точных диагностических методов и их доступностью, а также может определяться повышением частоты обращаемости пациентов.

Учитывая выше сказанное, по данным ретроспективного анализа можно констатировать значительный рост встречаемости заболевания, отражающий эпидемиологический скачок ПГПТ в Таджикистане.

При анализе была выделена выборка в соответствии с возрастом и полом пациентов, охарактеризован возрастной критерий пика развития заболевания,

который приходился на 30–35 лет. Учитывая групповые характеристики больных, установлено, что лица с изолированным ПГПТ составили 10 (55,5%) пациентов в возрасте от 18 до 42 лет. В свою очередь, сочетание ПГПТ с установленной патологией щитовидной железы отмечено у 8(44,4%) больных, где возраст варьировался от 18 до 43 лет.

Стоит отметить, преобладание заболеваемости у лиц женского пола, достоверность которого была рассчитана по критерию Фишера и составила $p < 0,001$. При этом частота женщин в первой в группе составила 70% (7 человек из 10), во второй группе все больные были женского пола (рисунок 3.1)

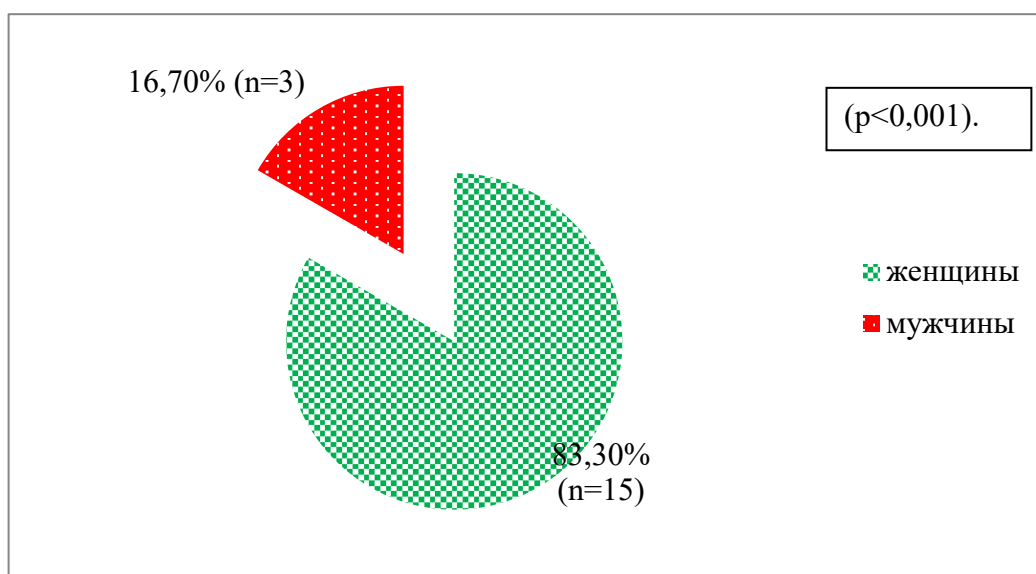


Рисунок 3.1. - Распределение количества пациентов по полу

Нами не выявлено статистического значимого различия при анализе длительности заболевания у данных групп больных, учитывая анамнез, где показатели варьировали в диапазоне от 1 до 12 лет.

У больных, группы с сочетанной патологией ПГПТ и щитовидной железы, наиболее часто встречался диагноз «Многоузловой зоб» и отмечен 62,5% больных (5 из 8 больных). Также встречались в 12,5% случаев эндемический зоб 2 степени в состоянии эутиреоза, узловой зоб и тиреоидит Хашимото в стадии эутиреоза (Рисунок 3.2)

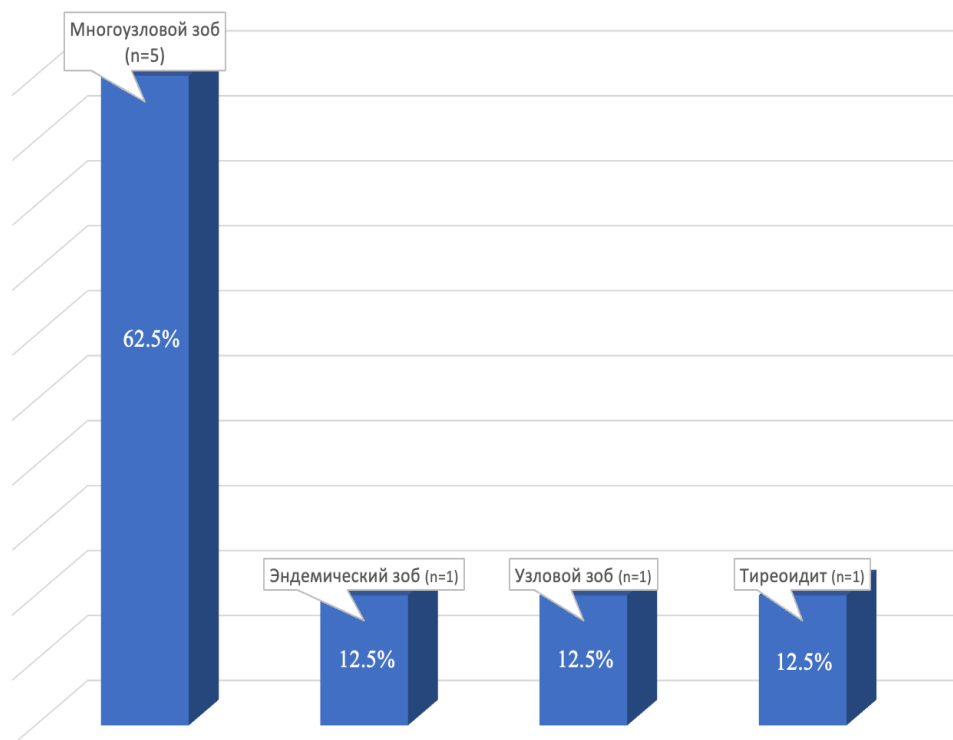


Рисунок 3.2. - Ретроспективная оценка частоты встречаемости патологии щитовидной железы у больных с ПГПТ

Анализ данных, полученных при расчете χ^2 -теста, подтвердил достоверность межгрупповых различий в частоте встречаемости патологии щитовидной железы: $\chi^2 = 13,8$ ($df = 3$; $p = 0,003$). Среди выявленных тиреоидных заболеваний безусловно преобладал многоузловой зоб - находка, имеющая прямое значение для диагностической настороженности в отношении ПГПТ.

По характеру клинических проявлений среди пациентов нами выделены три формы заболевания: костная, висцеральная и смешанная.

Ретроспективно выявлено, что у лиц с изолированным ПГПТ, доминировали преимущественно костные проявления - в 8 исследуемых случаях и также 2 случая - со смешанной формой ПГПТ (костные и почечные проявления).

Во второй группе больных наблюдались 2 случая костной формы ПГПТ, 2-висцеральной, 4 больных со смешанной формой ПГПТ. Статистическая значимость было рассчитана и указана в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Ретроспективный анализ пациентов: различия в частоте встречаемости форм ПГПТ между группами

Группа	Костная	Висцеральная	Смешанная
ПГПТ (n=10)	80%(8)	-	20%(2)
ПГПТ с ЩЖ (n=8)	25%(2)	25%(2)	50%(4)
p	p=0,031		(p>0,05)

Примечание: *p* - уровень статистической значимости межгрупповых различий по точному критерию Фишера.

Выше полученные данные указывают на преобладание смешанных форм ПГПТ при наличии у больных патологий щитовидной железы, что является одним из возможных фактором развития основного заболевания.

Анализ данных охватывал клинические характеристики заболевания, в том числе системные проявления и жалобы пациентов из исследуемого материала. По результатам выявлены некоторые различия между группами, где проведено два статистических теста – Z-тест и точный критерии по Фишеру, где выявлены различия в костно-мышечных и кожных проявлениях ($p < 0.05$). В таблицах 3.2 и 3.3 указаны статистически достоверные параметры проведенного анализа.

Таблица 3.2. -Системные проявления пгпт у ретроспективных пациентов

Системные проявления	ПГПТ (n=10)	ПГПТ с ЩЖ (n=8)	p
Костно-мышечная	100% (10)	37,5%(3)	=0,007
Мочеполовая	20% (2)	75% (6)	>0,05
Общая	100% (10)	100%(8)	>0,05
Кожаная	10% (1)	75%(6)	<0,013
Сердечно-сосудистая	50% (5)	75%(6)	>0,05
Психоэмоциональные	60% (6)	100%(8)	>0,05
Желудочно-кишечная	30% (3)	50%(4)	>0,05

Примечание: Значения *p*- статистическая значимость различий показателей между группами ПГПТ и ПГПТ с ЩЖ (по точному критерию Фишера)

Z-тест указывает на пропорциональные различия между исследуемыми группами. Выявлена разница между пропорциями в группе лиц с

изолированным ПГПТ. Положительные значения Z-статистики указывали на преобладание проявлений в группе с изолированным ПГПТ, в то время как отрицательные - в группе ПГПТ с патологией ЩЖ.

Таблица 3.3. - Z -тест для сравнения системных проявлений пгпт

Системные проявления	Z -статистика	p
Костно-мышечная	2.94	=0,003
Мочеполовая	-2.33	=0,020
Кожная	-2.81	=0,005
Сердечно-сосудистая	-1.08	>0,05
Психоэмоциональные	-2.03	=0,043
Желудочно-кишечная	-0.86	>0,05

Примечание: p -value был рассчитан посредством Z -теста для анализа различных показателей системных проявлений первичного гиперпаратиреоза

Полученные данные указывают на преимущественно костно-мышечные симптомы у лиц первой группы исследуемых. Касаемо второй группы - здесь преобладали висцеральные и кожные проявления, что также обуславливается непосредственным влиянием патологий щитовидной железы. Данные подтверждаются рядом характерных жалоб пациентов, выделенных их материала исследуемых. Результаты указаны ниже (рисунок 3.3), где отмечены наиболее выраженные симптомы.

Учитывая данные, выделены следующие симптомы и жалобы: боли в костях, выраженная общая и мышечная слабость - у лиц с изолированным ПГПТ, во второй группе выделены такие симптомы как тревожность, депрессия и инсипидарный синдром, характеризующийся полиурией и полидипсией. Статистическая значимость выделяется между группами исследования при изучении признаков психоэмоционального проявления. Достоверность указана ниже (рисунок 3.3).

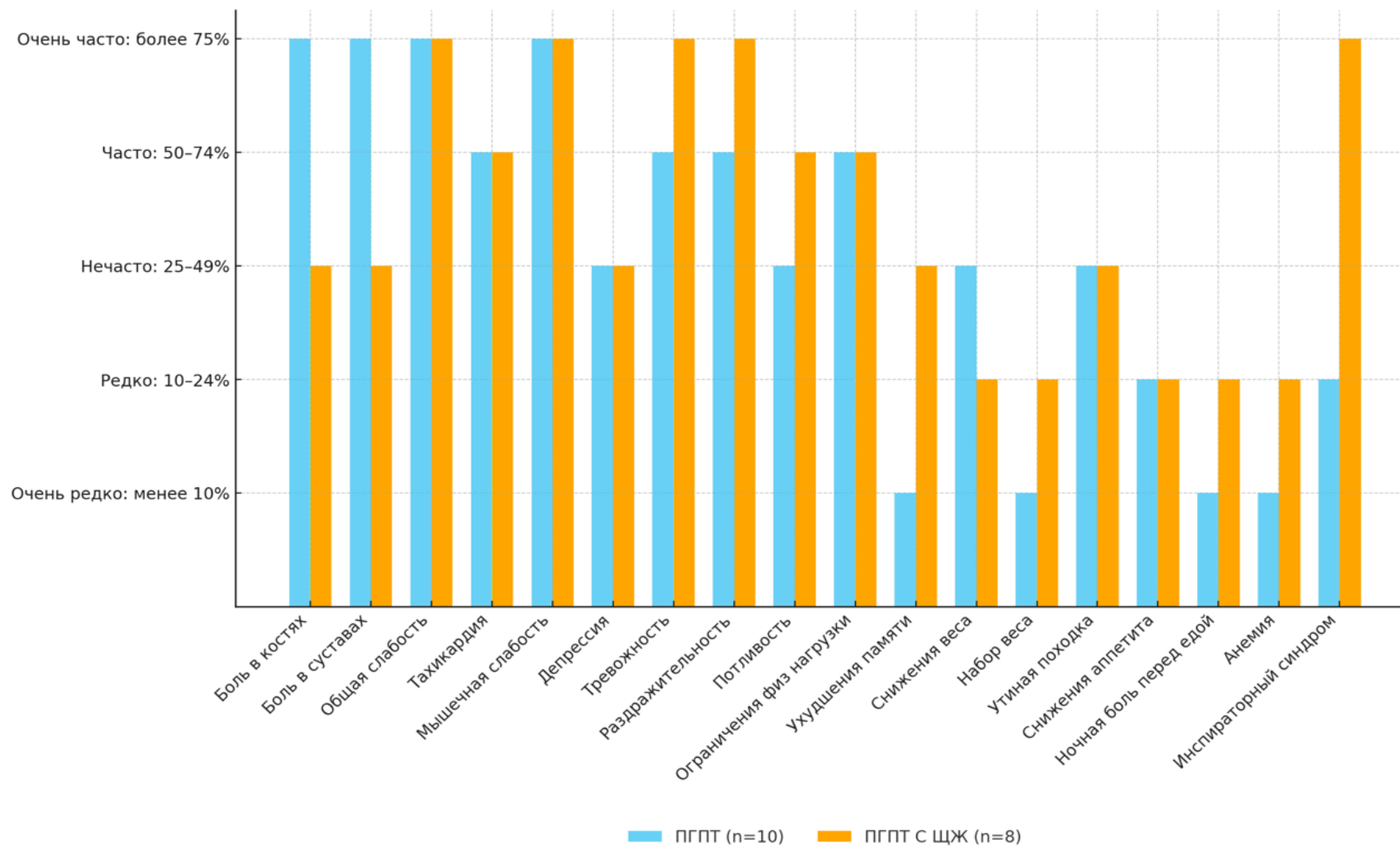


Рисунок 3.3 -Анализ частоты жалоб у пациентов с ПГПТ и у лиц с сопутствующей патологией щитовидной железы

Исследование охватывала объём и вид хирургического вмешательства с акцентом на наиболее распространённые виды операций.

Нами выявлены существенные различия в хирургических подходах между пациентами с изолированным ПГПТ и пациентами с сочетанием ПГПТ и патологий щитовидной железы.

Анализ данных показал, что во второй группе больных была произведена преимущественно односторонняя резекция паращитовидных желез в зависимости от локализации аденомы. При этом в первой группе больных объём операции зависел от количества поражённых паращитовидных желез, характеризующихся преимущественно гиперплазией желез (рисунок 3.4).

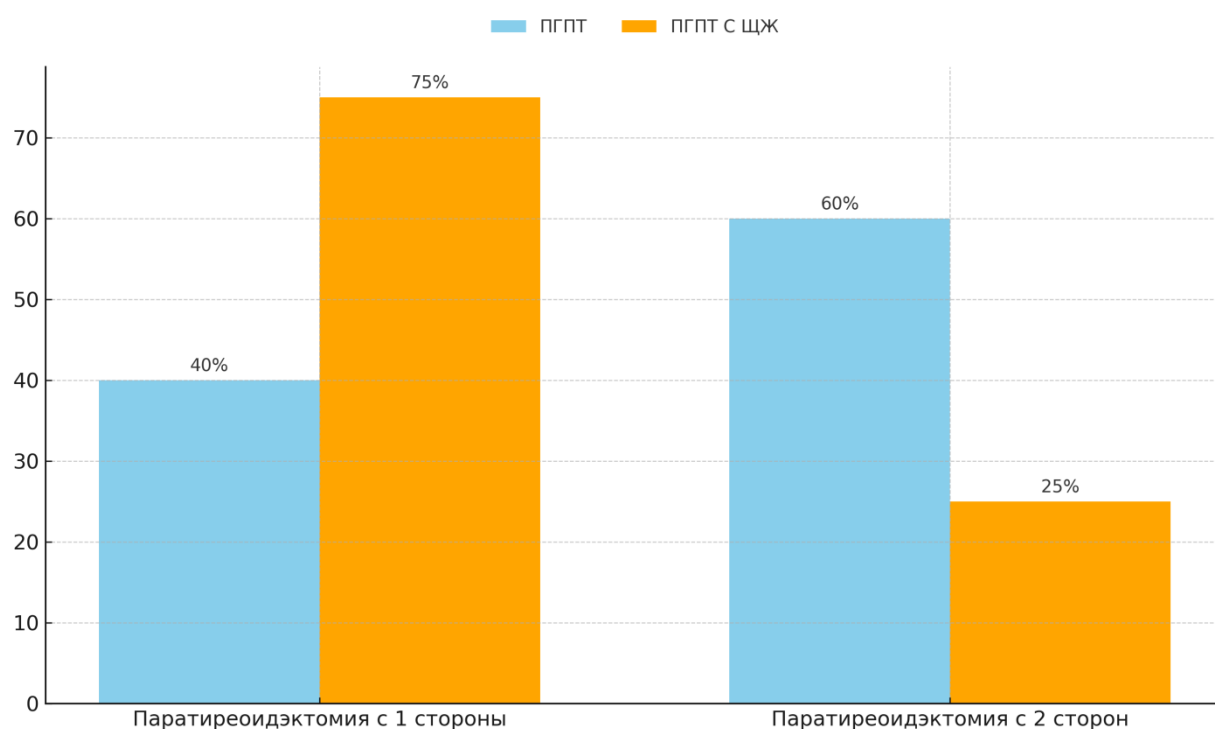


Рисунок 3.4. -Объём хирургических вмешательств на паращитовидные железы у ретроспективных пациентов

Хотелось бы отметить, тот факт, что, у лиц с ПГПТ и патологией щитовидной железы, в частности многоузлового зоба проводились более объёмные оперативные вмешательства с резекцией щитовидной железы - у 62,5%. Среди них 37,5% случаев с субтотальной тиреоидэктомией, 12,5% случаев с гемиструэктимией (преимущественно правосторонней) и 12,5% - проведена тотальная струмэктомия (рисунок 3.5).

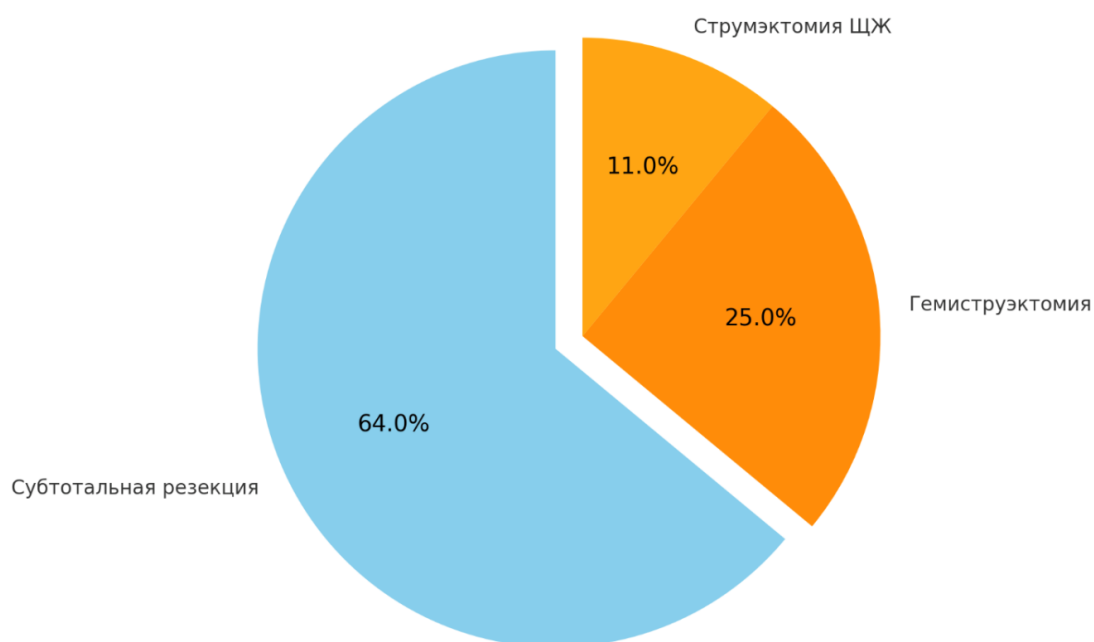


Рисунок 3.5. -Объём хирургических вмешательств на паращитовидные железы у ретроспективных пациентов

Несмотря на видимые различия между проводимыми операциями у двух групп пациентов, их объёмам и видам, при проведение статистического анализа достоверно значимых различии выявлено не было ($p > 0,05$).

По завершении хирургического лечения всем пациентам проведено гистологическое исследование удалённого операционного материала. Морфологическая верификация показала, что ведущей причиной ПГПТ у пациентов с коморбидной тиреоидной патологией являлась аденома ОЩЖ данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. -Гистологические данные паращитовидных желез у ретроспективных пациентов

Паращитовидная железа	ПГПТ (n=10)	ПГПТ с патологией ЩЖ (n=8)	р- значение
Аденома	60%(6)	100%(8)	>0,05
Гиперплазия	40%(4)	-	

Примечание: р - уровень статистической значимости межгрупповых различий по точному критерию Фишера.).

Однако, несмотря на вышеуказанные показатели, при проведении точного теста Фишера для малых групп, нами не было выявлено статистической достоверности результатов ($p > 0,05$). Что может указывать на отсутствие непосредственного влияния заболеваний щитовидной железы на гистологическую природу развития ПГПТ.

Таким образом, хирургические и гистологические данные дополняют клиническую картину заболевания, демонстрируя различия в тактике оперативного вмешательства и природу паратиреоидных поражений в зависимости от наличия патологии щитовидной железы.

Ввиду того, что в первой группе (изолированный ПГПТ) при ретроспективном анализе было всего 10 пациентов, а во второй группе (ПГПТ с патологией ЩЖ) - 8, в большинстве случаев отсутствовало нормальное распределение и имелась неоднородность дисперсий. В связи с этим для статистического анализа лабораторных показателей использовался метод непараметрической статистики. Данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. -Лабораторные показатели у пациентов с пгпт и пгпт с патологией щитовидной железы в ретроспективном материале (me [q1;q3])

Показатель	ПГПТ (n=10)	ПГПТ с патологией ЩЖ (n=8)	p
Кальций (ммоль/л)	2,7[2,6; 3,0]	2,6[2,3; 2,7]	>0,05
Витамин D (нг/мл)	6,8[6,0; 15,3]	15,8[11,9; 27,4]	>0,05
Фосфор (ммоль/л)	1,4[1,3; 1,5]	0,9[0,6; 1,3]	>0,05
Паратгормон (пмоль/л)	48,8[11,7; 144,4]	41,3[16,9; 119,7]	>0,05
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	202,0[75,0; 384,0]	173,5[105,0; 256,3]	>0,05

Примечание: p- уровень статистической значимости различий показателей между группами по критерию Манна-Уитни.

При сравнение лабораторных данных двух групп выраженных различий не было уставлено. Значения общего кальция, фосфора, витамина D, паратгормона и щелочной фосфатазы были близкими по уровню, что подтверждалось отсутствием статистической значимости по всем исследуемым показателям ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие, статистически значимых различий уровня кальция в крови между группами ($p = 0,146$; Mann–Whitney U-test), следует выделить тенденцию данного показателя у пациентов с изолированным первичным гиперпаратиреозом по сравнению с второй группой пациентов, что наглядно отражено на диаграмме размаха (рисунок 3.6).

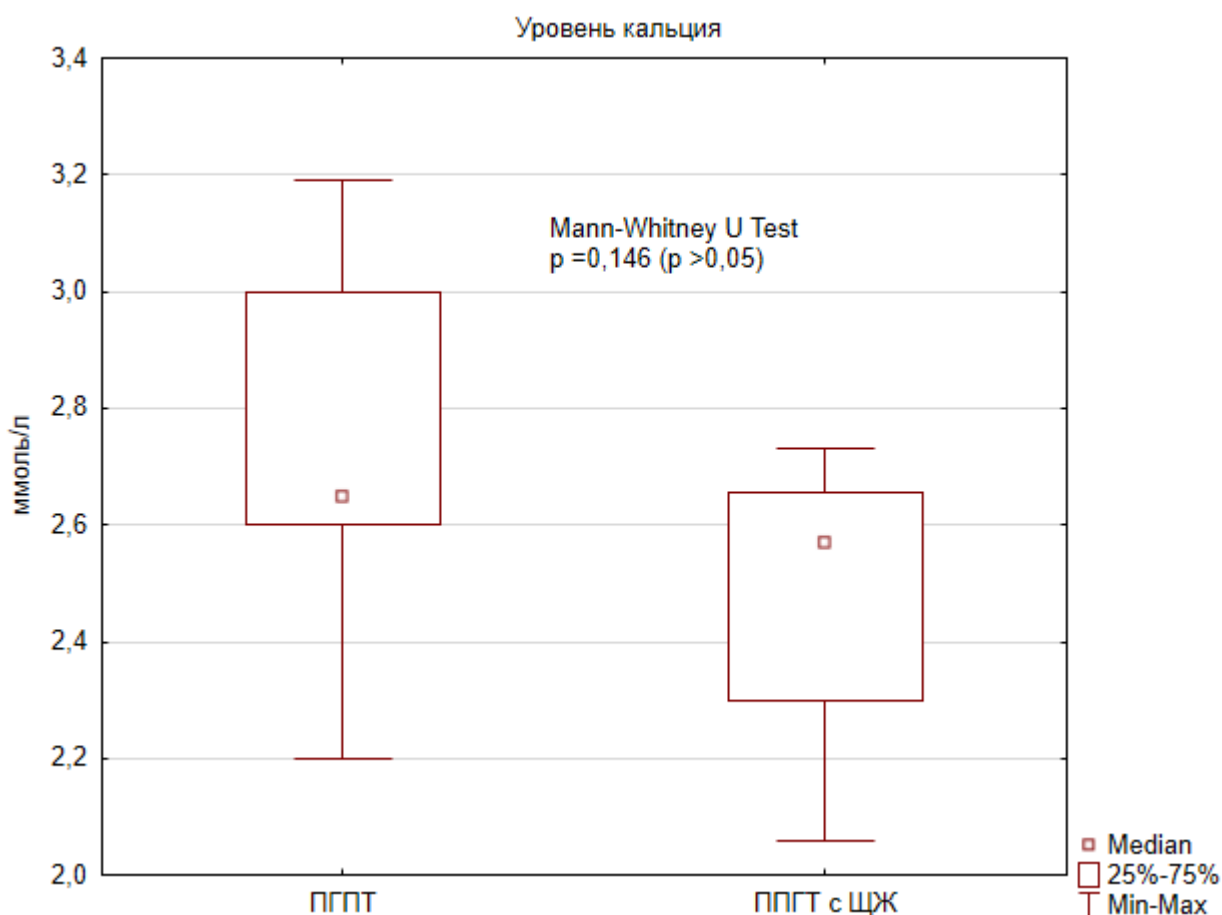


Рисунок 3.6. -Диаграмма размаха уровня кальция в крови у пациентов с изолированным ПГПТ и при сочетании ПГПТ с патологией щитовидной железы

Полученная картина обосновывает целесообразность проспективного исследования с расширенной выборкой как для изолированного ПГПТ, так и для его сочетания с тиреоидной патологией.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа нами установлено, что пациенты с изолированным ПГПТ и с его сочетанием с патологией щитовидной железы обладают рядом специфических клинических, хирургических и лабораторных особенностей. Однако полученные данные о статистических различиях указывают на необходимость дальнейшего проспективного изучения данного вопроса.

3.2. Проспективное исследование. Клинические проявления, формы и критерии диагностики первичного гиперпаратиреоза

3.2.1. Общая характеристика исследования. Частота встречаемости патологии щитовидной железы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Основные диагностические критерии

По итогам проспективного исследования нами было отобрано 103 респондента и распределены на две основные группы и контрольную группу, состоящую из лиц без ПГПТ, но с факторами риска развития данной патологии в будущем.

В 1-ю группу были включены 28 пациентов с подтверждённым диагнозом первичный гиперпаратиреоз, не имеющие, какую-либо сопутствующую патологию. Сюда вошли пациенты в возрасте от 23 до 44 лет, среди которых отмечалось преобладание лиц женского пола 85,7% (24 пациента). Достоверность различий по полу была подтверждена с помощью точного критерия Фишера ($p < 0,001$). Эти данные представлены на рисунке 3.7.

Средний стаж заболевания у пациентов составил от 1 до 5 лет.

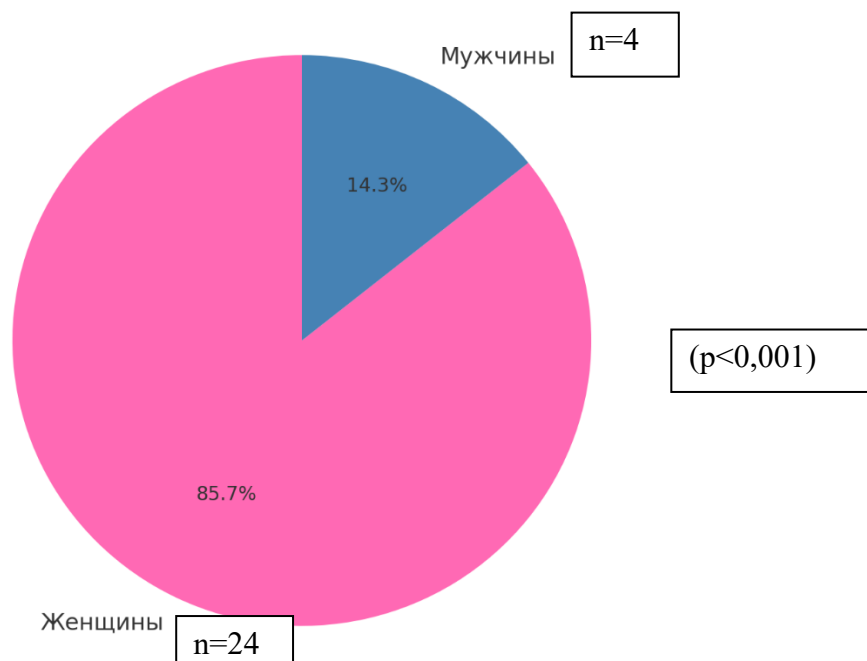


Рисунок 3.7. -Распределение по полу пациентов с изолированной формой ПГПТ

Нами также выделена вторая группа пациентов, в которую вошли лица с подтверждённым диагнозом первичного гиперпаратиреоза в сочетании с патологией щитовидной железы в качестве коморбидного состояния. В данную группу вошли 35 пациентов в возрасте от **18 лет до 44 лет**. Также преобладали лица женского пола, составившие 85,7% (30 пациентов), достоверность различий по полу подтверждена с помощью точного критерия Фишера ($p < 0,001$) (рисунок 3.8). Длительность заболевания у пациентов второй группы варьировала от 1 до 4 лет.

Контрольная группа пациентов, в нашей работе, составила третью группу исследуемых, куда включены лица без подтверждённого диагноза «первичный гиперпаратиреоз», однако имеющие ряд предикторов его развития. В данную группу, включены 40 респондентов, возраст которых составил от 18 до 41 лет, здесь нами наблюдается также преобладание пациентов женского пола над мужским 75%(30 пациентов) и 25% (10 пациентов), соответственно. Достоверность различий по полу подтверждена при помощи точного критерия Фишера ($p < 0,001$) (рисунок 3.9).

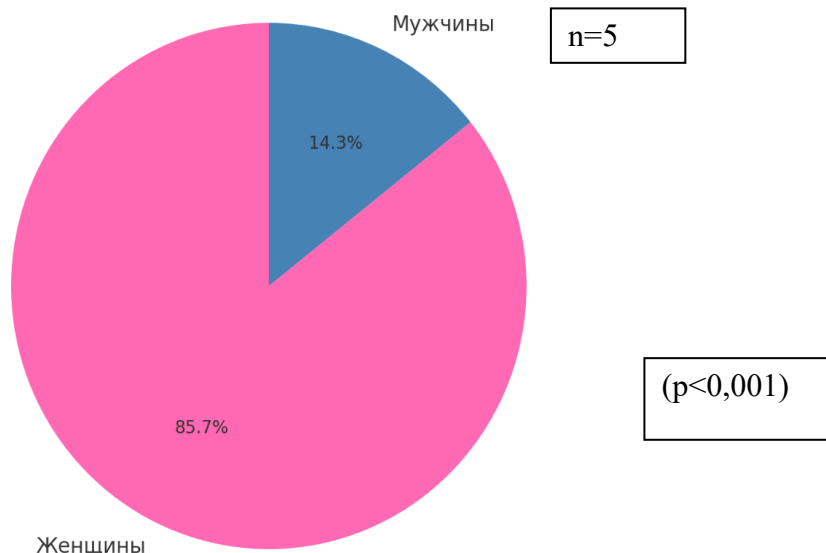


Рисунок 3.8. -Распределение по полу пациентов с изолированной формой

ПГПТ

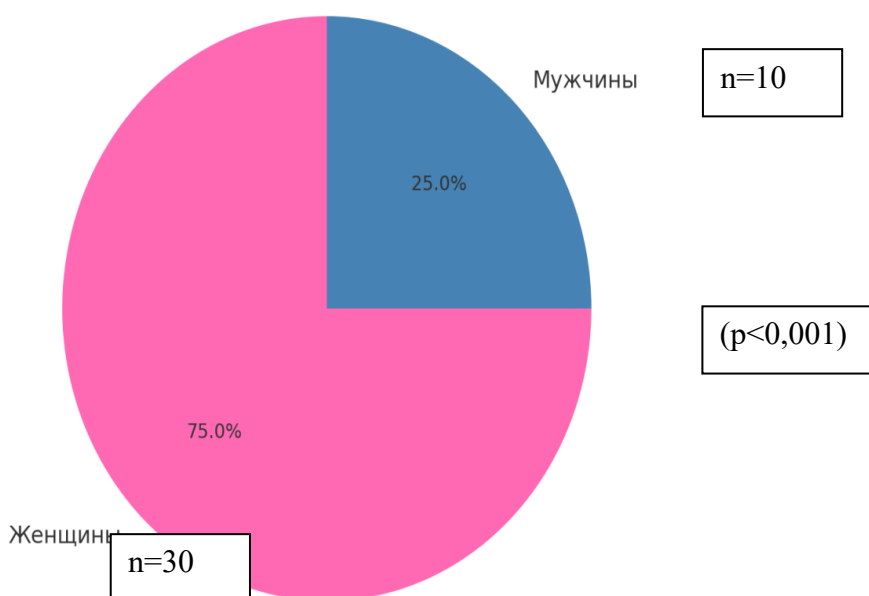


Рисунок 3.9. -Распределение по полу пациентов с изолированной формой

ПГПТ

Учитывая вышеизложенное, нами проведены дополнительные исследования, включающие в себя ряд лабораторных и инструментальных методов. Лабораторная диагностика характеризуется, как биохимическими показателями, так и гормональными исследованиями. (таблица 3.6).

Таблица 3.6. -Критерии лабораторных исследований среди обследованных групп (Me [Q 1; Q 3])

Показатель	ПППТ (n=28)	ПППТ с ЩЖ (n=35)	ЩЖ без ПППТ (n=40)	p (df=2)
Кальций (ммоль/л)	3,0[2,7;3,1]	2,6[2,4; 2,7] p ₁ <0,001	2,4[2,3; 2,5] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	< 0,001
Паратгормон (пмоль/л)	19,6[13,6;29,9]	12,0[9,1; 16,8] p ₁ >0,05	3,9[3,2; 5,7] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	< 0,001
ТТГ (мкМЕ/л)	1,6[1,3; 1,9]	1,8[1,4; 2,6]	1,9[1,6; 2,6]	>0,05
Свободный Т4 (пмоль/л)	17,0[14,9; 18,4]	14,8[13,9; 17,5]	16,8[14,5;18,8]	>0,05
Витамин D (нг/мл)	11,9[8,0;14,5]	14,9[8,6; 31,9]	12,9[9,2;19,2]	>0,05
Ион кальций (ммоль/л)	1,3[1,3;1,4]	1,3[1,3; 1,3] p ₁ >0,05	1,3[1,2;1,3] p ₁ >0,017 p ₂ >0,05	=0,018
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	277,0[111,0;675,0]	107,0[78,0;137,0] p ₁ >0,017	136,7[85,3;188] p ₁ >0,05 p ₂ >0,005	=0,003
Кальций моче(ммоль/сут)	5,4[1,2;6,1]	6,7[5,0; 8,9] p ₁ <0,001	3,7[3,1;6,1] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	< 0,001
Фосфор моче(ммоль/сут)	18,5[12,0;24,0]	10,7[2,1; 19,2]	18,3[14,7;21,4]	=0,020
Фосфор в крови (ммоль/л)	0,61 [0,60;0,90]	0,90[0,70;1,10] p ₁ >0,05	1,20[1,10;1,40] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	< 0,001

Примечание: p - отражает статистическую значимость межгрупповых различий, рассчитанную по критерию Крускала–Уоллиса. При попарном сравнении групп применялся post hoc критерий Данна с поправкой Бонферрони (скорректированный уровень значимости $\alpha = 0,017$): p₁ — значимость различий относительно группы с изолированным ПППТ; p₂ — значимость различий относительно группы ПППТ с сопутствующей патологией щитовидной железы.

Анализ лабораторных данных, представленных в таблице 3.6, выявил ряд статистически значимых межгрупповых различий по критерий Крускала–Уоллиса. В первую очередь обращает на себя внимание уровень общего кальция: его значения в изолированной группе ПГПТ оказались достоверно выше по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,001$). Это отражает более тяжелое течение заболевания при отсутствии сопутствующей тиреоидной патологии. Похожая картина прослеживалась и в отношении паратгормона, его уровень в группе изолированной был выше в отличие от двух других ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), что подтверждает преимущественную гиперфункцию паращитовидных желез при изолированном течении заболевания.

Противоположная динамика прослеживалась по уровню фосфора: у пациентов с изолированным ПГПТ зарегистрированы его минимальные значения 0,61 [0,60; 0,90] ммоль/л, в то время как в группах с сочетанной патологией и контрольной этот показатель был значительно выше 0,9 [0,7;1,1] и 1,2 [1,1;1,4] ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Такое явление отражает влияние гиперсекреции паратгормона на фосфорный обмен.

Уровень щелочной фосфатазы у пациентов с изолированным ПГПТ также был наиболее высоким 277,0 [111,0;675,0] Ед/л, по сравнению с другими исследуемыми группами 107,0 [78,0;137,0] и 136,7 [85,3;188,0] Ед/л, соответственно. Результаты являются статистически значимыми ($p = 0,003$), что характеризует о наличии костных изменений (активная резорбция) преимущественно у первой группы пациентов.

При оценке суточной кальциурии и фосфатурии выявлены особенности нарушения минерального обмена. Наиболее высокие показатели суточной кальциурии зарегистрированы не в группе изолированного ПГПТ, а у пациентов с сочетанной патологией щитовидной железы 6,7 [5,0;8,9] против 5,4 [1,2;6,1] ммоль/сут и контрольной группе 3,7[3,1;6,1] ммоль/сут ($p < 0,001$). Это может указывать об усиленной почечной экскреции кальция при одновременном поражении двух эндокринных органов. Что касается фосфора в суточной моче высокие показатели были зарегистрированы у пациентов с

изолированном ПГПТ 18,5[12,0;24,0] ммоль/сут в отличие от двух других исследуемых групп $p=0,020$. Эти данные могут отражать различия в выраженности и механизмах нарушений кальций-фосфорного обмена

При этом между группами не выявлено различий по уровням ионизированного кальция, 25(OH)D, ТТГ и свободного Т4 ($p>0,05$), что подтверждает эутиреоидный статус большинства обследованных пациентов.

Корреляционный анализ выявил слабую, однако статистически значимую прямую связь между уровнями общего кальция и паратгормона, где $r=0,36380$ ($p<0,05$) - рисунок 3.10. При этом стоит отметить то что корреляция между уровнем общего кальция и витамина D не выражена $r = 0,00582$ ($p>0,05$)-рисунок 3.11.

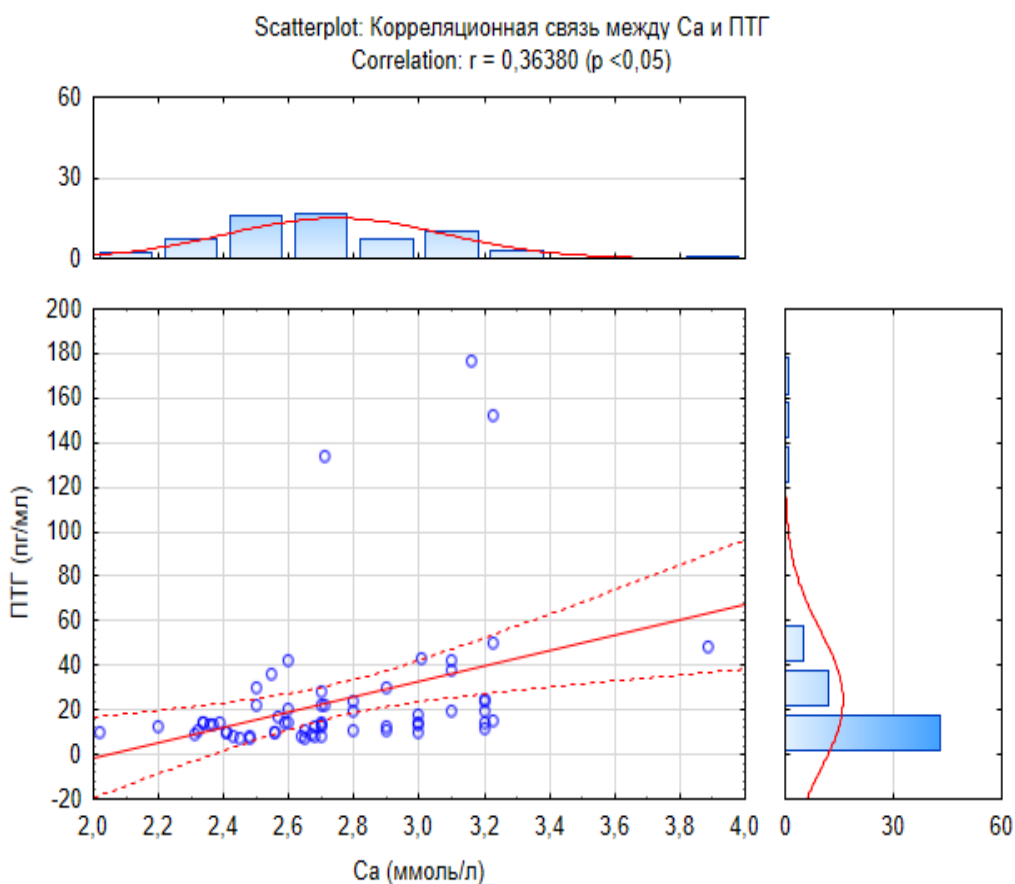


Рисунок 3.10. -Корреляция между уровнями общего кальция и паратгормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

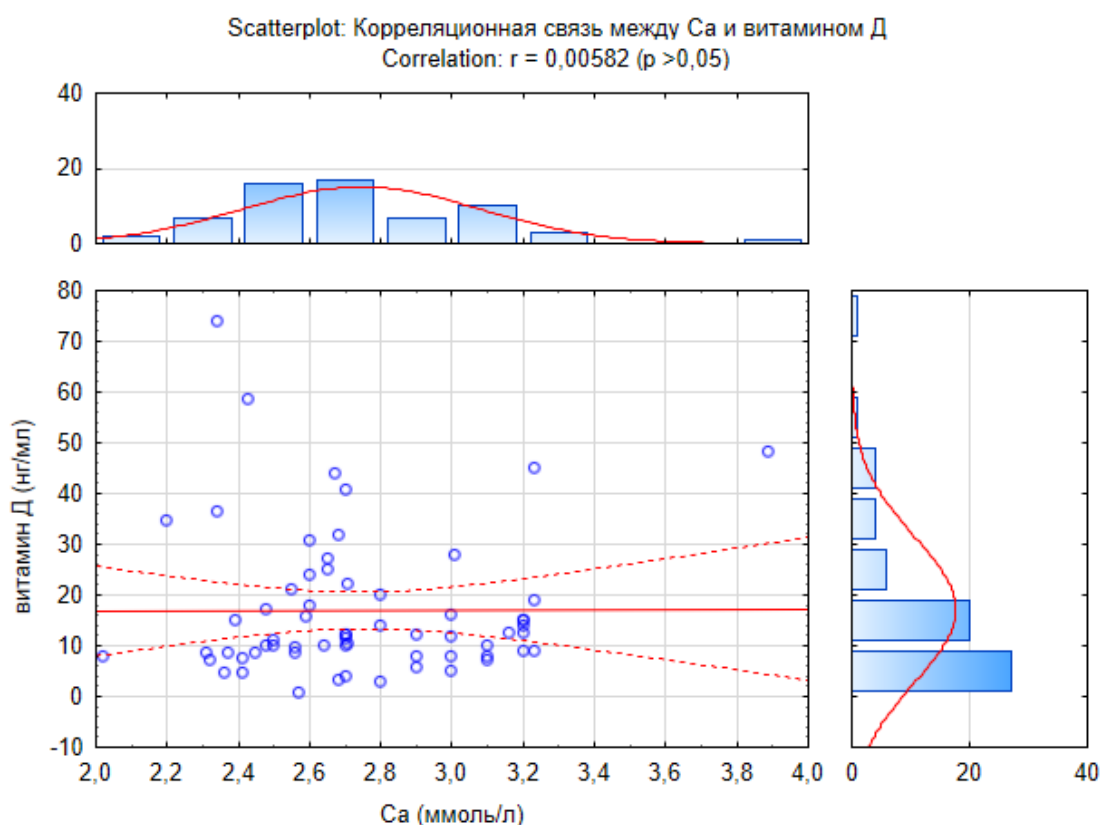


Рисунок 3.11. -Корреляция между уровнями витамина Д и общего кальция у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Таким образом, полученные результаты, представленные, в таблице 3.6 подчеркивают неоднородность биохимического профиля ПГПТ в зависимости от наличия сопутствующей тиреоидной патологии и обосновывают необходимость индивидуального подхода к лабораторной диагностике заболевания.

В рамках дальнейшего обследования нами проведено более тщательное исследование щитовидной железы, включающее в себя ультразвуковое исследование и сцинтиграфии. По результатам, которого было выявлено наличие диффузного увеличения щитовидной железы различной степени, с единичными и множественными узловыми образованиями. Среди которых наиболее часто встречались множественные узловые образования - 12 из 35 пациентов второй группы, что составляет 34,3% от общего числа больных с патологией щитовидной железы. Диффузное увеличение щитовидной железы 2 степени выявлено у 8 (22,8%) пациентов, 1 степени - у 7 (20%) пациентов и смешанный зоб у 4 пациентов, что составило 11,4% случая (рисунок 3.12).

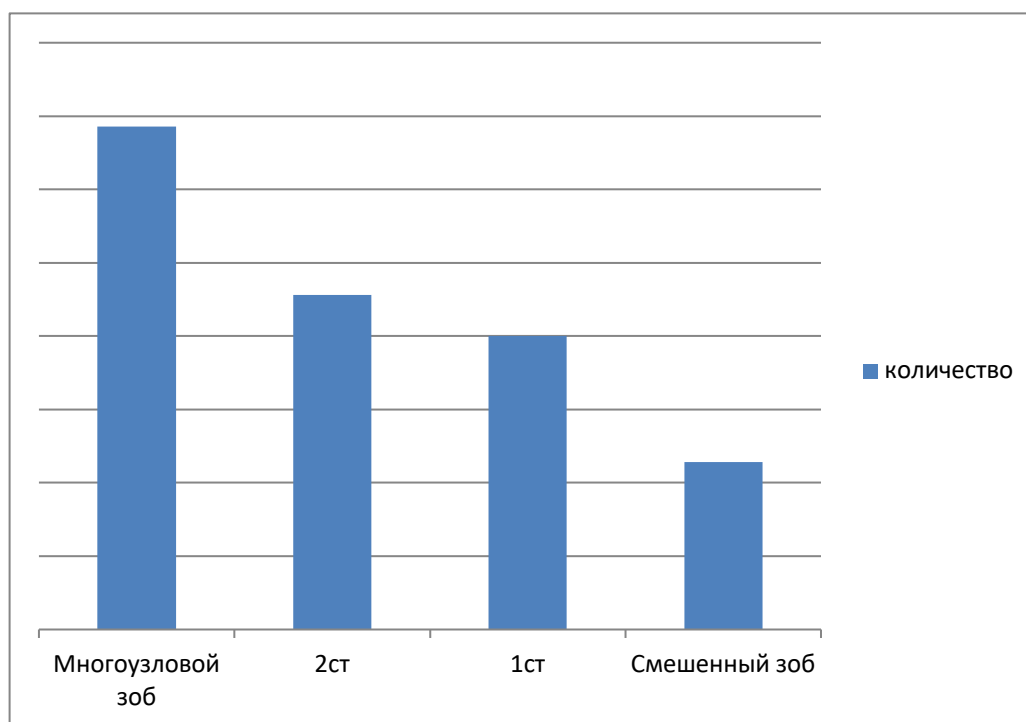


Рисунок 3.12. -Распределения пациентов по форме патологии щитовидной железы

Также, мы провели анализ локализации узловых образований в щитовидной железе, позволяющий выявить преимущественные зоны их формирования. По итогам, которого выявлено то, что патологический процесс чаще всего поражал нижние отделы обеих долей щитовидной железы (таблица 3.7), что подтверждено у **15 (75%)** пациентов ($p=0,038$). При этом пациенты с односторонним поражением составили 4 случая (26,7%) преимущественно в ниже-левой доли железы.

Таблица 3.7. -Локализация узловых образований на щитовидной железе

Локализация узлов	Верхняя (n=5)	Нижняя (n=15)	p
Справа	20%(1)	13,3%(2)	>0,05
Слева	20%(1)	26,7%(4)	>0,05
С двух сторон	60%(3)	60%(9)	>0,05
Всего	25%(5)	75%(15)	=0,038

Примечание: p - уровень статистической значимости межгрупповых различий по точному критерию Фишера.

Таким образом, выявленные закономерности имеют важное клиническое значение при планировании диагностики и лечения пациентов с образованиями

щитовидной железы. Высокая частота поражения нижних отделов обеих долей указывает на необходимость прицельного обследования данной зоны при проведении ультразвукового исследования, а также при выборе тактики хирургического вмешательства.

Также нами был использован метод сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технитрил для определения точной локализации образования щитовидной железы, а также размеры и его состояния. Анализ данного исследования выявил активность узлов щитовидной железы лишь у 3,2% пациентов.

Для определения функции и клинического течения заболеваний щитовидной железы, нами проведено ряд лабораторно-гормональных исследований, в том числе протестированы уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина. В ходе данной диагностики нами были обнаружены 3-е пациентов с субклиническим гипотиреозом, что составило 8,6% обследуемых данной группы и с субклиническим гипертиреозом один больной, составивший 2,9% от общего числа исследуемых (рисунок 3.13).

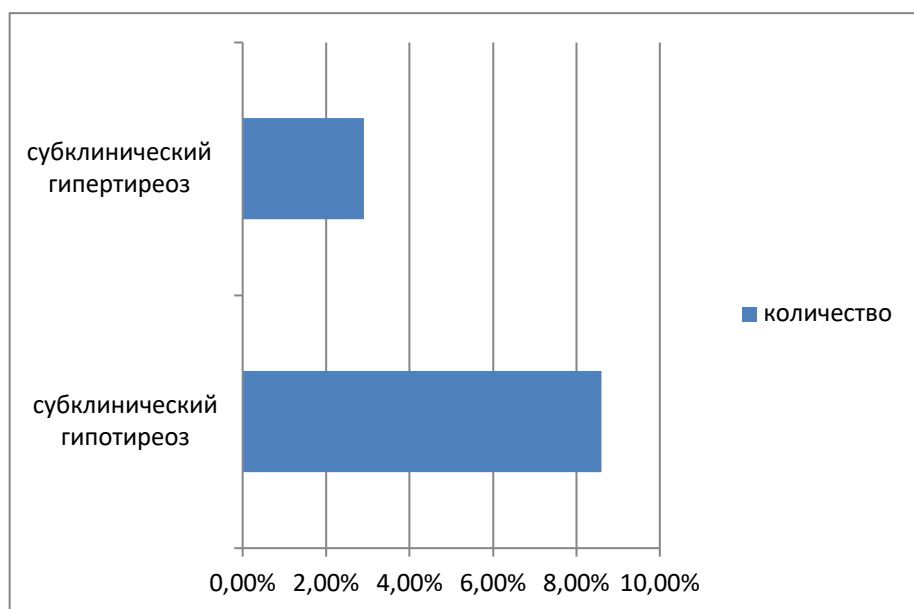


Рисунок 3.13. -Распределение пациентов по уровню гормонов щитовидной железы

Проведенный нами корреляционный анализ по уровня паратиреоидного и тиреотропного гормонов, не выявил выраженной прямой или обратной достоверной взаимосвязи $r = -0,0777$ ($p > 0,05$) (Рисунок 3.14).

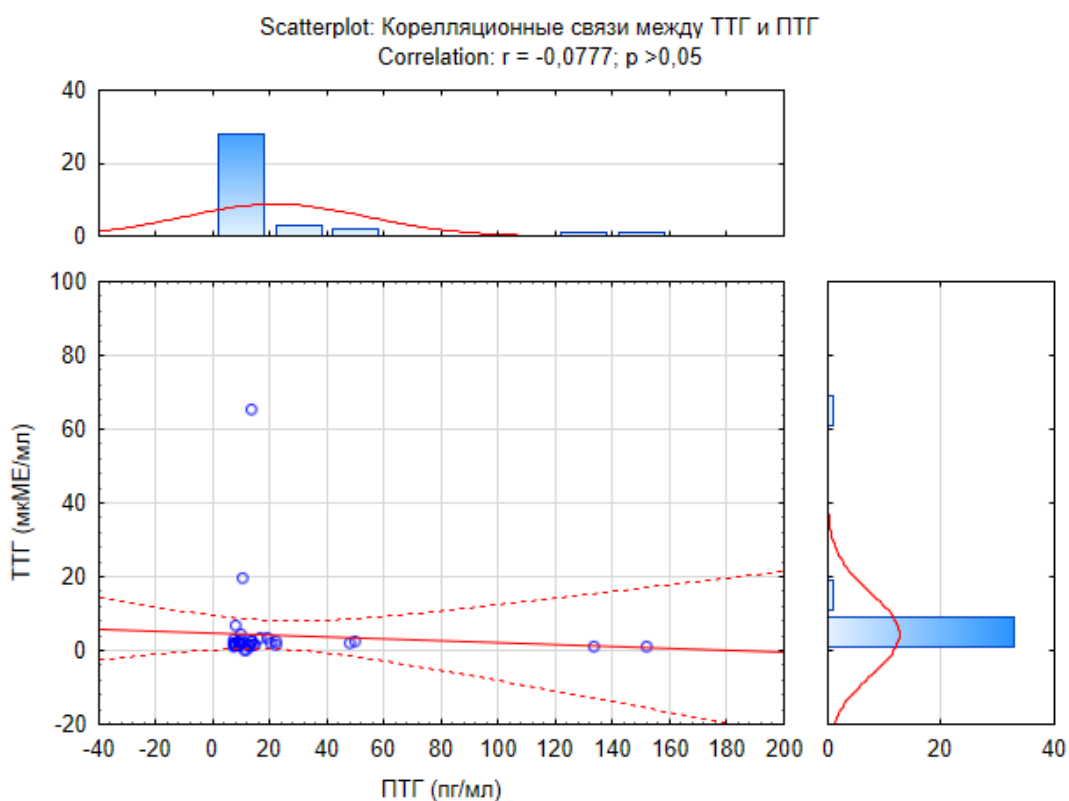


Рисунок 3.14. -Корреляция между следующими гормонами: паратгормона и ТТГ (по критерию Пирсона)

По итогам, проведенным нами анализа отмечено то, что у пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы чаще выявляются многоузловые формы зоба и диффузные увеличения щитовидной железы различных степеней, что вероятно может оказывать влияние на течение и клинические проявления ПГПТ. Эти патологии, наряду с различиями в формах ПГПТ и вариантах его течения, подчёркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению этих пациентов, что требует учёта, как состояния щитовидной железы, так и особенностей паращитовидных желез.

В связи с основной целью работы, в рамках проспективного исследования нами также была проведена ультразвуковая диагностика (УЗИ) паращитовидных желез, для оценки степени увеличения и их состояния у пациентов исследуемых групп (таблица 3.8).

Таблица 3.8. -Ультразвуковая оценка паращитовидных желез

Уровень	ПГПТ (n=28)	ПГПТ с ЩЖ (n=35)	ЩЖ без ПГПТ (n=40)	P (df=2)
Гиперплазия 1 ст	3,6%(1)	51,4%(18) $p_1 < 0,001$	42,5%(17) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$
Гиперплазия 2 ст	35,7%(10)	17,2%(6) $p_1 > 0,05$	14,2%(4) $p_1 = 0,010$ $p_2 > 0,05$	$= 0,029$
Аденома	60,7%(17)	31,4%(11) $p_1 = 0,021$	-	
Норма	-	-	47,5%(19)	

Примечание: p - различия между всеми группами по критерию χ^2 ; p_1 и p_2 - попарные сравнения по критерию χ^2 для таблиц 2×2: p_1 - относительно группы ПГПТ, p_2 - относительно группы ПГПТ с патологией щитовидной железы.

Как видно из таблицы нами выявлены различные степени увеличения и наличие образований в разных околощитовидных железах. Результаты ультразвукового исследования показывают, значительную вариацию между группами. Так в группе пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы наблюдались 1-степень увеличения желез, и зарегистрирована она у 18 пациентов (51,4%).

Аналогичная картина выявлена и в контрольной группе (ЩЖ без ПГПТ), где 1-степень гиперплазии также была у 17 (42,5%) пациентов, что характеризует явление компенсаторного эффекта у лиц с возможным развитием ПГПТ.

У пациентов с изолированным течением ПГПТ выявлено преимущественно 2 степень гиперплазии паращитовидных желез и наблюдалась в 10 (35,7%) случаях, а 1 степень гиперплазии лишь у одного пациента (3,6%) этой группы.

Стоит обратить внимание на то, что гиперплазия 1и 2 степени было также выявлено у лиц контрольной группы и составила данный показатель

17(42,5%) и 4 (14,2%) соответственно. Учитывая отсутствие лабораторных изменений у этих пациентов, требуется более тщательного дообследования, в том числе проведение сцинтиграфии.

Аденомы паращитовидных желез были зарегистрированы у 11 пациентов с второй группы в сочетании с патологией щитовидной железы и составила 31,4% а также данный показатель у пациентов с изолированным ПППТ составил 17 (60,7%) пациентов.

Мы решили уточнить точную локализацию объёмных образований и гиперплазию паращитовидных желез и для этого за основу взяли данные УЗИ, как ретроспективного, так и проспективного исследования. Полученные данные приведены в таблице (таблица 3.9).

Таблица 3.9. -Локализация образований в паращитовидных железах

Локализация образований	Верхняя (n=3)	Нижняя (n=78)	p
Справа	33,3%(1)	21,8%(17)	>0,05
Слева	67,7%(2)	51,3%(40)	>0,05
С двух сторон	-	26,9%(21)	
Всего	3,7%(3)	96,3%(78)	<0,001

Примечание: p — уровень статистической значимости межгрупповых различий по точному критерию Фишера.

В ходе анализа данных нами отмечено то, что патологический процесс затрагивал преимущественно нижние паращитовидные железы. Одностороннее поражение слева выявлено у 40 (51,3%) пациентов, а справа у 17 (21,8%). Также среди общего количество встречались пациенты с двусторонним поражением нижних паращитовидных желез, и составила 21 (26,9%). Примечательно, что преобладающая левосторонняя локализация аденом совпадала с типичным расположением узловых образований в нижнем полюсе левой доли щитовидной железы, выявленным при УЗИ, что может отражать анатомическую близость этих структур и заслуживает дальнейшего изучения.

Статистический анализ выше отмеченной (таблицы 3.8), с использованием χ^2 -теста показал значимые различия в распределении степеней увеличения паращитовидных желез между группами ($\chi^2 = 69,62$ $p < 0.001$), что

подтверждает существенные отличия в ультразвуковой картине паращитовидных желез у пациентов с ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия патологии щитовидной железы. Высокая частота структурных изменений ОЩЖ, выявленных при УЗИ, подтверждает значимость этого метода как первого этапа визуализационной диагностики особенно у пациентов с сочетанной тиреоидной патологией, где дифференцировать изменения ОЩЖ и ЩЖ объективно сложнее.

Вопрос о необходимости хирургического вмешательства, возникший в процессе лечения первичного гиперпаратиреоза, как основного заболевания, потребовал проведение сцинтиграфического исследования паращитовидных желез.

Учитывая это, сцинтиграфия была проведена 9 из 63 пациентов с ПГПТ, что составило 14,3% больных. Ограничение числа обследованных пациентов связано с отсутствием данного метода в Республике Таджикистан, что создало трудности для проведения исследования у всех пациентов. Несмотря на это, полученные результаты показали высокую диагностическую информативность метода в рецидивах, а также сложных клинических случаях (рисунок 3.15).

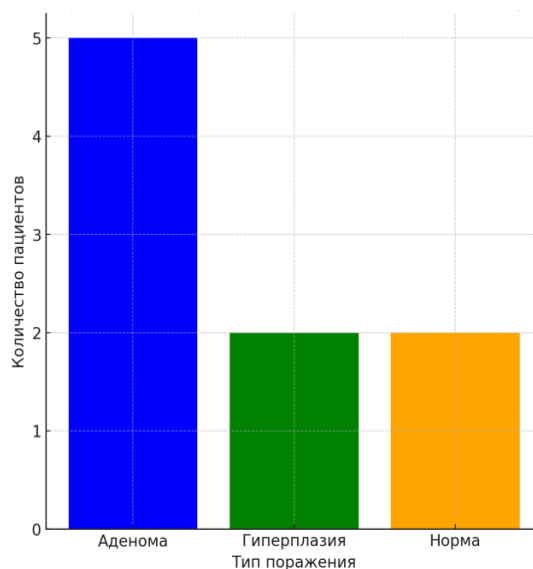


Рисунок 3.15. -Результаты сцинтиграфии

Как видно из рисунка 3.15, наличие у больных аденом паращитовидных желез превалирует и обосновывает основной этиологический фактор развития ПГПТ у выявленных нами больных.

В заключение, хочется отметить, что проведённый анализ аргументировал, тот факт, что среди обследованных пациентов наблюдаются выраженные изменения показателей лабораторных и инструментальных методов диагностики. Достоверные различия по уровням кальция и паратгормона между группами лишней раз подчёркивают: чем раньше верифицирован ПГПТ, тем больше возможностей предотвратить его костные, почечные и висцеральные осложнения.

Также важно отметить, что среди пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы чаще встречаются многоузловые формы зоба. Данный факт характеризуется сочетанием поражения щитовидной и паращитовидных желез преимущественно одностороннем локализацией.

3.2.2. Клинико-диагностические особенности первичного гиперпаратироза у лиц молодого возраста

В процессе исследования нами было уделено большое внимание жалобам больных, учитывались их характер и интенсивность (рисунок 3.16). Преимущественно были выделены жалобы такие, как боли в костях и суставах наблюдающиеся у 70% обследуемых (у лиц 1-й и контрольной групп). Также отмечались: выраженная слабость, тянущие боли в пояснице, усиливающиеся после физической нагрузки, отмечены умеренные ограничения подвижности – у данной категории больных. У пациентов 2-й группы на первый план выделены такие жалобы как раздражительность (у 75% обследуемых), общая и мышечная слабость, умеренная сухость кожных покровов и слизистых оболочек, «мигрень» -подобные головные боли и рвота в единичных случаях. В контрольной группе наблюдались аналогичные жалобы, в том числе эмоциональная лабильность и избыточная потливость.

Учитывая вышеизложенное, нами были объединены жалобы пациентов в комплексные системные проявления. По результатам, которых был проведён статистический анализ данных между группами исследуемых. В процессе было

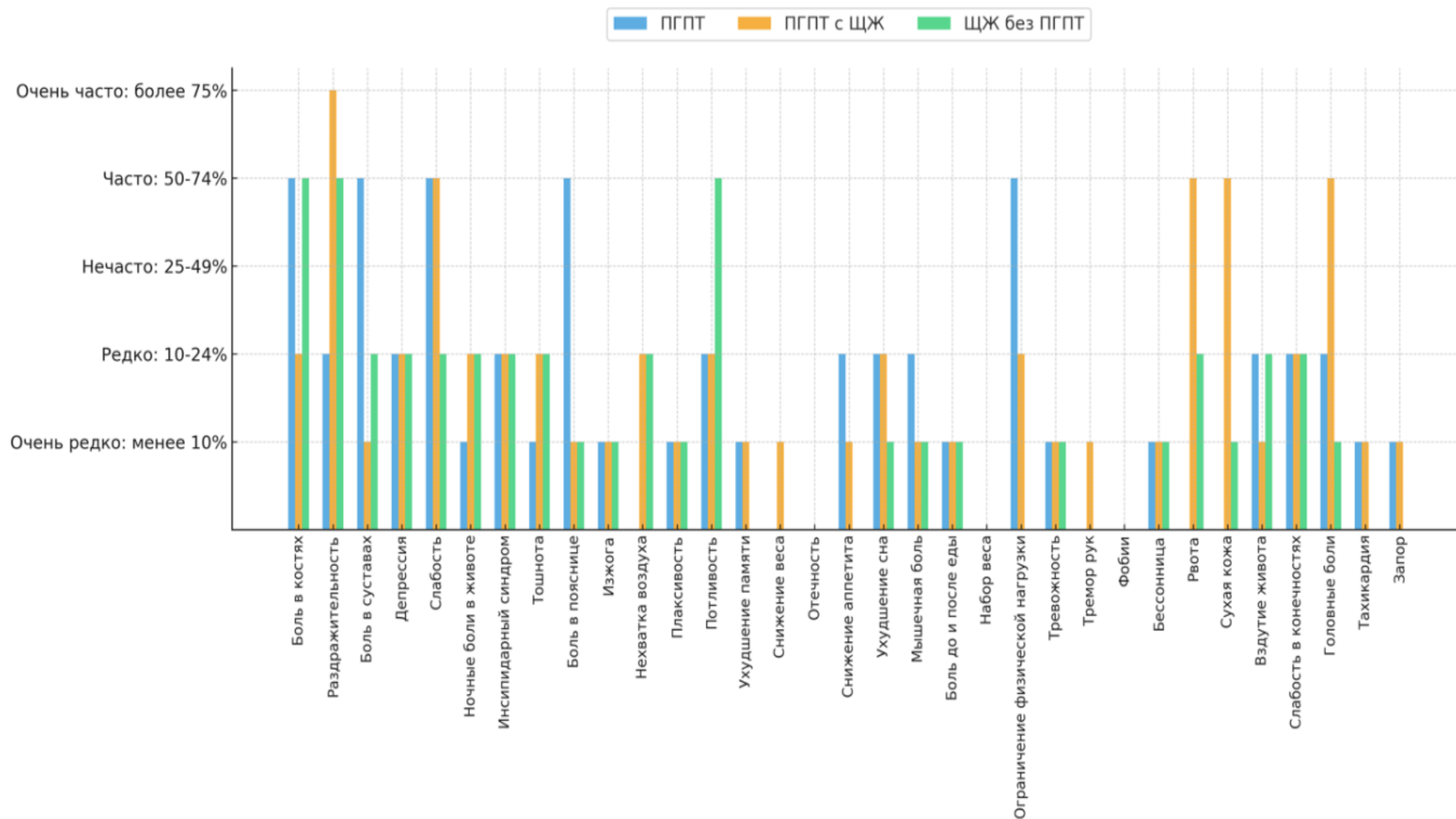


Рисунок 3.16. -Наличие жалоб у обследованных групп больных

выявлено ряд особенностей, учитывая клинические проявления у групп пациентов.

Таблица 3.10. -Клинические признаки ПГПТ у групп обследованных

Системные проявления	ПГПТ (n=28)	ПГПТ с ЩЖ (n=35)	ЩЖ без ПГПТ (n=40)	P (df=2)
Костно-мышечная	71,4%(20)	28,6%(10) $p_1=0,002$	70,0%(28) $p_1>0,05$ $p_2<0,001$	<0,001
Мочеполовая	28,6%(8)	25,7%(9)	30,0%(12)	>0,05
Общая	71,4%(20)	91,4%(32) $p_1>0,017$	40,0%(16) $p_1=0,011$ $p_2<0,001$	<0,001
Кожная	39,3%(11)	42,9%(15)	45,0%(18)	>0,05
Сердечно-сосудистая	17,9%(5)	22,9%(8)	10,0%(4)	>0,05
Психоэмоциональные	35,7%(10)	77,1%(27) $p_1=0,003$	60,0%(24) $p_1>0,017$ $p_2>0,05$	=0,004
Желудочно-кишечная	10,7%(3)	40,0%(14) $p_1<0,001$	30,0%(12) $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	=0,035

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (по критерию χ^2 для таблиц 2×2; уровень значимости для дескриптивных таблиц применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{\text{corr}} = 0,017$).

Статистический анализ костно-мышечных проявлений из таблицы 3.10 показывает достоверные данные между группами исследованных, так между первой и второй группой достоверность равна $p=0,002$, а между второй и третьей - $p<0,001$. Данная патология встречается преимущественно у лиц с изолированным ПГПТ и составляет 71,4% выявляемости. Аналогичная ситуация у лиц контрольной группы, где частота составила 70% случаев.

Клинические признаки патологии мочевыделительной системы, по результатам анализа у исследуемых групп не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Общие неспецифические симптомы, такие как общая слабость и хроническая усталость, наблюдались только у 20 (71,4%) пациентов первой группы и у 32 (91,4%) второй группы больных, а также у 16(40%) лиц контрольной группы. В процессе анализа между группами достоверность была равна ($p > 0,017$), а в сравнении с контрольной группой - $p < 0,001$.

Кожные проявления, преимущественно сухость кожи, отмечены в основном у лиц контрольной группы и составили 18 человек, а в первой и второй группах пациентов данных жалоб было меньше, и наблюдались у 11 и 15 пациентов, соответственно. Анализ данных показал отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$).

Аналогичная ситуация с отсутствием достоверности была при анализе сердечно-сосудистых проявлений, куда включены такие жалобы как артериальная гипертензия и учащенное сердцебиения, наблюдались у 5 пациентов с ПГПТ и у 8 пациентов с ПГПТ и патологией ЩЖ, у лиц контрольной группы их было значительно меньше ($p > 0,05$).

Тревожность и депрессия которые наблюдались у 10 (35,7%) пациентов с ПГПТ и 27 (77,1%) пациентов с ПГПТ и патологией ЩЖ были объединены в психоневрологические проявления, которые чаще отмечались во второй группе пациентов ($p = 0,003$), и у 60% пациентов контрольной группы.

Наиболее характерными симптомами для первичного гиперпаратиреоза являются желудочно-кишечная проявления. Здесь мы выделили такие признаки как тошнота, рвота, нарушение стула и периодические абдоминальные боли. Однако данные симптомы зафиксированы лишь у 3 пациентов с первой и у 14 пациентов второй группы, что были достоверно значимы ($p < 0,001$).

Учитывая, вышеизложенное, можно сделать вывод, о значимом влиянии щитовидной железы на общую клиническую картину больных с ПГПТ.

3.2.3. Классификация первичного гиперпаратиреоза

С учетом уровня общего кальция крови пациенты с ПГПТ были распределены на нормокальциемический и гиперкальциемический варианты заболевания. В исследуемых больных значения общего кальция варьировали от 2,02 до 3,89 ммоль/л.

Гиперкальциемический вариант встречался в обеих исследуемых группах 25(89,3%) и 23(65,7%) больных, соответственно. Нормокальциемический же вариант выявлен лишь у 3(10,7%) первой группы и у 12 (34,3%) человек второй группы, где средний уровень общего кальция составил 2,3 ммоль/л. В группе пациентов с сочетанной тиреоидной патологией нормокальциемический вариант ПГПТ встречался достоверно чаще - различия между группами подтверждены точным критерием Фишера ($p = 0,039$) таблица 3.11.

Таблица 3.11. -Количество больных с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами ПГПТ

Группа	Нормокальциемия	Гиперкальциемия	p
ПГПТ (n=28)	10,7%(3)	89,3%(25)	=0,039
ПГПТ с ЩЖ (n=35)	34,3%(12)	65,7%(23)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В связи со статистически значимыми различиями между вариантами ПГПТ нами дополнительно проведён сравнительный анализ уровней общего, альбумин-скорректированного и ионизированного форм кальция (таблица 3.12, 3.13)

Таблица 3.12. -Сравнительный анализ форм кальция у пациентов с нормокальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза (Ме [Q1;Q3])

Уровень Са	ПГПТ (n=3)	ПГПТ с ЩЖ (n=12)	p
Общий Са (ммоль\л)	2,5[2,3; 2,6]	2,4[2,3; 2,4]	>0,05
Ионизированный Са (ммоль\л)	1,1 [1,1; 1,3]	1,3 [1,3; 1,3]	>0,05

Продолжение таблицы 3.12

Альбумин-скорректированный Са (ммоль\л)	2,5 [2,3; 2,6]	2,5 [2,4; 2,6]	>0,05
---	----------------	----------------	-------

Примечание: р — уровень статистической значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна–Уитни.

Как видно из таблицы 3.13, уровень ионизированного кальция во второй группе (ПГПТ с патологией ЩЖ) несколько выше по сравнению с показателями первой группы, однако данное различие не достигает статистической значимости ($p>0,05$). Это может свидетельствовать о некоторых различиях в механизмах регуляции кальциевого обмена, которые требуют дальнейшего изучения.

Аналогичные различия наблюдаются в уровнях общего и альбумин-скорректированного кальция выявленные между группами, статистически не подтверждены, что характеризует сходство компенсаторных механизмов, поддерживающих кальциевый баланс при нормокальциемическом варианте ПГПТ, независимо от влияния сопутствующей патологии щитовидной железы.

Таблица 3.13. -Сравнительный анализ форм кальция у пациентов с гиперкальциемическим вариантом первичного гиперпаратиреоза (Ме [Q1;Q3])

Уровень Са	ПГПТ (n=25)	ПГПТ с ЩЖ (n=23)	р
Общий Са (ммоль\л)	3,0[2,8; 3,2]	2,7[2,6; 2,7]	<0,001
Ионизированный Са (ммоль\л)	1,4[1,3; 1,4]	1,3[1,3; 1,3]	=0,042
Альбумин-скорректированный Са (ммоль\л)	3,0[2,9; 3,2]	2,8[2,7; 2,9]	=0,049

Примечание: р - уровень статистической значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна–Уитни.

Анализ гиперкальциемического варианта ПГПТ показал достоверно низкие уровни общего, ионизированного и альбумин скорректированного

кальций во второй группе по сравнению с изолированным ПГПТ. Наиболее выраженные различия отмечены по уровню общего кальция ($p < 0,001$) тогда как различия уровней ионизированного и альбумин-скорректированного кальция менее выражены ($p = 0,042$ и $p = 0,049$ соответственно). Это может свидетельствовать о более мягком клиническом течении гиперкальциемии во второй группе больных и потенциальном влиянии дисфункции щитовидной железы на метаболизм кальция в организме.

Таким образом, пациенты с ПГПТ и сопутствующей патологией ЩЖ имеют менее выраженные нарушения кальциевого обмена, особенно при гиперкальциемическом варианте. Эти данные подчеркивают необходимость учёта сочетанной эндокринной патологии при диагностике и выборе лечебной тактики ПГПТ.

В исследовании нами постулированы формы первичного гиперпаратиреоза. Где нами выявлены костная и висцеральная, последняя в свою очередь делится на почечную и желудочно-кишечную формы. Также, нами в работе отмечена и смешанная форма ПГПТ.

Таблица 3.14. -Классификация формы ПГПТ среди пациентов основной группы

Форма ПГПТ	ПГПТ (n=28)	ПГПТ с ЩЖ (n=35)	p
Костная	67,9%(19)	14,3%(5)	<0,001
Висцеральная	10,7%(3)	20%(7)	>0,05
Смешанная	21,4%(6)	45,7%(16)	=0,040
Мягкая (костная)	-	5,7%(2)	
Мягкая (бессимптомная)	-	14,3%(5)	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Фишера).

Анализ распределения клинических форм ПГПТ между группами оказалось принципиально различным. Костная форма доминировала при изолированном ПГПТ 67,9% (n = 19) и встречалась значительно реже при сочетании с тиреоидной патологией 14,3% (n = 5; $p < 0,001$). По всей видимости, именно длительное нераспознанное течение заболевания при

сочетанной патологии объясняет менее выраженную костную симптоматику во второй группе. Висцеральная форма, напротив, несколько чаще регистрировалась при сочетанной патологии 20,0% (n = 7) против 10,7% (n = 3) при изолированном ПГПТ, однако эта разница статистической значимости не достигла ($p > 0,05$)

Смешанная форма ПГПТ была значительно распространена среди пациентов второй группы (45,7% (n=16) против 21,4% (n=6) в группе изолированного ПГПТ, $p=0,040$). Это подтверждает, тот факт что сочетание ПГПТ с патологией ЩЖ сопровождается более комбинированными проявлениями заболевания, включая поражение как костной ткани, так и внутренних органов.

Дополнительно, среди пациентов с ПГПТ и патологией ЩЖ были выделены мягкие формы заболевания, которые не встречались при изолированном ПГПТ. В данной группе были зарегистрированы такие редкие формы как мягкая костная форма, где выявлены 2(5,7%) пациента и бессимптомная мягкая форма, куда выделены 5(14,3%) пациентов, эти данные свидетельствует о более скрытом течении заболевания при сочетании с патологией ЩЖ (таблица 3.14).

Таким образом, нами обнаружено закономерность в двух группах которые имеют практическое значения. ПГПТ с сопутствующей патологией щитовидной железы чаще принимало смешанный или висцеральный характер, а также у этих пациентов чаще встречался нормокальциемический вариант. Тогда как у пациентов с изолированной форме преобладала гиперкальциемический вариант с более выраженными нарушениями кальциевого обмена. Это доказывает важность комплексного подхода в диагностике и лечении больных с первичным гиперпаратиреозом.

С учётом клинических проявлений у пациентов, страдающих костной формой ПГПТ, нами для комплексной диагностики, было принято решение проведение остеоденситометрии. Был сделан акцент на оценке и анализе Z-критерий, для определения минеральной плотности костной ткани.

Остеопенический синдром был установлен при показателях Z-критерия меньше - 2. Учитывая, данный факт диагноз «остеопороз» был поставлен 25 (89,3%) больным из 28 первой группы исследуемых и 23(65,7%) из второй группы. Также в контрольной группе был выявлен остеопороз у 70% обследуемых (таблица 3.15).

Таблица 3.15. -Нарушение минеральной плотности костей

Форма	ПГПТ (28)	ПГПТ + ЩЖ (35)	Патология ЩЖ (40)	р
Остеопороз	25 (89,3%)	23 (65,7%)	28 (70%)	x ² = 4.953 p=0,085
Норма	3 (10,7%)	12 (34,3%)	12 (30%)	

Примечание: р- уровень статистической значимости межгрупповых по критерию χ^2 - для произвольных таблиц.

Согласно предоставленным данным таблицы изменений минеральной плотности костной ткани не отмечалось у 10,7% лиц первой группы и 34,3% больных второй группы. Показатели в контрольной группе особо не отличались от второй группы, и составили 30% обследованных. Это доказывает выраженность костных нарушений у лиц с изолированным ПГПТ. Статистический анализ не доказал выраженного уровня доказанности в группах сравнениях и составил $\chi^2 = 4.953$, $p=0,085$ несмотря на то, что имеется большой разрыв в численности выявленных пациентов в группе с изолированным ПГПТ. Данный факт указывает на то, что снижение МПКТ не зависит на прямую от коморбидности патологии, а зависит от наличия множественных факторов риска, которые могут вызывать остеопороз у лиц молодого возраста.

Нами учитывались показатели МПКТ во всех 3-х стандартных зонах. В процессе анализа было выявлено ряд различий между полученными данными, однако при проведении статистических параметров достоверность не была выявлена и составила, $p > 0,05$ (таблица 3.16). Кроме того, нами учитывались показатели: изолированно в одной зоне исследования, в двух и трёх стандартных зонах.

Таким образом, изолированно в одной зоне остеопороз был выявлен у 53,6% пациентов первой группы, у 25,7% пациентов второй группы и 35%

составили лица контрольной группы, что доказывает преобладание данного поражения у лиц с изолированным ПГПТ и характерна для лиц молодого возраста.

Таблица 3.16. -Показатели минеральной плотности костной ткани в стандартных зонах

Форма	ПГПТ (28)	ПГПТ с ЩЖ (35)	Патология ЩЖ (40)	p (df=2)
Изолированная	53,6%(15)	25,7%(9)	35,0%(14)	>0,05
В двух зонах	14,3%(4)	20,0%(7)	25,0%(10)	>0,05
В трех зонах	21,4%(6)	20,0%(7)	10,0%(4)	>0,05
Норма	10,7%(3)	34,3%(12)	30,0%(12)	>0,05

Примечание: p-значения определены методом χ^2 - теста, указывающего на статистическую значимость различий показателей между исследуемыми группами

Поражение двух стандартных зон встречалось с примерно одинаковой частотой во всех трёх группах. Вовлечение всех трёх зон одновременно преобладало в первой группе у 21,4% пациентов с изолированным ПГПТ.

Нами были изучены и проанализированы лабораторные показатели пациентов с наличием костных проявлений, данные которых представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17. -Лабораторные показатели костной формы первичного гиперпаратиреоза (Me [Q1;Q3])

Параметр	ПГПТ (n=19)	ПГПТ с ЩЖ (n=7)	Контрольная (n=9)	p (df=2)
Общий Са (ммоль/л)	3,0[2,9; 3,2]	2,5[2,4; 2,8] p ₁ =0,005	2,4[2,3; 2,5] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
Ионизированный Са (ммоль/л)	1,4[1,3; 1,4]	1,3[1,3; 1,3]	1,3[1,3;1,3]	>0,05
Альбумин-скорректированный Са (ммоль/л)	3,1[3,0;3,2]	2,6[2,5; 2,8] p ₁ >0,017	2,2 [2,2;2,3] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
Витамин D (нг/мл)	11,7[8,0; 14,0]	10,0[4,5;20,0]	13,0[10,7;24,7]	>0,05

Продолжение таблицы 3.17

Паратгормон (пмоль/л)	19,6[12,8;29,8]	9,8[7,6; 13,2] $p_1 > 0,05$	3,9[3,6; 5,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
Щелочная фосфотаза (Ед/л)	245,0[103,0;650,0]	113,1[78;137]	88[85;101]	>0,05
Фосфор (ммоль/л)	0,6[0,5; 0,9]	0,9[0,9; 1,4] $p_1 > 0,05$	1,4[1,2; 1,4] $p_1 = 0,003$ $p_2 > 0,05$	=0,003

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала–Уоллиса); post hoc: p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (post hoc – по критерию Dunn; для дескриптивных таблиц критерий Dunn применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{corr} = 0,017$).

Как видно из таблицы, имеются ряд статистически значимых различий между исследуемыми группами. В частности, уровни общего кальция, альбумин-скорректированного кальция и паратгормона достоверно значимы ($p < 0.001$) и указывают на то, что являются важными маркерами диагностики ПГПТ. Что касается параметров ионизированного кальция и уровня Витамина D, то наблюдается их стабильность или схожие показатели уровни в разных группах, однако не имеют значимых различий ($p > 0.05$).

Таким образом, в группе исследуемых пациентов с костной формой ПГПТ, особенно среди больных с изолированным ПГПТ, был выявлен остеопороз по Z-критерию. Однако статистический анализ не показал значимых различий между группами ($p > 0.05$). Несмотря на это, лабораторные показатели продемонстрировали статистически значимые различия, что подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению ПГПТ с костными проявлениями.

Висцеральная форма ПГПТ включает в себя в основном поражение желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Среди патологий ЖКТ у

обследованных пациентов выявлены хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит и хронический гастрит с гиперсекрецией. Со стороны мочевыделительной системы зарегистрированы нефролитиаз, гидрокаликоз и мочекаменная болезнь.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости у исследуемых пациентов были выявлены признаки хронического холецистита и панкреатита, который чаще отмечались у второй группы и составили 42,9%. Этот показатель преобладает по сравнению с выявленными больными в группе с изолированным ПГПТ, где частота составила лишь 7,1%. Однако в контрольной группе данный показатель составил 27,5%. Хронический гастрит с признаками гиперсекреции чаще был, диагностирован у второй группы исследуемых, и составил 17,1%. Что касается, желчнокаменной болезни, то встречаемость была мала, но несмотря на это, данный показатель также отмечался у пациентов с патологией щитовидной железы. Преобладание данных признаков у лиц второй группы связано, скорее всего, с влиянием патологией щитовидной железы и является фактором риска развития ПГПТ в последующем.

Отсутствие признаков патологии органов брюшной полости по данным УЗ- исследования преимущественно зарегистрированы у больных первой группы (75%), в сравнении с пациентами второй группы, где данный показатель составил 34,3%. В контрольной группе нормальные показатели были выявлены у 50% пациентов (таблица 3.18).

Таблица 3.18. -Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у исследуемых групп

Форма	ПГПТ (28)	ПГПТ + ЩЖ (35)	Патология ЩЖ (40)	p (df=2)
Гастрит	14,3%(4)	17,1%(6)	8 (20%)	>0,05
ЖКБ	3,5%(1)	5,7%(2)	1 (2,5)	>0,05
Хронический холецистит и панкреатит	7,1%(2)	15 (42,9) p ₁ =0,004	11 (27,5%) p ₁ >0,017 p ₂ >0,05	=0,007

Продолжение таблицы 3.19.

Норма	75%(21)	12 (34,3) $p_1=0,002$	20 (50%) $p_1>0,017$ $p_2>0,05$	=0,006
-------	---------	--------------------------	---------------------------------------	--------

Примечание: : p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (по критерию χ^2 для таблиц 2×2; уровень значимости для дескриптивных таблиц применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{\text{corr}} = 0,017$).

Результаты ультразвукового исследования почек также показали схожую тенденцию, где наблюдается более выраженные проявления у пациентов с патологией щитовидной железы (таблица 3.19). Солевые отложения в почках чаще регистрировались у пациентов с сочетанной тиреоидной патологией (31,5%) и в контрольной группе (30,0%), чем при изолированном ПГПТ (10,7%). Гидрокаликоз распределился схожим образом: во второй группе — 22,8%, в контрольной — 37,5%.

Таблица 3.20 -Ультразвуковое исследование почек у исследуемых групп

Форма	ПГПТ (28)	ПГПТ + ЩЖ (35)	Патология ЩЖ (40)	p (df=2)
Нефролитиаз	3 (10,7%)	11 (31,5%)	12 (30%)	$>0,05$
Гидрокаликоз	5 (17,9%)	8 (22,8%)	15 (37,5%)	$>0,05$
МКБ	1 (3,6%)	4 (11,4%)	3 (7,5%)	$>0,05$
Норма	19 (67,8%)	12 (34,3%) $p_1=0,008$	10 (25,0%) $p_1<0,001$ $p_2>0,05$	=0,002

Примечание: : p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (по критерию χ^2 для таблиц 2×2; уровень значимости для дескриптивных таблиц применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{\text{corr}} = 0,017$).

Тогда как при изолированном ПГПТ он наблюдался лишь - в 17,9%. Что касается мочекаменной болезни, то она также встречалась чаще во второй группе и составила 11,4%, а при изолированной форме ПГПТ данный показатель был равен 3,6%. Эти данные свидетельствуют о том, что поражения почек могут быть более выражены у пациентов с патологией щитовидной железы. Интересно отметить, что в контрольной группе лишь у 2,5% пациентов имелись нормальные результаты УЗИ почек. Это подтверждает, что наличие патологии почек может служить факторам риска и предиктором развития ПГПТ у молодых пациентов.

Таким образом, результаты ультразвуковых исследований подтверждают влияние щитовидной железы в сочетании с ПГПТ на наличие патологии органов брюшной полости и почек у проспективных пациентов.

Для более глубокого понимания клинической картины и оценки состояния пациентов с висцеральной формой ПГПТ были проведены лабораторные исследования, результаты которых предоставлены в таблице 3.20.

Таблица 3.21. -Лабораторные показатели висцеральной формы первичного гиперпаратиреоза между исследуемых групп (Ме [Q1;Q3])

Параметр	ПГПТ (n=3)	ПГПТ с ЩЖ(n=7)	Контрольная (n=18)	p (df=2)
Общий Са (ммоль/л)	2,6[2,5;2,7]	2,4 [2,3;2,6]	2,4[2,3; 2,5]	>0,05
Ионизированный Са (ммоль/л)	1,3[1,1;1,3]	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	>0,05
Альбумин-скорректированный Са (ммоль/л)	2,6[2,5;2,7]	2,6[2,5; 2,8] p ₁ >0,05	2,3[2,1; 2,3] p ₁ >0,017 p ₂ =0,002	<0,001
Витамин D (нг/мл)	11,0[10,0;21,0]	8,5[7,3; 44,1]	12,7[9,1;14,5]	>0,05
Паратгормон (пмоль/л)	30,0[14,5;36,1]	13,1[9,4;16,8] p ₁ >0,05	4,5[3,7;5,6] p ₁ =0,003 p ₂ =0,001	<0,001

Продолжение таблицы 3.21

Са в моче (ммоль/сут)	6,4[6,1;7,1]	8,3[5,0; 9,7]	-	
Фосфор в моче (ммоль/сут)	21,0[20,1;21,0]	10,7[2,1;31,5]	-	
СКФ (M±SD)	95±18,6	90±14,8	96±22,1	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала–Уоллиса); post hoc: p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (post hoc – по критерию Dunn; для дескриптивных таблиц критерий Dunn применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{\text{corr}} = 0,017$).

Лабораторная картина при висцеральной форме ПГПТ оказалась неоднородной: уровни ПТГ, кальция и его фракций различались между группами, однако степень этих различий определялась прежде всего наличием или отсутствием сопутствующей тиреоидной патологии. Уровни общего и ионизированного кальция при изолированном ПГПТ и при его сочетании с патологией ЩЖ значимо не различались ($p > 0,05$).

Однако альбумин-скорректированный кальций в группе ПГПТ значимо превышал показателей контрольной группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о нарушении кальциевого обмена даже при отсутствии выраженной гиперкальциемии.

Концентрация паратгормона (ПТГ) у пациентов с ПГПТ значимо превышала по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), что подтверждает роль гиперпаратиреоза в регуляции кальциево-фосфорного обмена. При этом у пациентов с сочетанной патологией ЩЖ уровень ПТГ был ниже, чем в группе с изолированным ПГПТ ($p_1 = 0,003$), что может свидетельствовать о модифицирующем влиянии заболеваний щитовидной железы на секрецию ПТГ.

Анализ кальциурии показал, что уровень суточной экскреции кальция с мочой в группе ПГПТ с патологией ЩЖ превышал аналогичный показатель

группы с изолированным ПГПТ, что может свидетельствовать о более выраженной гиперкальциурии у данной категории пациентов. В то же время уровень фосфатурии в группе ПГПТ был выше, чем у пациентов с сочетанной патологией ЩЖ, что указывает на различные механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена в этих группах.

Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не имел статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии выраженного нарушения почечной функции у пациентов с висцеральной формой ПГПТ.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что нарушения кальций-фосфорного обмена при ПГПТ носят универсальный характер, однако их биохимический профиль существенно различается в зависимости от формы заболевания. При сочетании ПГПТ с тиреоидной патологией повышение ПТГ менее выражено, зато гиперкальциурия напротив, интенсивнее, что создаёт предпосылки для развития нефролитиаза и других метаболических осложнений.

Нами проанализированы данные результатов, где имеются сочетания форм первичного гиперпаратиреоза, в частности нами выявлены 22 человека среди основной группы и 13 среди контрольной, которым также был проведен ряд лабораторных исследований (таблица 3.21).

Таблица 3.22. - Лабораторные показатели смешенной формы ПГПТ

Параметр	ПГПТ (n=6)	ПГПТ с ЩЖ(n=16)	Контрольная (n=13)	p
Общий Са (ммоль/л)	2,7 [2,6; 2,7]	2,7[2,6; 2,7] $p_1 > 0,05$	2,5[2,3; 2,5] $p_1 > 0,017$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Ион Са (ммоль/л)	1,3[1,3; 1,4]	1,3 [1,3; 1,3]	1,3[1,3; 1,3]	>0,05
Аль-скор Са (ммоль/л)	2,6[2,6; 2,8]	2,9[2,7; 2,9] $p_1 > 0,05$	2,2 [2,2; 2,4] $p_1 > 0,017$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Продолжение таблицы 3.21

Витамин D (нг/мл)	12,0[8,9; 18,0]	15,3[9,8; 29,1]	14,3[10,1;19,4]	>0,05
Паратгормон (пмоль/л)	18,4[14,0; 28,0]	13,6[8,8;34,9] $p_1 > 0,05$	3,6[2,7;5,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	330,5[246; 721]	115,0[80,0;178,5] $p_1 > 0,05$	51,9[18,2; 85] $p_1 > 0,017$ $p_2 > 0,05$	=0,027
Фосфор (ммоль/л)	0,7[0,6; 0,7]	0,9 [0,7; 1,2] $p_1 > 0,05$	1,1[1,0; 1,4] $p_1 = 0,02$ $p_2 > 0,05$	=0,001
Са в моче (ммоль/сут)	5,5[5,4; 5,6]	6,7[4,3; 8,9]	3,7[3,4; 10,3]	>0,05
фосфор в моче (ммоль/сут)	14,6[11,9; 17,0]	7,4[2,1; 19,2]	22,[12,4; 31,6]	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по критерию Крускала–Уоллиса); **post hoc:** p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ПГПТ с патологией щитовидной железы (**post hoc** – по критерию Данна; для дескриптивных таблиц критерий Данна применён с учётом поправки Бонферрони, $\alpha_{\text{corr}} = 0,017$).

Учитывая данные таблицы, смещенный характер патологии, доказывает о выраженных кальций – фосфорных изменениях. В частности, выраженные уровни альбумин - скорректированного кальция и щелочной фосфатазы, доказывающие наличие метаболических отклонений, как со стороны костной системы, так и висцеральных органов. Сниженный показатель фосфора в крови подтверждает наличие активной костной резорбции у пациентов.

Эти данные подчеркивают необходимость комплексного обследования и лечения пациентов с ПГПТ, особенно при наличии сопутствующей патологии щитовидной железы.

3.2.4. Объём хирургического вмешательства у выявленных пациентов

Учитывая основное патогенетическое лечения первичного гиперпаратиреоза как изолированной формы, так и в коморбидности с тиреодной патологией было принята решение о хирургическом лечении заболевания. Объем операции основывался на показателях ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии щитовидной и паращитовидных желез. Тотальная и частичная (односторонняя и изолированная) паратиреоидэктомия была проведена 18 (28,6%) пациентам основной группы исследуемых (Рис.3.16).

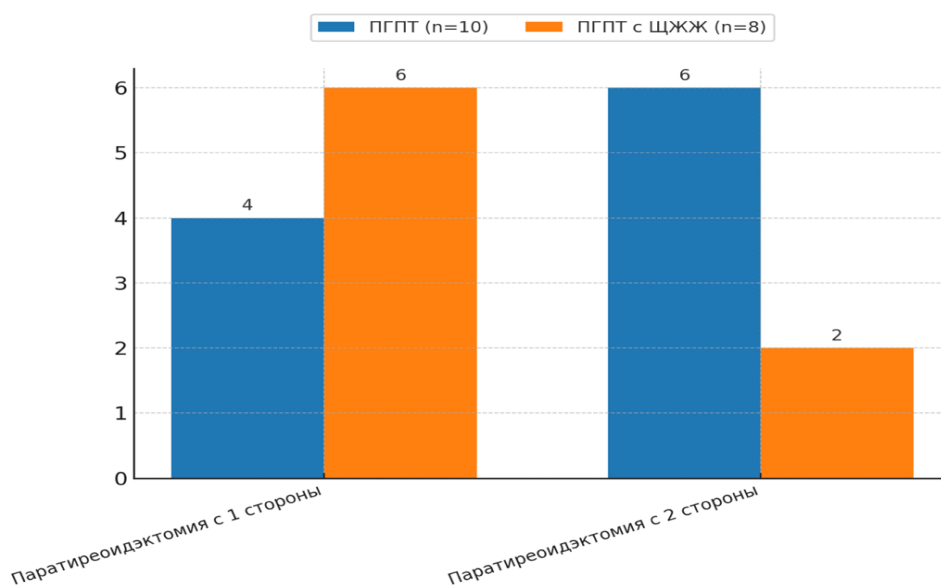


Рисунок 3.17. -Объем операций у пациентов

Анализ объёмов операций показал, что при изолированном ПГПТ чаще выполнялась двусторонняя паратиреоидэктомия у 6 пациентов (60%), что отражает более высокую частоту мультигландулярного поражения в этой группе. У пациентов с сочетанной тиреодной патологией преобладала односторонняя паратиреоидэктомия (75%) закономерно, учитывая преимущественно одностороннюю локализацию аденом ОЩЖ на стороне узловых изменений щитовидной железы. Во второй группе больных, учитывая коморбидность патологий, кроме паратиреоидэктомии, проводились оперативные вмешательства и на щитовидной железе, где наблюдалась в зависимости от характера патологии её тотальная резекция или гемиструмэктомия (рисунок 3.17).

Биоптат выделенный после паратиреоидэктомии проходил дополнительный гистологический анализ, где подтверждался или опровергался

основной диагноз заболевания. Учитывая полученные данные нами выявлено ряд различий (Рисунок 3.18 и 3.19).

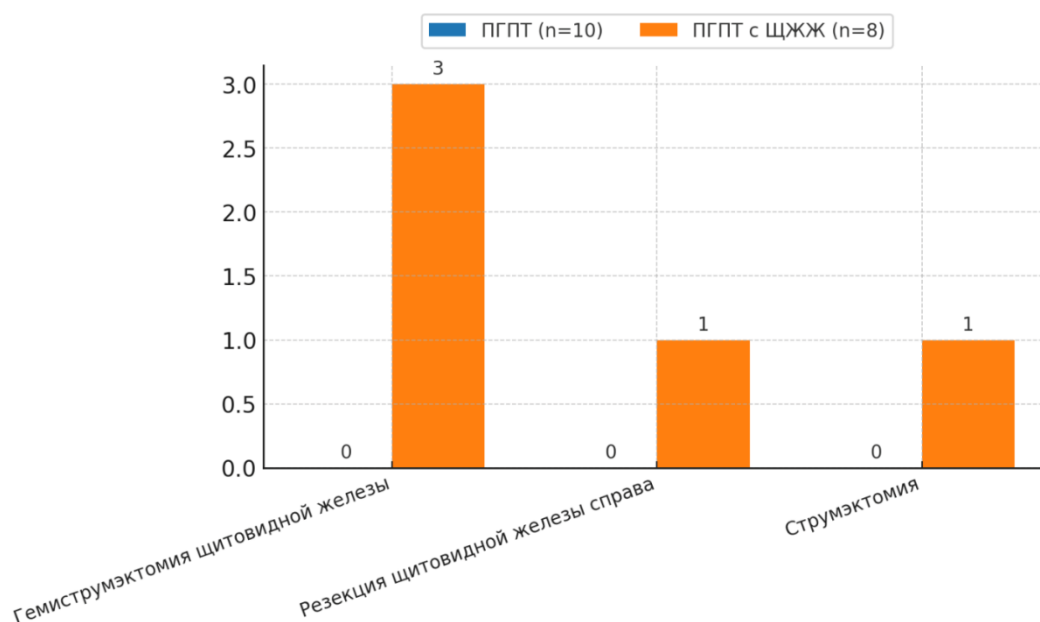


Рисунок 3.18. -Объем операций у пациентов с ПГПТ с ПГПТ с патологией щитовидной железы

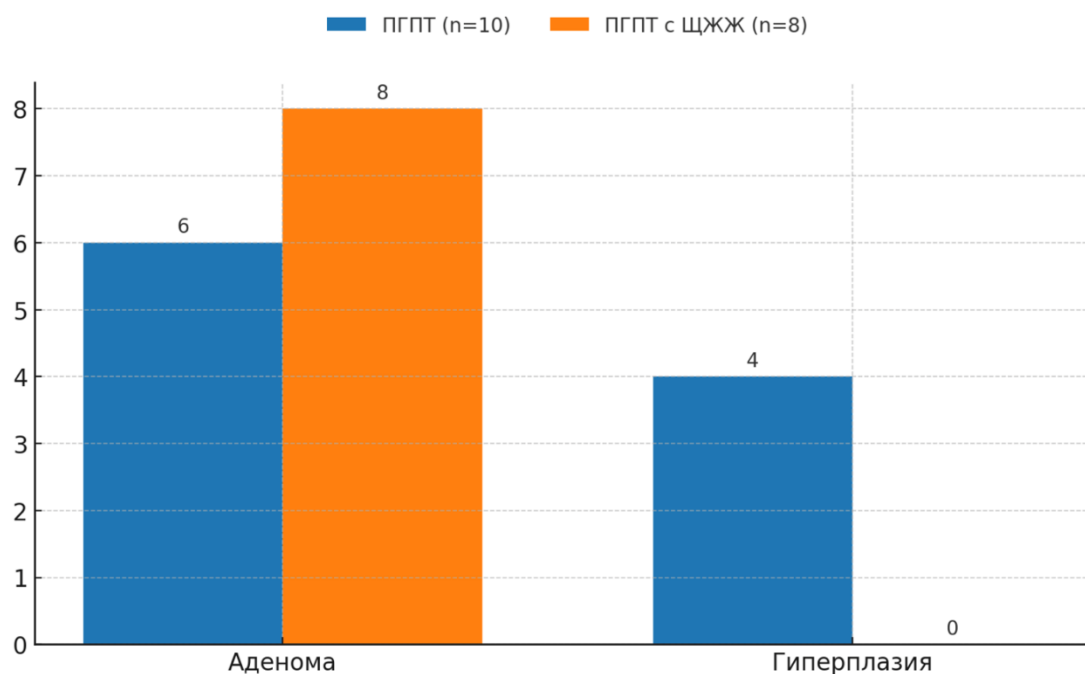


Рисунок 3.19. -Гистологические данные паращитовидных желез у пациентов с ПГПТ

Результаты гистологического исследования показали, что у всех пациентов 2-ой группы была проведена аденомэктомия и тотальное удаление

пораженной паращитовидной железы (100% случаев), преимущественно левой нижней. У лиц 1 группы исследуемых, выявлены, как аденома (60%) ,так и гиперплазированная собственная ткань (40%) околощитовидных желез.

Учитывая морфологические результаты биоптатов и характер проведенных операций, можно сделать вывод, что пациенты с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы чаще нуждаются в односторонней паратиреоидэктомии, в сочетании с хирургическими манипуляциями на щитовидной железе обусловленные ее основной проблемой.

Таким образом полученные результаты, основывающиеся на патогенетическом лечении основного заболевания, доказали преимущественное наличие аденом околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

3.3. Сравнительный анализ ретроспективного и проспективного этапов исследования первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста

Нами был проведен сравнительный результативный анализ данных ретроспективного и проспективного этапов исследования первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у лиц молодого возраста. Учитывая полученные данные выявлено ряд различий некоторых критериев клинко-диагностических параметров больных, в частности стажа заболевания и тактики патогенетического лечения. Особенно, если учесть разницу количества больных в исследуемых группах.

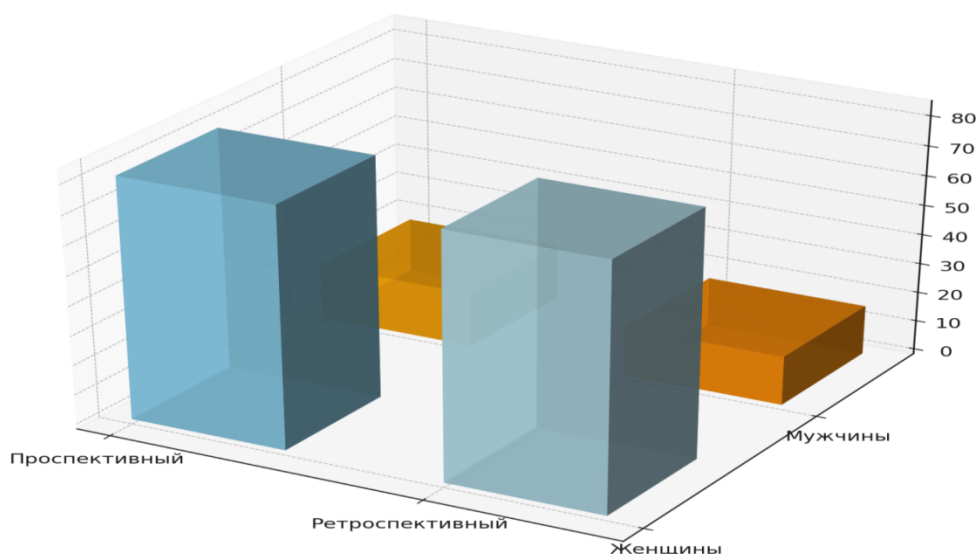


Рисунок 3.20. -Распределения пациентов по полу в анализируемых этапах исследования

При сравнении ретроспективного и проспективного этапов исследования суммарная частота сочетания ПГПТ с патологией щитовидной железы составила 43 случая из 81 пациента с верифицированным диагнозом ПГПТ(53%): 8 из 18 на ретроспективном этапе (44,4%) и 35 из 63 – на проспективном (55,6%). Возрастной пик заболеваемости на обоих этапах приходился на 30-35лет, с выраженным преобладанием лиц женского пола- их доля в общей выборке достигла 83,5% (рисунок 3.20). Отдельно изучен стаж основного заболевания на обоих этапах исследования (рисунок 3.21).

Как видно из рисунка 3.21 нами обнаружен значимый сравнительный анализ стажа патологии среди больных. Так у больных в ретроспективном исследовании стаж первичного гиперпаратиреоза составил от 1 до 12 лет, тогда как в настоящем исследовании его длительность была равна— от 1 до 5 лет.

Разница в длительности заболевания групп исследованных, связана с появлением более современных и доступных методов исследования, что позволяет обеспечить своевременную раннюю диагностику основного заболевания, а также выявление его предикторов, позволяющих в последующем предотвратить развитие ПГПТ.

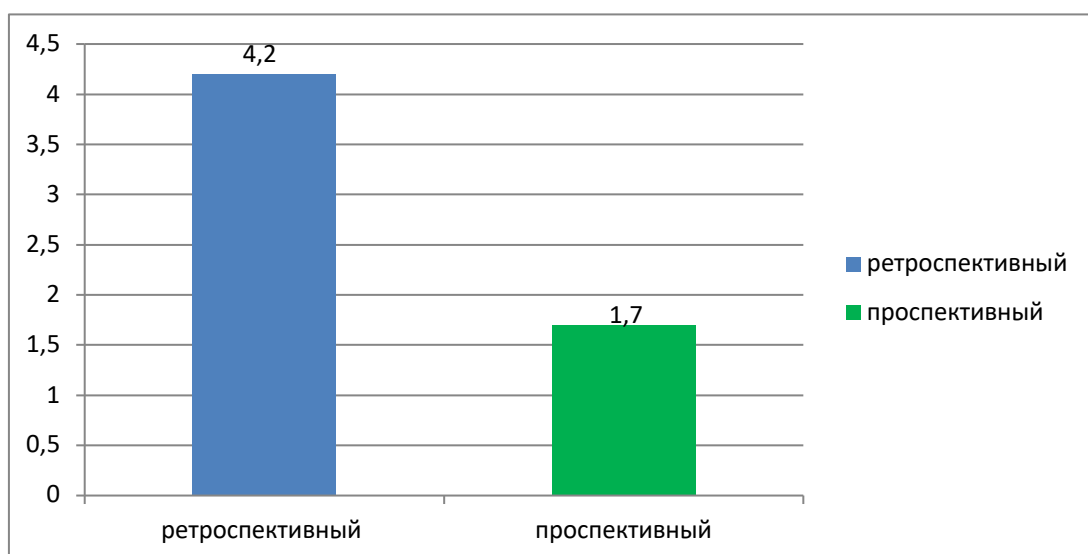


Рисунок 3.21. -Сравнительные параметры стажа ПГПТ

При сравнении двух этапов исследования, анализ клинических симптомов первичного гиперпаратиреоза, в частности как изолированной формы так и в коморбидности с патологией щитовидной железой выявил аналогичные результаты (рисунок 3.22).

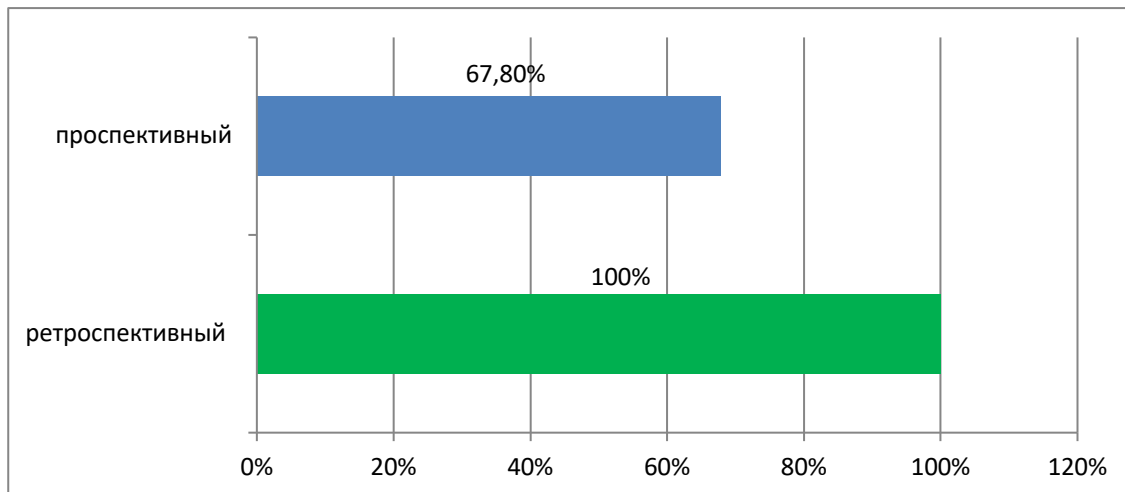


Рисунок 3.22. -Клиническая параллель двух этапов исследования

Учитывая данные рисунка, хотелось бы, остановиться на костных проявлениях, которые были более выражены в ретроспективном анализе (100% больных), тогда как в проспективном исследовании этот показатель составил 67,8%. Акцент на этом факте заключается в том, что ПГПТ как самостоятельное заболевание характеризуется преимущественным поражением костной ткани. Это доказано в процессе анализа двух этапов исследований.

Согласно классификации первичного гиперпаратиреоза нами были выделены варианты гиперпаратиреоза такие как: нормокальциемический и гиперкальциемический и проведен их сравнительный анализ (рисунок 3.23).

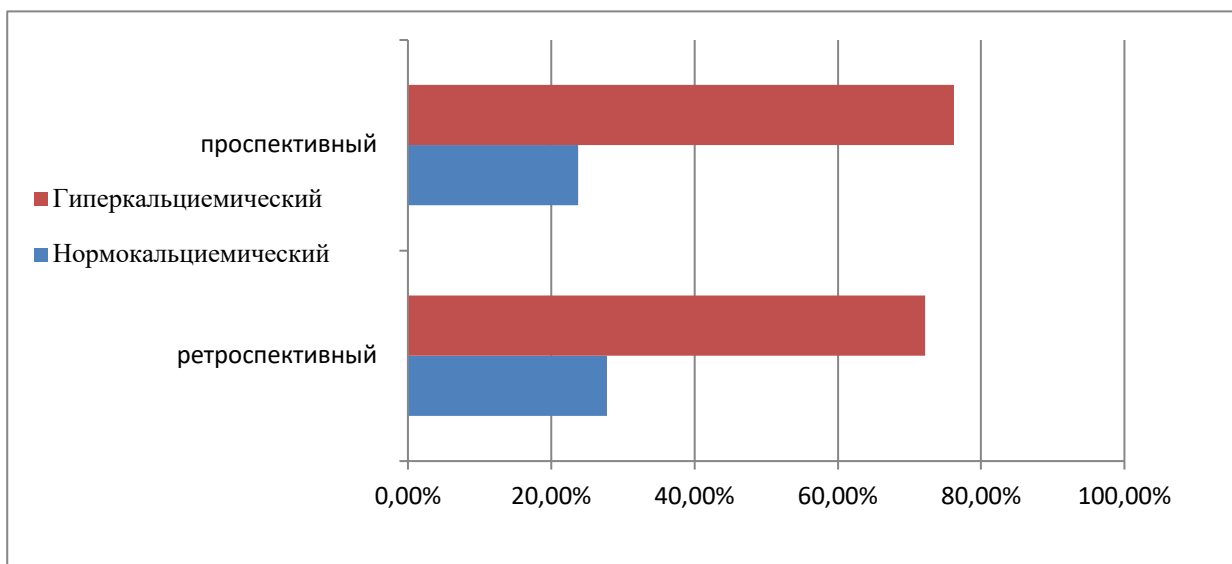


Рисунок 3.23. -Варианты первичного гиперпаратиреоза и их сравнения

Выделенные варианты первичного гиперпаратиреоза характеризуются преобладанием гиперкальциемической формы с учетом его основного патогенетического механизма. Однако не стоит исключать варианты нормы уровня кальция в крови, так как данный показатель является основным диагностическим критерием ПГПТ и является ключевым моментом для выявления скрытых форм ПГПТ особенно у лиц молодого возраста.

Учитывая тот факт, что богатая классификация первичного гиперпаратиреоза также имеет ряд форм его проявлений, нами были проанализированы и выявлены костные, висцеральные и смешенные формы ПГПТ (Рисунок 3.24).

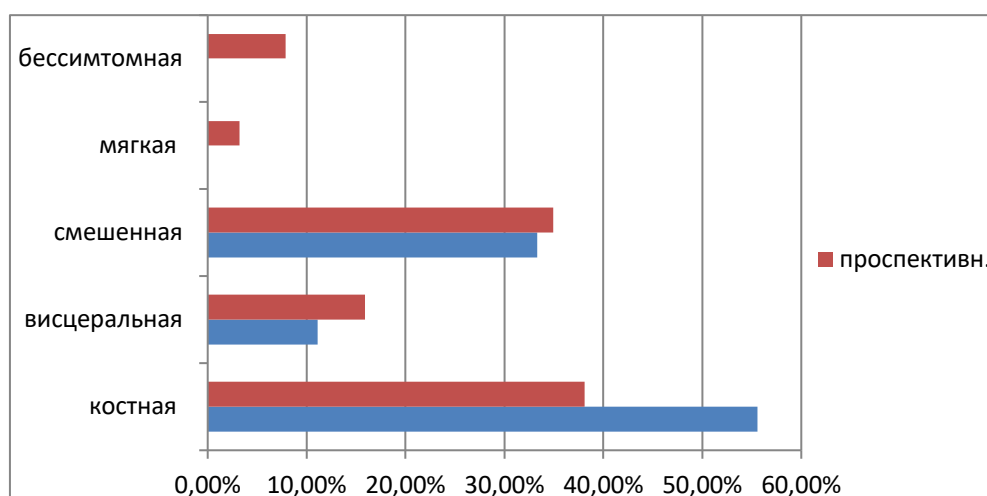


Рисунок 3.24. -Сравнительный анализ форм ПГПТ в обоих этапах исследования

Как видно из рисунка, преобладание костных форм ПГПТ в виде остепенического синдрома, характеризующегося разной степенью тяжести, и наблюдаются по данным обоих этапов исследования. Снижение минеральной плотности костной ткани у молодых пациентов выявлено в 55,6% случаев на ретроспективном этапе и в 38,1% на проспективном. Смешанная форма ПГПТ регистрировалась с сопоставимой частотой на обоих этапах исследования.

Хотелось бы отметить выявление малосимптомной и бессимптомной форм ПГПТ в проспективном исследовании. Акцент нами сделан на проведение сцинтиграфии и расчета альбумин-скорректированного кальция, что доказывает эффективность своевременной ранней диагностики основного заболевания.

Нами выявлены различия и в лабораторных показателях, которые демонстрировали достоверность проведенных исследований (таблица 3.22).

Таблица 3.23. -Средние уровни основных лабораторных показателей (Ме [Q1;Q3])

Лабораторный показатель	Ретроспективный n=18	Проспективный n=63	p
Са (ммоль/л)	2,6[2,5; 2,7]	2,7[2,5; 3,0]	>0,05
Р (ммоль/л)	1,1[0,8; 1,5]	0,9[0,6;1,0]	= 0,036
Вит D (нг/мл)	12,5[6,1; 15,0]	12,0[8,5;21,0]	>0,05
ПТГ (пмоль/л)	40,1[13,8;130,9]	14,0[10,0;23,4]	=0,006
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	174,0[92,0; 317,5]	152,0[84,9;343,0]	>0,05

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов ретроспективной и проспективной групп обнаружил существенные различия по двум ключевым параметрам - уровням фосфора и паратгормона, тогда как показатели кальция, витамина D и щелочная фосфатаза не имели статистически значимых различий между группами.

Медианный уровень общего кальция в сыворотке крови в проспективной группе был выше 2,7 [2,5; 3,0] ммоль/л по сравнению с ретроспективной

группе 2,6 [2,5; 2,7] ммоль/л но данное различий не является статистически значимой ($p>0,05$). А также не достигли статистической значимости показатели витамина D и щелочная фосфатаза. При этом концентрация фосфора напротив различался достоверно ($p=0,036$). В ретроспективной группе его уровень был 1,1 [0,8; 1,5] ммоль/л, тогда как в проспективной группе данный показатель составил 0,9 [0,6; 1,0] ммоль/л, что по всей видимости отражает усиленное почечное выведение фосфатов у пациентов проспективного наблюдения.

Наиболее показательным оказалось различие по уровню паратгормона ($p=0,006$). В ретроспективной группе он был значительно выше 40,1 [13,8; 130,9] пмоль/л, по сравнению с проспективной группой 14,0 [10,0; 23,4] пмоль/л. Столь существенная разница, объясняется, прежде всего, поздней диагностики на ретроспективной этапе в котором пациенты поступали уже с осложнениями основного заболевания, продолжительностью его течения или иными клиническими факторами.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ пациентов с ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия патологии щитовидной железы в двух этапах исследование (таблица 3.23 и 3.24).

Таблица 3.24.-Сравнительный анализ средних значений лабораторных показателей пациентов с изолированной формой ПГПТ в исследуемых двух этапах ($M\pm SD$)

Показатели изолированной формы ПГПТ	Ретроспективный n=10	Проспективный n=28	p-value
Са (ммоль/л)	2,7[2,6; 3,0]	3,0[2,7; 3,1]	>0,05
Р (ммоль/л)	1,4[1,3; 1,5]	0,6[0,6;0,9]	=0,002
Вит D (нг/мл)	6,8[6,0; 15,3]	11,9[8,0;14,5]	>0,05
ПТГ (пмоль/л)	46,1[11,0; 136,2]	19,6[19,6;29,9]	>0,05
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	202,0[75,0;384,0]	277,0[11,0;675,0]	>0,05

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между группами (по U- критерию Манна-Уитни)

По результатам статистического анализа при изолированном ПГПТ уровни кальция, витамина D, паратгормона и щелочной фосфатазы значимо не различались между ретроспективным и проспективным этапами ($p > 0,05$); единственным показателем с достоверными различиями оказался фосфор крови ($p = 0,002$).

При сочетанной тиреоидной патологии из всех лабораторных показателей достоверно различался лишь уровень паратгормона ($p = 0,004$) остальные параметры статистически значимых различий не показали (таблица 3.24).

Таблица 3.25. -Сравнительный анализ средних значений лабораторных показателей пациентов ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы в двух исследуемых этапах

Показатели ПГПТ с ЩЖ	Ретроспективный n=8	Проспективный n=35	p
Ca (ммоль/л)	2,6[2,3; 2,7]	2,6[2,4; 2,7]	>0,05
P (ммоль/л)	0,9[0,6;1,3]	0,9[0,7;11]	>0,05
Вит D (нг/мл)	15,8[11,9;27,4]	14,9[8,6; 31,9]	>0,05
ПТГ (пмоль/л)	39,0[16,0;112,9]	12,0[9,1;16,8]	=0,004
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	173,5[105,0; 256,3]	107,0[78,0;137,0]	>0,05

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Хирургическая тактика на обоих этапах исследования были схожие, однако перспективный этап отличался более высокой точностью предоперационной диагностики и как следствие лучшими операционными результатами. При изолированном ПГПТ чаще выполнялась двусторонняя паратиреоидэктомия в отличие от ретроспективном: 60% против 44,4% соответственно. А в группе ПГПТ с патологией щитовидной железы преобладала односторонняя паратиреоидэктомия, которая на проспективном этапе выполнялась в 75% случаев. Дополнительно у этой группы пациентов проводились вмешательства на щитовидной железе, включая субтотальную и гемитиреоидэктомию (рисунок 3.25)

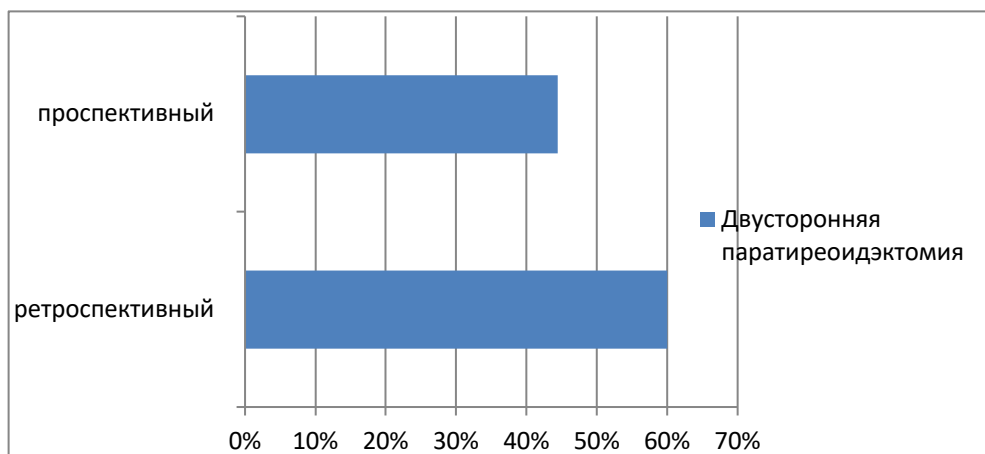


Рисунок 3.25. -Сравнительный анализ хирургических вмешательств на этапах исследования

На ретроспективном этапе рецидивы гиперпаратиреоза зарегистрированы в 16,6% случаев (рисунки 3.26 и 3.27). Это может быть обусловлено двумя основными причинами: недостаточной предоперационной топической диагностики и неполным удалением патологических тканей паращитовидных желез входе первичного вмешательства. Тщательное предоперационное обследование больных на проспективном этапе, включившие в себе сцинтиграфию паращитовидных желез ряда пациентов, позволила свести количество рецидивов практически к нулю.

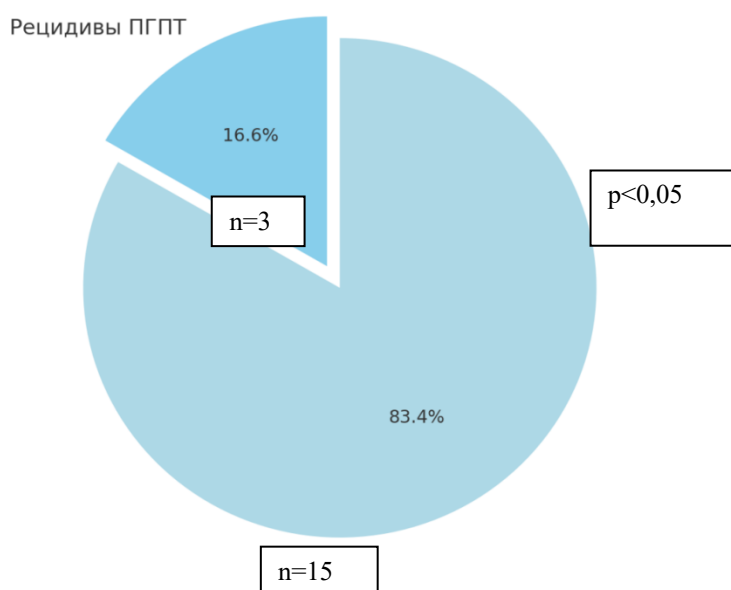


Рисунок 3.26. -Распределение пациентов по рецидивам пгпт

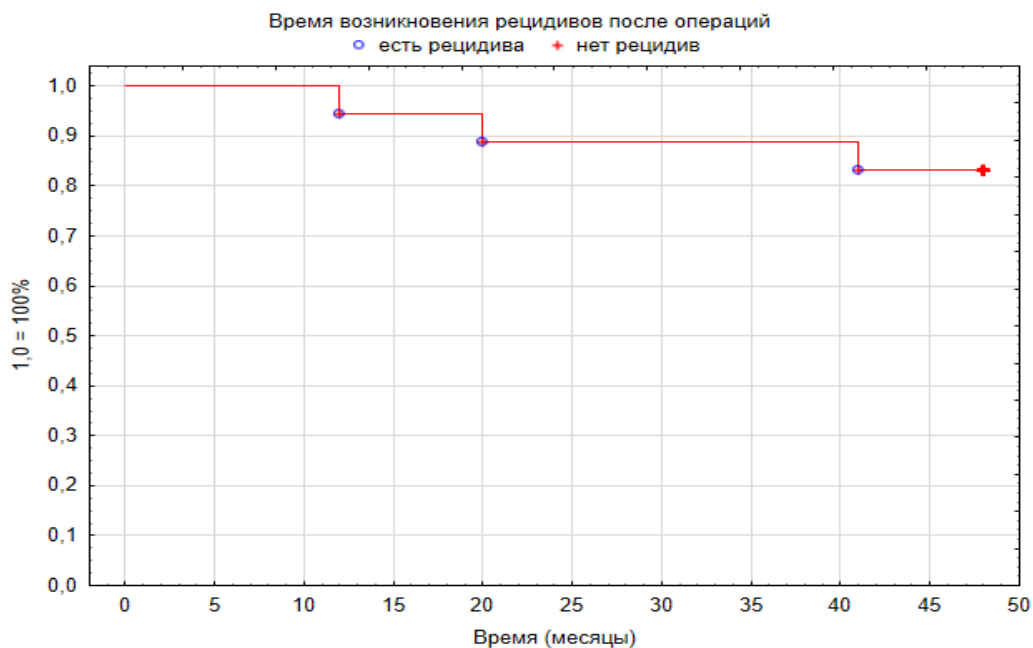


Рисунок 3.27. -Время возникновения рецидивов после операций

Таким образом, сравнительный анализ этапов исследования показал, что костные формы ПГПТ остаются преобладающими при изолированном течении заболевания, тогда как при сочетании ПГПТ с патологией щитовидной железы чаще выявляются смешанные и висцеральные формы, сопровождающиеся психоневрологическими и кожными проявлениями. Лабораторные и структурные различия подтверждают более тяжелое течение изолированного ПГПТ, что проявляется выраженной гиперкальциемией, гиперпаратгормонемией и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Кроме того, разница стажа заболевания на этапах исследования, подчеркивает прогресс современных методов диагностики ПГПТ и позволяет не только выявить новые формы заболевания, но и повысить эффективность хирургических манипуляций, что является важным шагом в диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста.

3.4. Клинический случай первичного гиперпаратиреоза

Пациентка Т., 2001 года рождения, поступила в хирургическое отделение 06.04.2022 г. с жалобами на боли в костях и суставах. За неделю до госпитализации она перенесла перелом левой бедренной кости при падении, по поводу чего была наложена гипсовая лонгета. По её словам, боли в костях беспокоили на протяжении около года до обращения. В этот период она

неоднократно получала консервативное лечение, включавшее противовоспалительные препараты, кальций глюконат, витамин D и биологически активные добавки, однако без выраженного клинического эффекта, что уже на данном этапе свидетельствует о недооценке истинной природы заболевания.

При лабораторном обследовании до операции (20.02.2022) выявлено значительное повышение уровня паратгормона до 89,91 пмоль/л на фоне гиперкальциемии (3,12 ммоль/л), повышения ионизированного кальция (1,77 ммоль/л), снижения уровня фосфора (0,70 ммоль/л), выраженного дефицита витамина D (7,03 нг/мл) и повышения щелочной фосфатазы (403 ед/л), что свидетельствовало о выраженной гиперпаратиреоидной активности и нарушении кальций-фосфорного обмена. По данным ультразвукового исследования в области верхнего полюса левой доли щитовидной железы было выявлено образование размерами 21×13 мм. На основании полученных данных пациентке был установлен диагноз первичного гиперпаратиреоза (костная форма), и 06.04.2022 г. выполнена паратиреоидэктомия слева. По результатам гистологического исследования удалённого образования установлена аденома (тёмно-клеточная) паращитовидной железы.

В послеоперационном периоде пациентке рекомендованы препараты кальция и витамина D, однако от их приёма она отказалась самостоятельно. Последствия не заставили себя ждать: контрольное обследование через 6 месяцев после операции показало сохраняющуюся гиперпаратиреоидную активность — ПТГ 47,9 пмоль/л, кальций 2,92 ммоль/л. В последующем периоде фиксировались повторные эпизоды гиперкальциемии с подъёмом до 3,45 ммоль/л на фоне стойко повышенного ПТГ. Совокупность этих данных позволяет расценить течение заболевания как персистирующий ПГПТ.

На этом фоне назначена антирезорбтивная терапия деносумабом (Пролиа 60 мг подкожно), однако по данным денситометрии 2023 года сохранялся выраженный остеопороз во всех стандартных зонах (Z-score достигал -4,1). По

результатам УЗИ почек и брюшной полости - выявили микронефролитиаз и хронический панкреатит.

Стойкая гиперкальциемия в сочетании с высоким уровнем паратгормона послужили основанием для направления пациентки на сцинтиграфию с целью поиска остаточной или эктопически расположенной патологической ткани. Однако результат оказался неожиданным, так как патологических изменений выявлено не было (рисунок 3.28).

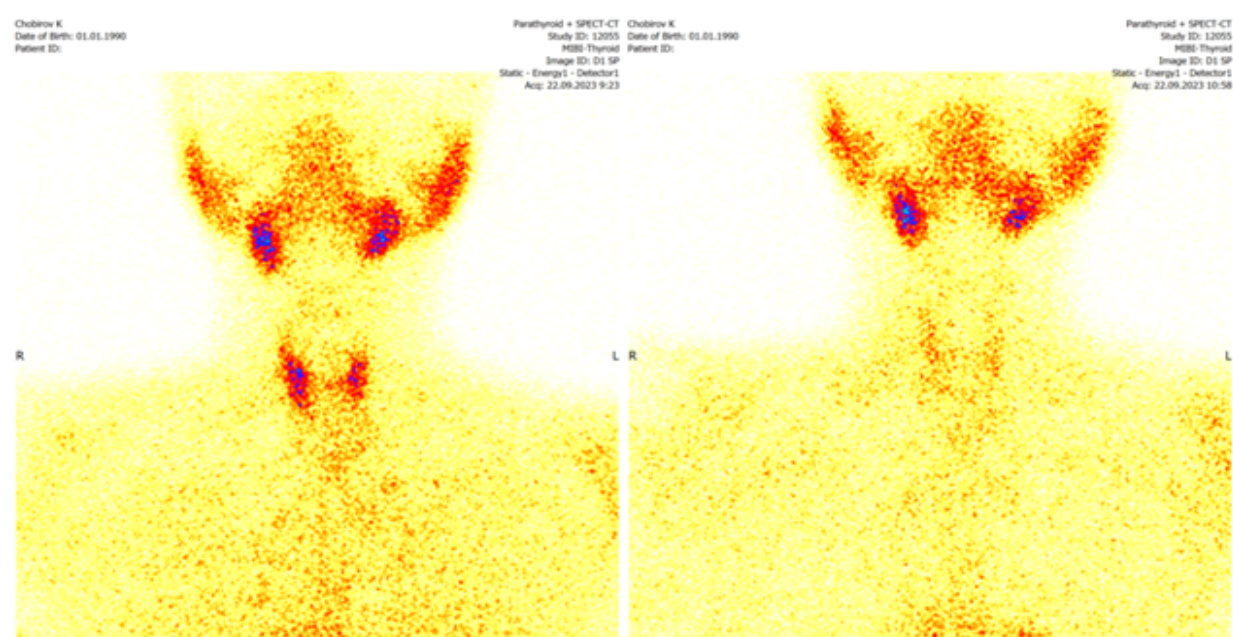


Рисунок 3.28. - Заключение сцинтиграфии

С нашей стороны для коррекции гиперкальциемии был назначен цинакальцет в дозе 30 мг, однако из-за плохой переносимости препарат пришлось отменить, что дополнительно ограничило возможности медикаментозной терапии.

Особую клиническую сложность представлял период беременности, наступившей в 2024 году и протекала на фоне гиперкальциемии уровень которого достигал 4,03 ммоль/л на момент родоразрешения. Принимая во внимание высокий уровень кальция и риска развития гиперкальциемического криза, было принято решение о плановом кесаревом сечении. Удивительно, что при столь выраженной гиперкальциемии пациентку ничего не беспокоила данное состояние лишней раз свидетельствует о вариабельности течения заболевания. Роды прошли спокойно, состояния пациентки и новорожденного

было стабильным не смотря на высокие уровни кальция, как у матери, так и у плода. После родов сразу же была оценена морфологическое состояние плаценты вследствие которого были обнаружены признаки очагового кальциноза и фибриноидных изменений. Это может говорить о влиянии нарушенного кальциевого обмена у матери на фетоплацентарный комплекс (рисунок 3.29).

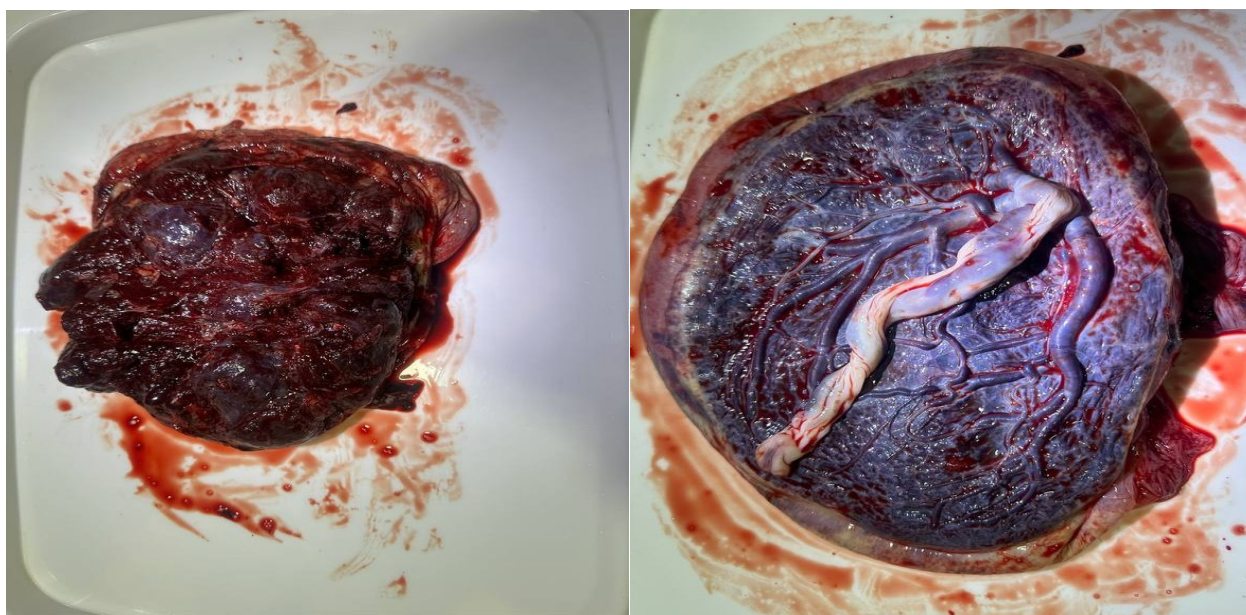


Рисунок 3.29. - Плацента

Представленный клинический случай является хорошим примером того какими трудностями можно встретиться во время ведения ПГПТ у молодых пациенток. Поздняя диагностика, тяжелые костные осложнения, рецидив после операции, отрицательная сцинтиграфия при высоких уровнях кальция и паратгормона а также беременность на фоне декомпенсации гиперкальциемии – все это сошлось в одном наблюдении. Немаловажно и то, что сопутствующая патология щитовидной железы, по всей видимости, длительно маскировал симптоматику ПГПТ и тем самым усложнял постановки диагноза. Этот случай подтверждает необходимость раннего лабораторного скрининга а также комплексного подхода к диагностике и повышения клинической настороженности в отношении ПГПТ у лиц молодого возраста.

ГЛАВА 4. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — одно из наиболее распространённых эндокринных заболеваний. Как указывают И.И. Дедов и соавт., «ПГПТ занимает третье место по распространённости среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы» [76, с. 25]. В настоящее время ПГПТ остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии, что обусловлено его высокой распространённостью, многообразием клинических проявлений и возможными тяжёлыми осложнениями. По данным Н.Г. Мокрышевой и соавт., «большинство пациентов при спорадическом ПГПТ — женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы» [32, с. 96].

Вместе с тем следует учитывать, что у молодых пациентов ПГПТ может протекать малосимптомно или бессимптомно, вследствие чего заболевание длительное время остаётся недиагностированным. Как указывает М. Kochman, «отсутствие своевременной диагностики ПГПТ приводит к развитию тяжёлых осложнений, таких как остеопороз, нефролитиаз и сердечно-сосудистые нарушения» [116, с. 258]. Исходя из вышеизложенного, важным аспектом исследования является необходимость ранней диагностики ПГПТ у молодых пациентов с целью предотвращения серьёзных осложнений.

Эпидемиологические особенности первичного гиперпаратиреоза у лиц молодого возраста.

На основании полученных данных ретроспективного анализа частота встречаемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у лиц молодого возраста в Республике Таджикистан за период с 2013 по 2019 годы варьировала от 0,45 до 0,94 на 100 000 населения в год, с резким увеличением до 3,65 на 100 000 в 2020–2021 гг. Данные показатели были рассчитаны на основе числа прооперированных пациентов с установленным диагнозом ПГПТ и официальной среднегодовой численности населения в возрасте от 18 до 44 лет,

опубликованной Агентством по статистике при Президенте Республики Таджикистан.

Для сравнения, в странах Европы показатели распространённости и выявляемости ПГПТ варьируют в зависимости от региона, структуры популяции и уровня лабораторного скрининга [103, с. 2316–2317]. В США, по данным M.W. Yen и соавт., частота ПГПТ увеличилась с 76 до 233 случаев на 100 000 женщин и с 30 до 85 случаев на 100 000 мужчин [112, с. 1122–1124]. Подобный рост выявляемости заболевания зарубежные исследователи связывают с широким внедрением биохимического скрининга, совершенствованием лабораторной диагностики и повышением настороженности клиницистов в отношении гиперкальциемии [107, article e13290].

При анализе результатов исследования была выделена выборка в соответствии с возрастом и полом пациентов, что позволило охарактеризовать возрастную пик развития заболевания, приходившийся на 30–35 лет. В научной литературе также описываются случаи более раннего дебюта заболевания. Так, P.J. Newey и соавт., изучавшие наследственные формы ПГПТ, отмечают, что при синдроме гиперпаратиреоза-опухолей челюсти (НРТ-ЮТ) средний возраст манифестации заболевания составляет 30–35 лет [127, с. 663-681], что подтверждает возможность развития ПГПТ у лиц молодого возраста.

Вместе с тем результаты большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при спорадических формах ПГПТ максимальная частота выявления заболевания приходится на более поздние возрастные периоды — преимущественно на пятое–шестое десятилетие жизни [73, с. 96; 105, с. 943-951]. Таким образом, выявленный в настоящем исследовании возрастная пик может быть обусловлен как особенностями исследуемой выборки, включающей исключительно пациентов молодого возраста, так и возможным влиянием сопутствующей тиреоидной патологии, что требует дальнейшего изучения.

Дополнительно следует отметить, что в проведённом исследовании выявлено выраженное преобладание женщин среди пациентов с ПГПТ: доля

женщин составила 83,5% (n=101), тогда как мужчины составили лишь 16,5% (n=20), что соответствовало соотношению 5:1. Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований, в которых также отмечается значительное преобладание ПГПТ среди лиц женского пола [31, с. 24-30; 53, с. 19-29].

Влияние сочетанной патологии щитовидной железы на клиническое течение ПГПТ.

Учитывая эндемические особенности Республики Таджикистан, связанные с йододефицитом и высокой частотой заболеваний щитовидной железы [3, с. 1–13], изучение сочетания ПГПТ с тиреоидной патологией имеет особое практическое значение. По данным А. Цуркан, поражение околотитовидных желез в ряде случаев может протекать бессимптомно «под маской многоузлового зоба», что затрудняет своевременную диагностику ПГПТ [74, с. 55–57].

Указанные особенности подтверждаются представленным клиническим наблюдением. У пациентки Г., 2001 года рождения, заболевание длительное время оставалось нераспознанным, несмотря на выраженные костные проявления и патологический перелом бедренной кости. Проводимая ранее терапия препаратами кальция, витамина D и противовоспалительными средствами не приводила к клиническому улучшению, что свидетельствовало о недооценке истинной причины заболевания. Диагноз ПГПТ был установлен на основании лабораторно-инструментальных данных и окончательно подтверждён после паратиреоидэктомии результатами гистологического исследования.

В послеоперационном периоде у пациентки сохранялись признаки гиперпаратиреоидной активности с прогрессированием остеопороза, несмотря на проведённое хирургическое лечение. При этом сцинтиграфия, выполненная в связи с подозрением на персистирующее течение заболевания, не выявила патологических изменений, что подчёркивает возможность несоответствия между клинико-биохимической картиной и данными инструментальной

визуализации. В дальнейшем пациентке была назначена медикаментозная терапия, включая деносумаб и цинакальцет, направленная на коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена.

Представленное наблюдение демонстрирует возможность тяжёлого, атипичного и затяжного течения ПГПТ у пациента молодого возраста, сопровождающегося выраженными костными осложнениями и диагностическими трудностями. Это согласуется с данными литературы, согласно которым у молодых пациентов ПГПТ может иметь более выраженные клинические проявления и требовать особенно тщательного диагностического подхода [37, с. 163–169; 71, с. 81–93, 162, article 5].

Переходя к анализу собственных результатов, следует отметить, что частота сочетания первичного гиперпаратиреоза с патологией щитовидной железы составила 43 случая (53%), из них в ретроспективной группе — 8 (44,4%), а в проспективной — 35 (55,6%). Полученные данные свидетельствуют о высокой распространённости данной коморбидности у лиц молодого возраста и сопоставимы с результатами других исследований, в которых частота сочетания данных патологий варьирует от 17 до 84% [74, с. 55–57; 88, с. 531–536; 151, с. 419–423; 153, с. 4482–4489; 159, с. 1–6].

Анализ структуры тиреоидной патологии показал, что наиболее часто у обследованных пациентов встречались различные формы узлового зоба (62,5% в ретроспективной группе и 34,3% в проспективной). Указанное распределение отражает особенности эндемического региона и позволяет рассматривать узловой зоб как наиболее частое сопутствующее состояние при ПГПТ.

Полученные данные согласуются с результатами А. Цуркан, который отмечает, что «узловые образования щитовидной железы при ПГПТ встречаются достаточно часто и могут маскировать поражение околощитовидных желез» [74, с. 55–57]. Аналогичные данные представлены S. Özden и соавт., указывающими, что «наличие узлов щитовидной железы у пациентов с ПГПТ имеет важное клиническое значение в эндемичных по зобу регионах и может влиять на выбор хирургической тактики» [88, с. 531–536].

Нами было выявлено изменения в клинических формах ПГПТ в двух этапах исследования как ретроспективного так и проспективного, в зависимости от наличие или отсутствии патологии щитовидной железы [33, с. 243-250]. В ретроспективной группе у пациентов с изолированным ПГПТ преобладала костная форма заболевания, который в свою очередь составил 80% случаев, а при сочетанной патологии чаще отмечались смешанные и висцеральные формы ПГПТ, причём различия между группами достигали статистической значимости ($p=0,031$).

Проспективный этап исследования не только подтвердил эту закономерность, но и обозначил ее более выраженно. В группе с изолированным ПГПТ костная форма составила 67,8%, висцеральная форма 10,7% и смешанная 21,4%. При этом в группе пациентов с наличием патологии щитовидной железы чаще встречалась смешанная форма ПГПТ 45,7%, висцеральная 20% ну и самая минимальные значение пришлось на долю костной формы ПГПТ и составила 14,3%. Исходя из этих результатов можно сделать вывод, что наличие тиреоидной патологии затрудняет своевременную диагностику заболевания ПГПТ, вследствие маскировки его клиники.

Аналогичные данные приводятся в работах Л.Г. Яневской и А. Цуркан которые отмечают вариабельность проявлений ПГПТ, а также автор упоминает то, что наличие патологии щитовидной железы в особенности узловой зоб может затруднять своевременное распознавание поражения паращитовидных желез [53, с. 19–29; 74, с. 55-57].

Особый интерес в настоящем исследовании представляет то, что мягкие и бессимптомные варианты течения ПГПТ выявлялись исключительно у пациентов с патологией щитовидной железы. В свою очередь современные международные рекомендации указывают на наличие симптомных, малосимптомных и бессимптомных вариантов ПГПТ [104, с. 2293–2314; 163, Article 100317].

По данным В.Л. Clarke, бессимптомные формы ПГПТ чаще всего выявляются случайно при лабораторном скрининге у пациентов не имеющих никаких клинических проявлений [96, с.13–22].

Особенности течения ПГПТ у лиц молодого возраста отражены в работах Е.О. Мамедовой и соавт. и I. Raunovic и соавт., где показано, разнообразие клинических проявлений [37, с. 163–169; 139, с. 35–39].

Анализ клинической симптоматики дополняет полученные данные. В ретроспективной группе у пациентов с изолированным ПГПТ в 100% случаев преобладали костно-мышечные проявления, тогда как висцеральные симптомы встречались лишь в 20% случаев. При сочетанной патологии отмечалось увеличение частоты мочеполовых (75%) и кожных (75%) проявлений, что отражает более системный характер нарушений.

Проспективный анализ подтвердил выявленные тенденции, но продемонстрировал еще более выраженные различия между группами. В группе с изолированным ПГПТ костная форма заболевания оставалась наиболее частой (67,8%), тогда как у пациентов с ПГПТ и патологией ЩЖ она встречалась только в 14,3% случаев. Вместо этого у этих больных преобладали смешанные формы (45,7%) и висцеральные проявления (20%). Психоневрологические нарушения, встречались значительно чаще (77,1% против 35,7%; $p=0,004$), так же как и желудочно-кишечные расстройства (40% против 10,7%; $p=0,035$). Это свидетельствует о расширении спектра клинических проявлений ПГПТ при коморбидном течении.

Вместе с тем в литературе сочетание заболеваний щитовидной и паращитовидных желез рассматривается преимущественно с позиции диагностических трудностей. Так, А. Цуркан указывает, что «поражение околощитовидных желез в ряде случаев может протекать под маской многоузлового зоба», что затрудняет своевременную диагностику ПГПТ [74, с. 55–57]. S. Ryan и соавт. отмечают, что «значительная часть сопутствующей патологии щитовидной железы выявлялась лишь во время хирургического вмешательства, несмотря на проведенное предоперационное обследование»

[151, с. 419–420]. Кроме того, Н. Valbaloglu и соавт., подчёркивают, что «предоперационная оценка узловых образований щитовидной железы у пациентов с ПГПТ имеет принципиальное значение, особенно в эндемичных по зобу регионах» [136, Р. 294]. Таким образом, литературные данные дополняют результаты настоящего исследования и подчёркивают комплексный характер проблемы сочетанной патологии щитовидной и паращитовидных желез

Обобщение полученных результатов свидетельствует о наличии различий клинического фенотипа ПГПТ в зависимости от сопутствующей патологии щитовидной железы. При изолированном ПГПТ у пациентов молодого возраста преимущественно регистрировались классические костные проявления заболевания, тогда как сочетание ПГПТ с патологией щитовидной железы сопровождалось большей вариабельностью клинической картины, увеличением частоты висцеральных и психоневрологических нарушений, а также более частым формированием смешанных форм заболевания. Это согласуется данными M.D.Walker и соавт., отмечающих, что когнитивные и эмоциональные нарушения при ПГПТ, влияя на клиническое течение и тем самым ухудшить качества жизни пациентов [125, с. 1951–1958].

Таким образом, анализы предоставлены выше, в совокупности указывают на то, что тиреоидная патология в коморбидности с патологией паращитовидных желез не просто сопутствуется, но также активно модифицирует его проявления, чаще в сторону атипичного течения. Вследствие которого ранняя диагностика ухудшается, а иногда даже приводит к диагностическим ошибкам.

Лабораторные и инструментальные показатели.

В ретроспективной группе пациентов большинстве случаев отсутствовало нормальное распределение и имелась неоднородность дисперсией в связи с этим для статистического анализа использовался непараметрический метод. По результатам, которого выраженных различий между двух групп не было выявлено ($p > 0,05$). Однако при анализе установлено тенденция по уровню общего кальция у пациентов с

изолированным ПГПТ по сравнению с пациентами с сочетанной патологией щитовидной железы (2,7[2,6; 3,0] ммоль/л против 2,6[2,3; 2,7]ммоль/л;). Аналогичные значение отмечались и в отношении уровня паратгормона (48,8[11,7; 144,4] пмоль/л против 41,3[16,9; 119,7] пмоль/л;), что может свидетельствовать о более выраженной гормональной активности заболевания при изолированном течении ПГПТ.

Дополнительно установлено, что у пациентов с сочетанной патологией щитовидной железы отмечались более низкие показатели уровня фосфора и щелочной фосфатазы, тогда как уровень витамина D был ниже у пациентов с изолированным ПГПТ. Полученные данные согласуются с результатами В.А. Авдеевой и соавт., которые указывают, что «тяжёлые формы ПГПТ сопровождаются более выраженными нарушениями кальций-фосфорного обмена» [31, с. 24–26]. В свою очередь, М. Battista и соавт., указывают, что у пациентов с ПГПТ дефицит витамина D связан с повышением уровня паратгормона в крови, который влияет на массу аденомы, способствует ее увеличению и нарушению минеральной плотности костной ткани[173, с. 266-272]. Метаболические сдвиге, выявленные на ретроспективном этапе исследования, послужило основанием для проведения проспективного анализа.

В проспективном этапе нами было выявлено четкие межгрупповые различия. В первую очередь обращает на себя внимание уровень общего кальция: его значения в изолированном ПГПТ оказались достоверно выше, и составила 3,0[2,7;3,1]ммоль/л по сравнению с пациентами имеющие в коморбидности ПГПТ с патологией щитовидной железы 2,6[2,4; 2,7] ммоль/л ну и контрольная группа 2,4[2,3; 2,5] ммоль/л ($p<0,001$). Похожая картина прослеживалась и в отношении уровня паратгормона, его уровень в группе изолированном ПГПТ был выше в отличие от двух других и составил 19,6[13,6;29,9]пмоль/л – в группе пациентов с патологией щитовидной железы 12,0[9,1; 16,8] пмоль/л и в контроле 3,9[3,2; 5,7] пмоль/л ($p<0,001$).

Схожие данные описывают S. Minisola и соавт., «при классическом гиперкальциемическом варианте ПГПТ отмечаются более высокие уровни

кальция и паратиреоидного гормона, отражающие выраженную гормональную активность заболевания» [103, с. 2316–2318].

Обратная картина отмечена по показателям фосфора в крови. В котором у пациентов с изолированным ПГПТ зарегистрированы его минимальные значения 0,61 [0,60;0,90] ммоль/л, в то время как в группах с сочетанной патологией и контрольной этот показатель был значительно выше 0,9 [0,7;1,1] и 1,2 [1,1;1,4] ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Такое явление отражает влияние гиперсекреции паратгормона на фосфорный обмен.

Уровень щелочной фосфатазы был высоким у пациентов с изолированным ПГПТ по сравнению с другими исследуемыми группами $p = 0,003$. Эти данные характеризуют о наличии костных изменений (активная резорбция) преимущественно в первой изолированной группе пациентов. Также статистически значимые различия были выявлены по результатам кальция и фосфора в суточной моче. Среди показателей мочевыделительной функции обращает на себя внимание следующее: наибольшая суточная экскреция кальция зафиксирована именно у пациентов второй группы с сопутствующей патологией ЩЖ. Картина по фосфору оказалась противоположной максимальные значения суточной фосфатурии отмечены в первой группе, где ПГПТ протекал без тиреоидной коморбидности. По всей видимости, это объясняется более интенсивным фосфатурическим эффектом ПТГ при изолированном течении заболевания.

При этом между группами не выявлено различий по уровням ионизированного кальция, 25(OH)D, ТТГ и свободного Т4 ($p > 0,05$). Последний подтверждает эутиреоидный статус большинства обследованных пациентов.

Для изучения взаимосвязей между показателями минерального обмена и оценки влияния паратгормона на лабораторные проявления заболевания был проведен корреляционный анализ между уровнями общего кальция и паратгормона, а также между показателями общего кальция и витамина D. Между уровнем общего кальция и паратгормона установлена слабая прямая корреляционная связь, достигшая статистической значимости ($r = 0,36380$;

$p < 0,05$). При сопоставлении общего кальция с уровнем витамина D значимой связи не зарегистрировано ($r = 0,00582$; $p > 0,05$).

Последующим более детального анализа лабораторных показателей пациенты были распределены нами в зависимости от уровня общего кальция на следующие варианты :нормокальциемический и гиперкальциемический ПГПТ.

Гиперкальциемический вариант заболевания преобладал в обеих группах встречался у 25 (89,3%) пациентов с изолированным ПГПТ и у 23 (65,7%) больных с ПГПТ в коморбидности с патологией щитовидной железы. Вместе с тем был выявлен особенность по нормокальциемического варианта заболевания. Так в группе изолированного ПГПТ он зарегистрирован лишь у 3(10,7%) пациентов, тогда как среди больных с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы этот вариант выявлен у 12 (34,3%) обследованных. Следовательно, нормокальциемический вариант ПГПТ характерен, тогда как при изолированном заболевании преобладали гиперкальциемические формы. Статистический анализ, проведенный по методу точного критерия Фишера выявил достоверность между группами у больных с первичным гиперпаратиреозом ($p = 0,039$). Эти данные согласуются с современными представлениями о существовании различных биохимических фенотипов ПГПТ, включая нормокальциемический вариант заболевания [104, с. 2293–2314].

В связи с выявленными различиями между нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами ПГПТ нами проведен сравнительный анализ уровней общего, альбумин-скорректированного и ионизированного кальция. При нормокальциемическом варианте показатель ионизированного кальция был значительно выше у пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы по сравнению с больными изолированным ПГПТ. Однако данное различия не достигали статистической значимости $p > 0,05$. Аналогичные различия наблюдались и при анализе уровней общего и альбумин-скорректированного кальция. Эти данные характеризует сходство компенсаторных механизмов, поддерживающих кальциевый баланс при

нормокальциемическом варианте ПГПТ, независимо от влияния сопутствующей патологии щитовидной железы.

Полученные результаты согласуются с данными Р. Kulkarni и соавт., которые отмечают необходимость комплексной оценки показателей кальциевого обмена при нормокальциемическом ПГПТ, включая обязательное определение уровня ионизированного кальция [163, Article 100317].

При анализе гиперкальциемического варианта ПГПТ установлено, что у больных с сопутствующей патологией щитовидной железы уровни общего, ионизированного и альбумин-скорректированного кальция были ниже, чем у больных с изолированным ПГПТ. Наиболее выраженные различия отмечены по уровню общего кальция ($p < 0,001$) тогда как для ионизированного и альбумин-скорректированного кальция различия были менее выражены ($p = 0,042$ и $p = 0,049$ соответственно). Это может свидетельствовать о более мягком клиническом течении гиперкальциемии во второй группе больных и потенциальном влиянии дисфункции щитовидной железы на метаболизм кальция в организме.

Дополнительно нами проведен анализ лабораторных показателей в зависимости от клинической формы ПГПТ которые позволили выявить ряд характерных особенностей. Для пациентов с костной формой заболевания были характерны более высокие показатели уровня паратгормона ($19,6[12,8;29,8]$ пмоль/л) и щелочной фосфатазы ($245,0[103,0;650,0]$ Ед/л) на фоне сниженного уровня фосфора крови ($0,6[0,5; 0,9]$ ммоль/л). Подобное сочетание показателей отражает активное вовлечение костной ткани в патологический процесс и усиление костного ремоделирования. Полученные данные соответствуют наблюдениям Л.Г. Яневской и соавт., согласно которым костные формы ПГПТ сопровождаются выраженными нарушениями кальций-фосфорного обмена и повышением маркеров костного ремоделирования [53, с. 19–29].

При анализе лабораторных данных у пациентов с висцеральной формой ПГПТ выявлены статистические различия по уровню паратгормона и альбумин

скорректированного-кальция ($p < 0,001$). Так, медианный уровень паратгормона в группе изолированного ПГПТ составил 30,0[14,5;36,1] пмоль/л, тогда как у пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы 13,1[9,4;16,8] пмоль/л, а в контрольной группе 4,5[3,7;5,6] пмоль/л.

При оценке альбумин-скорректированного кальция сопоставимые показатели зарегистрированы в обеих группах пациентов ПГПТ 2,6 [2,5; 2,7] и 2,6 [2,5; 2,8] ммоль/л соответственно, тогда как в контрольной группе данный показатель был ниже и составил 2,3 [2,1; 2,3] ммоль/л.

Уровень витамина D, СКФ, общего и ионизированного кальция между группами существенно не различались ($p > 0,05$). Более высокая кальциурия зарегистрирована у пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы, тогда как показатели суточной экскреции фосфора были выше при изолированном ПГПТ, эти данные указывают на различные механизмы регуляции кальций-фосфорного обмена в этих группах. Сходные механизмы описаны И.А. Барановой и О.Н. Ветчинниковой, которые рассматривают гиперкальциурию как один из факторов, связанных с нефролитиазом и нарушением кальций-фосфорного обмена при ПГПТ [8, с. 192–198; 16, с. 36–56].

При смешанной форме заболевания картина кальций-фосфорного обмена оказалось неоднородной. Уровень альбумин-скорректированного кальция был выше у больных с ПГПТ в сочетанной тиреоидной патологией 2,9[2,7; 2,9] ммоль/л против 2,6 [2,6; 2,8] ммоль/л при изолированном ПГПТ. В группе изолированного ПГПТ, напротив отмечались более высокие значения паратгормона и щелочной фосфатазы при сниженном фосфора крови. Также ионизированный кальций, витамин D и экскреция кальция и фосфор в моче между группами существенно не различались. Выявленные изменения отражают системный характер метаболических нарушений, сочетающих признаки костного и висцерального поражения. Л.Г. Яневская и соавт. также констатируют, что «смешанная форма ПГПТ характеризуется сочетанием

костных и висцеральных проявлений заболевания» [53, с. 19–29] наши данные это подтверждают.

Таким образом, анализ лабораторных показателей в зависимости от клинической формы заболевания позволяет уточнить диагностическую значимость биохимических маркеров и подтверждает необходимость их комплексной оценки при различных вариантах течения ПГПТ.

Ультразвуковое исследование паращитовидных желез показало, что при изолированном ПГПТ чаще выявляется гиперплазия II степени (35,7%), тогда как при сочетанной патологии преобладала гиперплазия I степени. Выявленные различия могут отражать особенности морфофункциональной перестройки паращитовидных желез при различных вариантах течения заболевания. В литературе также указывается на значительную вариабельность массы и морфологических характеристик патологически изменённых паращитовидных желез у пациентов с ПГПТ [174, с. 3208-3213]. Анализ локализации патологических образований показал, что в большинстве случаев процесс затрагивал нижние отделы как щитовидной, так и паращитовидных желез. Узловые образования щитовидной железы локализовались в нижних отделах в 75% случаев, а образования паращитовидных желез — в области нижних полюсов в 96,3% наблюдений, преимущественно слева.

Полученные результаты согласуются с анатомическими данными L. Grimelius и соавт., которые указывают на значительную вариабельность количества и расположения паращитовидных желез [86, с. 1–24]. А.И. Хрипун и соавт. также подчёркивают, что «эктопированное расположение аденом паращитовидных желез связано с особенностями эмбриональной миграции» [69, с. 19–24]. В свою очередь, N. Pertier и соавт. подчеркивают, что вариабельность анатомического расположения ОЩЖ имеет принципиальное значение для предоперационной локализации и выбора хирургической тактики [160, с. 2373–2390]. В нашей выборке двустороннее поражение нижних отделов отмечалось у 45% больных по данным УЗИ щитовидной железы и у 25,9% по данным осмотра паращитовидных желез. Столь высокая частота

билатерального поражения, на наш взгляд, не случайна и объясняется прежде всего региональной спецификой: в условиях длительного йодного дефицита диффузно-узловые изменения носят распространенный характер и закономерно вовлекают нижние отделы обеих долей. В подтверждение этого А. Цуркан указывает на частое сочетание ПГПТ с многоузловым зобом в эндемичных регионах [74, с. 55–57].

В условиях рецидива после операции для уточнения локализации патологических процессов в ОЩЖ, ключевую роль играла сцинтиграфия. В настоящем исследовании она выполнена у 14,3% пациентов, что было связано с его ограниченной доступностью в Республике Таджикистан. Тем не менее даже на этом небольшом материале метод продемонстрировал высокую информативность: в большинстве наблюдений удалось верифицировать аденому ОЩЖ. В.Б. Прокиной и соавт., также отмечают, что «комплекс радионуклидных и лабораторных методов имеет диагностическую значимость при выявлении аденом паращитовидных желез» [22, с. 23–30]. К.Ю. Слащук и соавт. В своих работах показали, что предоперационная визуализация позволяют уточнить локализацию патологически изменённых околощитовидных желез и определить хирургическую тактику [39, с. 153–174; 57, с. 10–21]. В связи с этим сцинтиграфия может рассматриваться как важный дополнительный метод диагностики ПГПТ, особенно при недостаточной информативности ультразвукового исследования [58, с. 60-72]

Оценка состояния костной ткани у пациентов с ПГПТ проводилась с использованием остеоденситометрии с расчетом Z-критерия, данный выбор обусловленный молодым возрастом обследованных пациентов. Снижение МПКТ выявлено у 89,3% пациентов с изолированным ПГПТ и у 65,7% - с сочетанной патологией щитовидной железы. В контрольной группе снижение МПКТ также оказалось неожиданно частым - 70%, что, по всей видимости, объясняется особенностями отбора пациентов и наличием у них факторов риска нарушения костного обмена – прежде всего дефицита витамина D. Эти данные согласуются с данными А.К. Еремкиной и соавт., которые указывают, что «у

молодых пациентов с ПГПТ могут формироваться тяжёлые костные осложнения, включая выраженное снижение минеральной плотности костной ткани и патологические переломы» [71, с. 81–93]. А также, А.Р. Jones и соавт. Обращают внимание на то, что при ПГПТ поражение кости выявляется не только по МПК, но и показателями микроархитектоники, что подчёркивает необходимость комплексной оценки скелетных осложнений [92, с. 330].

Анализ распределения снижения МПК по анатомическим зонам добавил еще один штрих к этой картине. При изолированном ПГПТ наиболее часто наблюдалось поражение одной зоны - 53,6% случаев, тогда как у больных с сочетанной патологией этот показатель составил лишь 25,7%, то есть изменения носили более распространенный, хотя и менее глубокий характер. Статистически значимых различий между группами получено не было ($p > 0,05$), что, вероятно, связано с ограниченным объёмом выборки.

В целом костные изменения при ПГПТ оказались практически универсальной находкой вне зависимости от формы заболевания: при изолированном течении они были более локализованными и выраженными, при сочетанной тиреоидной патологии - более диффузными, но умеренными. Это подводит нас к закономерному вопросу о висцеральных проявлениях заболевания, что явилось предметом следующего раздела анализа.

Анализ данных УЗИ органов брюшной полости выявил заметное преобладание гастроэнтерологической патологии в группе с сочетанной тиреоидной патологией. Хронический холецистит и панкреатит диагностированы у 42,9% пациентов этой группы - против 7,1% при изолированном ПГПТ. Столь выраженный разрыв, по всей видимости, объясняется не только прямым действием гиперкальциемии на секреторную и моторную функции ЖКТ, но и более длительным нераспознанным течением заболевания у пациентов с тиреоидной коморбидностью. Е.Ю. Кудашкина и соавт. в своей работе отметили, что «ПГПТ может сопровождаться преимущественным поражением ЖКТ», а гастроэнтерологические проявления

нередко связаны именно с гиперкальциемическим влиянием на пищеварительную систему [51, с. 51–52].

Свою очередь, анализ состояния мочевыделительной системы показал, что у пациентов с ПГПТ в сочетании с патологией щитовидной железы наиболее часто выявлялись соли в почках — 31,5% и гидрокаликоз — 22,8%, что, вероятно, связано с нарушением кальциевого обмена и повышенной экскрецией кальция с мочой. В контрольной группе частота данных изменений также оставалась высокой — 30% и 37,5% соответственно, что может указывать на влияние дополнительных метаболических факторов.

Выше изложенные данные согласуются с результатами И.А. Барановой и соавт., которые констатируют, что «мочекаменная болезнь является одним из наиболее значимых клинических проявлений почечной формы ПГПТ» [8, с. 192–198]. О.Н. Ветчинникова связывает почечные проявления ПГПТ с гиперкальциурией и нарушением кальция – фосфорного обмена [16, с. 36–56]. Ю.В. Коваленко и соавт. Показали, что хирургическое лечение почечной формы ПГПТ снижает риск рецидивов мочекаменной болезни [77, с. 265–267].

Суммируя картину висцеральных нарушений, можно констатировать: при сочетании ПГПТ с патологией ЩЖ поражение внутренних органов носит более распространённый характер - страдают и ЖКТ, и почки. При изолированном течении висцеральные проявления выражены скромнее, зато костные - значительно сильнее. Эта закономерность имеет прямой практический выход: у пациента с тиреоидной патологией и признаками поражения ЖКТ или мочевыделительной системы ПГПТ должен входить в круг дифференциального поиска в обязательном порядке.

Предоперационная топическая диагностика в этом контексте приобретает особое значение. Высокая частота поражения нижних отделов ОЩЖ в нашей выборке диктует особое внимание к этой зоне при УЗИ - именно здесь наиболее вероятна аденома, и именно здесь её легче всего пропустить на фоне узловых изменений щитовидной железы.

Хирургическое лечение остаётся единственным радикальным методом при ПГПТ. Как указывает Н.А. Прокофьева, выбор тактики хирургического лечения должен основываться на комплексной оценке клинико-лабораторных данных и результатах предоперационной визуализации [60, с. 78–95]. В свою очередь, А.И. Хрипун и соавт. подчёркивают, что при атипичной, в том числе ретростернальной, локализации аденомы паращитовидной железы необходим индивидуальный подход к выбору хирургического доступа [69, с. 19–24].

Проведённый анализ показал, что у пациентов с изолированным ПГПТ чаще выполнялась двусторонняя паратиреоидэктомия (44,4% в ретроспективной группе и 60% в проспективной группе), тогда как при сочетании с патологией щитовидной железы преобладала односторонняя паратиреоидэктомия (55,6% и 75% соответственно), что указывает на различия в подходах к хирургическому лечению в зависимости от клинического варианта заболевания [97, Article 200].

Выявленные различия могут быть обусловлены особенностями морфологического субстрата: при изолированном ПГПТ чаще наблюдается множественное поражение паращитовидных желез, тогда как при сочетанной патологии преобладают одиночные аденомы, что позволяет ограничиться менее объёмным вмешательством.

У пациентов с сочетанной тиреоидной патологией нередко возникала необходимость одновременного вмешательства на щитовидной железе - закономерное следствие высокой частоты узловых образований ЩЖ, особенно у женщин [44, с. 172]. S. Ryan и соавт. приводят схожие данные: в их выборке тиреоидэктомия потребовалась у 29% пациентов с ПГПТ [151, с. 419]. E. Castellano и соавт. на своём материале показали, что «сопутствующие заболевания ЩЖ у пациентов с ПГПТ могут существенно влиять на выбор хирургического подхода» [159, с. 2]. Статистически значимых различий в объёме хирургического лечения между группами в нашем исследовании получено не было ($p > 0,05$) - что неудивительно при столь клинически неоднородных группах и небольшой выборке.

Анализ морфологических данных показал, что у пациентов с сочетанной патологией во всех случаях выявлялись аденомы паращитовидных желез (100%), тогда как при изолированном ПГПТ наряду с аденомами (60%) отмечалась гиперплазия (40%), что указывает на различия в морфологическом варианте заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при изолированном ПГПТ патологический процесс чаще имел признаки множественного поражения околощитовидных желез, тогда как при сочетании с патологией щитовидной железы преимущественно выявлялись одиночные образования. Данное различие имеет принципиальное значение при выборе хирургической тактики, поскольку множественное поражение ОЩЖ требует более тщательной предоперационной локализации и определения объёма вмешательства. Как указывают Е.А. Ильичева и соавт., «множественное поражение околощитовидных желез при ПГПТ является одной из причин диагностических и хирургических трудностей» [26, с. 50–56]. N. Perrier и соавт. также подчёркивают, что выбор объёма операции при ПГПТ должен основываться на оценке вероятности одно- или мульти железистого поражения [160, P. 2373–2390].

Трудности диагностики и топической верификации патологического очага при сочетанных формах заболевания также отражены в клинических наблюдениях [33, с. 243-250]. Так, А.А. Аверкина и соавт. описывают случай сочетанной патологии околощитовидной и щитовидной желез, при которой клиническая картина и сопутствующие изменения затрудняли своевременную диагностику и выбор лечебной тактики [29, с. 10–20].

Таким образом, проведённый анализ подтверждает необходимость дифференцированного подхода к хирургическому лечению ПГПТ с учётом клинического варианта, морфологической структуры и наличия сопутствующей патологии щитовидной железы.

Полученные клинико-диагностические данные позволили также выделить факторы и признаки, ассоциированные с выявлением ПГПТ у лиц молодого

возраста с патологией щитовидной железы. Установлено, что важную роль в формировании данной коморбидной патологии играют региональные особенности, в частности проживание в условиях йододефицита, что способствует высокой распространённости узловых образований щитовидной железы и создаёт фон для более частого выявления сочетанной эндокринной патологии.

Среди факторов, ассоциированных с ПГПТ у молодых пациентов, в нашей выборке отчётливо выделялись узловые формы патологии ЩЖ прежде всего многоузловой зоб, а также нарушения кальций-фосфорного обмена и дефицит витамина D. Именно эта триада, по нашему мнению, должна настораживать клинициста в отношении возможного ПГПТ даже при отсутствии его классических проявлений.

Сопутствующая тиреоидная патология, судя по полученным данным, последовательно смещала клиническую картину ПГПТ от костных форм к висцеральным и смешанным. Костные проявления при этом становились менее выраженными, тогда как поражение ЖКТ и мочевыделительной системы выходило на первый план.

На основании статистического анализа удалось выделить практически значимые клинико-диагностические маркеры ПГПТ у пациентов с тиреоидной патологией. Речь идёт о снижении МПК и остеопорозе, мочекаменной болезни, нефрокальцинозе, гидрокаликозе, а также хроническом панкреатите, гастрите и желчнокаменной болезни. Эти признаки не являются факторами риска в строгом эпидемиологическом смысле, однако, их выявление достаточное основание для немедленного определения кальция и ПТГ в крови.

Одним из конкретных практических результатов исследования стала разработка алгоритма ранней диагностики ПГПТ у молодых пациентов, защищенного патентом № ТУ 1571. В основу алгоритма положены клинические предикторы заболевания; он предусматривает обязательное УЗИ ОЩЖ и определение кальция и ПТГ у всех пациентов с тиреоидной патологией и перечисленными выше маркерами. На наш взгляд, именно такой подход

позволит выявлять атипичные формы ПГПТ до развития необратимых осложнений.

Настоящее исследование, выполненное на клиническом материале Таджикистана, восполняет существенный пробел в изучении ПГПТ у молодых пациентов в условиях йодного дефицита. Выявленные закономерности - модифицирующее влияние тиреоидной коморбидности на клинический фенотип, высокая частота поздней диагностики и характерные биохимические особенности - могут лечь в основу региональных диагностических протоколов и стать отправной точкой для проспективных исследований с более широкой выборкой.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что сочетание первичного гиперпаратиреоза с патологией щитовидной железы у лиц молодого возраста выявлено 43 (53%) пациента по данным ретроспективного и проспективного этапов исследования. Наибольшая частота выявления заболевания отмечена в возрастной группе 30-35 лет, при этом преобладали лица женского пола (83,5%) [2-А, 12-А, 6-А]

2. Выявлено, что при изолированном варианте ПГПТ чаще отмечалось костная форма заболевания, которая диагностирована у 67,9% пациентов. При сочетании ПГПТ с патологией щитовидной железы наблюдалось изменение структуры заболевания с увеличением доли смешанной формы у 45,7% пациентов и висцеральной формы у 20,0% случаев. При сравнительной оценке клинических признаков установлено достоверное увеличение частоты психоневрологических нарушений у пациентов с сочетанной патологией щитовидной железы $p=0,003$, а также желудочно-кишечных проявлений ($p<0,001$). Анализ биохимических показателей показал, что нормокальциемический вариант ПГПТ чаще встречался у пациентов с сочетанной патологией щитовидной железы (34,3% против 10,7% при изолированном ПГПТ; $p=0,039$), что определяет необходимость расширенного диагностического поиска у данной категории больных [2-А, 3-А, 11-А, 13 –А, 15-А, 16-А]

3. Установлено, что при изолированном ПГПТ выявлены выраженные нарушения кальций-фосфорного обмена, характеризующиеся повышением общего кальция и паратгормона ($p<0,001$), снижением уровня сывороточного фосфора ($p<0,001$) и повышением щелочной фосфатазы ($p=0,003$), что отражает выраженные костные изменения при данном варианте заболевания. При сочетании ПГПТ с патологией щитовидной железы установлены отличительные особенности обменных изменений с преобладанием нарушений почечной экскреции кальция ($p<0,001$) и фосфора ($p=0,020$); при отсутствии статистически значимых различий уровня паратгормона между группами. Выявленная положительная корреляционная

связь между уровнем общего кальция и паратгормона $r=0,364$ ($p<0,05$) во всех обследуемых группах подтверждает взаимосвязь основных звеньев патогенеза заболевания. Полученные результаты обосновывают необходимость комплексной оценки кальций-фосфорного обмена и паратиреоидной функции при диагностике ПГПТ у молодых пациентов с патологией щитовидной железы [4-А, 12-А, 19-А]

4. Отмечены диагностические критерии гиперплазии паращитовидных желез. Увеличение 1 степени выявлено у 51,4% больных с ПГПТ и патологией щитовидной железы, а 2 степени у 35,7% лиц с изолированным ПГПТ. Доказана преимущественная локализация патологий в левом нижнем полюсе [10-А,14-А]

5. Определены факторы, ассоциированные с сочетанным течением первичного гиперпаратиреоза и патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста. Установлено, что наиболее характерным признаком сочетания заболеваний являлось наличие узловой патологии щитовидной железы, преимущественно многоузлового зоба, выявленного у 62,5% пациентов. Дополнительную диагностическую значимость имели нарушения кальций-фосфорного обмена и изменения уровня витамина D, отражающие особенности минерального обмена у пациентов с ПГПТ. Выявленные особенности позволили определить критерии формирования группы повышенного внимания среди молодых пациентов с патологией щитовидной железы и разработать алгоритм раннего выявления заболевания [4-А, 5-А,7-А, 9-А]

6. Разработан способ раннего выявления первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с патологией щитовидной железы, реализованный в виде алгоритма диагностики и защищённый малым патентом Республики Таджикистан № ТД 1571. Алгоритм основан на последовательной оценке клинических предикторов, показателей кальций-фосфорного обмена и ультразвуковых признаков поражения околощитовидных желез, что позволяет выявлять ПГПТ на ранних этапах заболевания, в том числе при отсутствии выраженной гиперкальциемии [3-А, 5-А, 8-А,13-А,16-А]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Рекомендуется определять уровень общего и ионизированного кальция в крови у пациентов молодого возраста при наличии переломов в анамнезе, болей в костях и суставах, хронических гастритов, язвенной болезни желудка, хронического панкреатита, желчекаменной и мочекаменной болезнями для своевременного выявления ранних и скрытых форм первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).
2. Среди лиц молодого возраста, проживающих в условиях йодного дефицита, при наличии узловых образований, в частности узлов нижних долей щитовидной железы рекомендуется также проводить УЗИ с доплерографией паращитовидных желез.
3. Для своевременного выявления и лечения остеопороза у пациентов с сочетанием патологии щитовидной железы и первичного гиперпаратиреоза рекомендуется проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии с целью предотвращения возможных переломов костей.
4. Ультразвуковое исследование почек должно проводиться у всех пациентов с ПГПТ и с патологией щитовидной железы в сочетании с ПГПТ для своевременного выявления скрытого нефролитиаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М. Синдром гипотиреоза [Текст] / Ф.М. Абдулхабирова // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 32. – С. 40–45. – DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-32-40-45.
2. Айзетуллова Г.Р. Качество жизни у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в Чувашской Республике [Текст] / Г.Р. Айзетуллова, В.Ф. Осипов, В.А. Кичигин // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 24–29. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg12833>.
3. Анварова Ш.С. Йоддефицитные состояния и профилактика зоба [Текст]: материалы семинара / Ш.С. Анварова. – Душанбе, 1996. – С. 1–13.
4. Анемия при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / А.М. Горбачева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 514–526. – DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>.
5. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом — RHRQoL [Текст] / И.Н. Гладкова, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 41–51. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12714>.
6. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / А.Р. Елфимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 38–45. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13324>.
7. Баранова И.А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз – «новая эра» в диагностике старого заболевания [Текст] / И.А. Баранова, Т.А. Зыкова // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 236–244. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl2017634236-24>.
8. Баранова И.А. Особенности клинического течения мочекаменной болезни у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, А.В. Баранов // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 2. – С. 192–198. – DOI: 10.17816/KMJ2021-192.

9. Баранова И.А. Патология желудочно-кишечного тракта у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / И.А. Баранова, А.В. Баранов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 24–30. – DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-24-30>.
10. Баранова И.А. Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза [Текст] / И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, А.В. Баранов // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 36-43. – DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43.
11. Баранова И.А. Первичный гиперпаратиреоз: заболеваемость, клиническая картина и лечение в Архангельской области [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. – Москва, 2020. – 140 с.
12. Баранова И.А. Сравнительный анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза по результатам госпитализаций и скрининга на гиперкальциемию в Архангельской области [Текст] / И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, О.А. Сергеева // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 36–42.
13. Белобородов В.А. Наследственные синдромы, ассоциированные с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / В.А. Белобородов // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – № 2.–С.197-203.- DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-197-203
14. Берсенев Г.А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза [Текст] / Г.А. Берсенев, Е.А. Ильичёва, Д.А. Булгатов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – № 5. –С.104-115.- DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.17
15. Бирюкова Е.В. Гиперкальциемия в практике клинициста: фокус на первичный гиперпаратиреоз [Текст] / Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин, Л.А. Звенигородская // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 40–48.

16. Ветчинникова О.Н. Особенности патогенеза, клинические проявления, диагностическая стратегия [Текст] / О.Н. Ветчинникова // Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 36–56. – DOI: 10.28996/2618-9801-2023-1-36-56.
17. Гиперпаратиреоз и витамин D: сложности взаимоотношений [Текст] / Л.А. Суплотова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 23–28. – DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo12944>.
18. Горбачева А.М. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза [Текст] / А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 23–34. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl1035>.
19. Горбачева А.М. Сахарный диабет, хронический панкреатит и первичный гиперпаратиреоз: есть ли связь? [Текст] / А.М. Горбачева, Н.В. Зайцева // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 392–398. – DOI: 10.14341/DM9952.
20. Григорьев С.С. Оценка качества жизни пациентов с гипотиреозом [Текст] / С.С. Григорьев, Е.Ю. Бушуева, А.Н. Козьменко // Евразийский журнал здравоохранения. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 110–115. – DOI: https://doi.org/10.54890/1694-6405_2022_2_110
21. Диагностика и лечение манифестного первичного гиперпаратиреоза [Текст] / А.А. Малов [и др.] // Медицинский альманах. – 2022. – № 3 (72). – С. 87–94.
22. Диагностическая значимость комплекса радионуклидных и лабораторных методов в выявлении аденом паращитовидных желез при различных формах первичного гиперпаратиреоза [Текст] / В.Б. Прокина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 4. – С. 23–30.
23. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта первичного гиперпаратиреоза и идиопатической гиперкальциурии на примере клинического случая [Текст] / Г.Е. Рунова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 13–17. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12677>.

24. Елисеев М.С. Хондрокальциноз как ранний признак первичного гиперпаратиреоза [Текст] / М.С. Елисеев, А.М. Новикова, О.В. Желябина // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 11. – С. 52–55. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-52-55
25. Изменения метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом различных возрастных групп [Текст] / Е.Е. Бибик [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 242–251. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12887>.
26. Ильичева Е.А. Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа [Текст] / Е.А. Ильичева, Г.А. Берсенев // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 50–56. – DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-50-56.
27. Ильичева Е.А. Случай поздней диагностики гигантской аденомы околощитовидной железы в сочетании с фиброзно-кистозным остеоитом и бурой опухолью верхней челюсти: клиническое наблюдение [Текст] / Е.А. Ильичева, Г.А. Берсенев, Е.Г. Григорьев // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 49–56. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12713>.
28. Каралкин А.В. ОФЭК/КТ в диагностике эктопированной аденомы паращитовидной железы (случай из практики) [Текст] / А.В. Каралкин, Л.И. Ипполитов, С.П. Паша // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 133–137. – DOI: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-871>.
29. Карцинома околощитовидной железы у пациентки с многоузловым зобом и хронической болезнью почек: трудности диагностики и лечения (наблюдение из практики) [Текст] / А.А. Аверкина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 10–20. – DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13125>.
30. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения [Текст] / Т.П. Никитина [и др.] // Проблемы

эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 27–39. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12825>.

31. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза в Тюменской области: ретроспективные данные трехлетнего наблюдения [Текст] / В.А. Авдеева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 24–30. – DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13124>.

32. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия [Текст] / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 94–124. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12801>.

33. Клинический случай сочетания дифференцированного рака щитовидной железы и первичного гиперпаратиреоза: сложности топической дифференциальной диагностики [Текст] / К.Ю. Слащук [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – № 4. – С. 243-250

34. Кондратьева Л.В. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа: причинные факторы, затрудняющие своевременную диагностику [Текст] / Л.В. Кондратьева // Эндокринология: новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 2. С. 35-36.

35. Макаров И.В. Способы лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена в диагностике первичного гиперпаратиреоза [Текст] / И.В. Макаров, Н.А. Прокофьева, А.Ю. Сидоров // Новости хирургии. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 152–161. – DOI: 10.18484/2305-0047.2022.2.152.

36. Мамедова Е.О. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Е.О. Мамедова, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 23–29. – DOI: 10.14341/osteo9877.

37. Мамедова Е.О. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста [Текст] / Е.О. Мамедова, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 163–169. – DOI: 10.14341/probl9399.

38. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом / Е.Е. Бибик [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 236–244. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet1277>.
39. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы [Текст] / К.Ю. Слащук [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 153–174. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg12241>.
40. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Е.Е. Бибик [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 459–466. – DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12436>.
41. Недиагностированная фолликулярная карцинома щитовидной железы у пациента с первично-множественным метакронным раком с отсроченным метастазом в левый надпочечник и бессимптомным нормокальциемическим гиперпаратиреозом: ошибки и трудности диагностики и непосредственные результаты лечения [Текст] / С.В. Сергийко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 29–36. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg12787>.
42. Огородников А.В. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов [Текст] / А.В. Огородников, С.С. Харнас // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 40–48. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12735>.
43. Основные опухоли околощитовидной железы [Текст] / А.И. Гарифуллин [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 4–12. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg12756>.
44. Особенности встречаемости узловых образований щитовидной железы в зависимости от пола и возраста [Текст] / А.Ш. Тлегенов [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 2. – С. 172–174.

45. Особенности поражения глаз при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 3–6. – DOI: 10.14341/omet9787.
46. Оценка распространенности анемий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое обсервационное исследование [Текст] / А.П. Милютин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 11–19. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12807>.
47. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом [Текст] / И.С. Маганева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 68–79. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12851>.
48. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 10–18. – DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo9783>.
49. Патология углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе: эпидемиологическая и клиническая характеристика [Текст] / Е.Е. Бибик [и др.] // FOCUS Эндокринология. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 16–22. – DOI: 10.15829/2713-0177-2023-7.
50. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D [Текст] / Г.Е. Рунова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 10. – С. 1221–1226. – DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201081.
51. Первичный гиперпаратиреоз с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта [Текст] / Е.Ю. Кудашкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 51–59. – DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-1-51-59.
52. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения [Текст] / И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 40–47. – DOI: 10.14341/probl201662640-77.

53. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования [Текст] / Л.Г. Яневская [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 19–29. – DOI: <https://doi.org/10.14341/ket10213>.
54. Петрушин А.Л. Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы [Текст] / А.Л. Петрушин, Т.В. Нехорошкова // Эндокринология. РМЖ. – 2019. – № 8(1). – С. 21–26.
55. Полухина Е.В. Гиперпаратиреоз: возможности ультразвуковой диагностики [Текст] / Е.В. Полухина // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2020. – № 2. – С. 49–54. – DOI: 10.33454/1728-1261-2020-2-49-54.
56. Поспелов В.А. Предоперационная диагностика патологии паращитовидных желез методами лучевой диагностики [Текст] / В.А. Поспелов // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 22–29. – DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-22-29.
57. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / К.Ю. Слащук [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 10–21. – DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21.
58. Предоперационная диагностика патологии околощитовидных желез у пациентов с персистенцией или рецидивом первичного гиперпаратиреоза: ретроспективное исследование [Текст] / В.А. Поспелов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 60–72. – DOI: 10.22328/2079-5343-2023-14-4-60-72.
59. Прокина В.Е. Роль паратиреосцинтиграфии и её гибридных технологий в комплексной диагностике больных первичным гиперпаратиреозом [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия / В.Е. Прокина. – Москва, 2022. – 113 с.
60. Прокофьева Н.А. Оптимизация диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом [Текст]:

дис. ... канд. мед. наук: 3.1.9 / Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2023. – 150 с.

61. Прокофьева Н.А. Усовершенствование диагностики первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Н.А. Прокофьева, И.В. Макаров, Р.А. Галкин // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 104–108. – DOI: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-104-108>.

62. Растворимый эндоглин — потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование [Текст] / А.М. Горбачева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 358–368. – DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12923>.

63. Результаты сплошного исследования гиперкальциемии у взрослого населения города Минска [Текст] / А.П. Шепелькевич [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 6 (57). – С. 158–161.

64. Роль кальций-чувствительного и витамин D рецепторов в патогенезе множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Е.А. Ильичева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 24–34. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13207>.

65. Современные методы визуализации паращитовидных желез у больных мочекаменной болезнью, связанной с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С.48-54. –DOI:10.29188/2222-8543-2019-11-4-48-54

66. Сочетание многоузлового токсического зоба и первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией паратиреомы [Текст] / П.С. Ветшев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 1. – С. 89–93. – DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202001189>.

67. Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественной трансформацией околощитовидных желез [Текст] / Е.Е. Бибик [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 31–38. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12798>.

68. Сравнительный анализ костных осложнений при МЭН1-ассоциированном и спорадическом первичном гиперпаратиреозе [Текст] / С.В. Пылина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 1. – С. 81–90. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13385>.
69. Торакоскопическая паратиреоидэктомия ретростеральной аденомы паращитовидной железы [Текст] / А.И. Хрипун [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 19–24. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg12814>.
70. Туракулов Ф.А. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Ф.А. Туракулов. – Душанбе, 2009. – 113 с.
71. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене MEN1 [Текст] / А.К. Еремкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 81–93. – DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12864>.
72. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз – проблема, требующая решения [Текст] / Л.М. Фархутдинова // Врач. – 2021. – Т. 32, № 8. – С. 40–45. – DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-08-07>.
73. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: современные представления и клиническое наблюдение [Текст] / Л.М. Фархутдинова // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 94–101. – DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-94-101>.
74. Цуркан А. Узловые образования щитовидной железы в сочетании с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / А. Цуркан // Врач. – 2008. – № 12. – С. 55–57.
75. Частный случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза [Текст] / В.В. Трошина [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 95–100. – DOI: <https://doi.org/10.14341/serg10265>.
76. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза [Текст] / И.И. Дедов [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 25–28.

77. Эффективность оперативного лечения почечной формы первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Ю.В. Коваленко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 265–267.
78. Юдин М.Ю. Минимально-инвазивный подход к лечению нестандартного гигантского манифестного первичного гиперпаратиреоза [Текст] / М.Ю. Юдин, А.В. Климашевич // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 1. – С. 92–99. – DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-1-92-99.
79. A case of normocalcemic primary hyperparathyroidism presenting with a mass in the oral cavity and accompanying incidental papillary thyroid carcinoma [Text] / E. Topuz [et al.] // Cukurova Medical Journal. – 2022. – Т. 47, № 4. – P. 1764–1767. – DOI: 10.17826/cumj.1184876.
80. A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales [Text] / L.M. Evans [et al.] // Ann R Coll Surg Engl. – 2014. – Т. 96, № 5. – P. 339–342. – DOI: <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184900327>.
81. Abdulla J. Prevalence and incidence of primary hyperparathyroidism in Bahrain: A retrospective study from one medical center [Text] / J. Abdulla, Y.M. Suwaif // Neuro Endocrinol Lett. – 2021. – Т. 42, № 4. – P. 257–264.
82. Abood A. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark [Text] / A. Abood, P. Vestergaard // Dan Med J. – 2013. – Т. 60, № 2. – P. A4567.
83. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism [Text] / B.S. Miller [et al.] // World J Surg. – 2008. – Т. 32, № 5. – P. 795–799. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9427-2>.
84. An Ectopic Parathyroid Adenoma of the Retropharynx in a Patient with Primary Hyperparathyroidism and Papillary Thyroid Cancer—A Rare Case [Text] / Y. Lee [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Т. 14, № 1. – P. 110. – DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010110>.
85. Analysis of bone impairment by 3D DXA hip measures in patients with primary hyperparathyroidism: a pilot study [Text] / L. Gracia-Marco [et al.] // The

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – T. 105, № 1. – P. 175–184. – DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz060>.

86. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands [Text] / L. Grimelius [et al.] // Pathology Annual. – 1981. – T. 16, № 2. – P. 1–24.

87. Andrea L. Treating intra-thyroid parathyroid adenoma by radiofrequency is a valuable alternative to hemithyroidectomy [Text] / L. Andrea, D. Maurilio, R. Retta // International Journal of Hyperthermia. – 2023. – P. 1–6. – DOI: 10.1080/02656736.2023.2282935.

88. Are thyroid nodules an obstacle to minimal invasive parathyroid surgery? A single-center study from an endemic goiter region [Text] / S. Özden [et al.] // Acta Endocrinol (Buchar). – 2019. – T. 15, № 4. – P. 531–536. – DOI: 10.4183/aeb.2019.531.

89. Bhadada S.K. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry [Text] / S.K. Bhadada, A.K. Arya, S. Mukhopadhyay // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2018. – T. 36, № 2. – P. 238–245. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0833-8>.

90. Bilezikian J.P. Primary Hyperparathyroidism [Text] / J.P. Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. – T. 103, № 11. – P. 3993–4004. – DOI: 10.1210/jc.2018-01225.

91. Blau J.E. Familial hyperparathyroidism [Text] / J.E. Blau, W.F. Simonds // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – T. 12, № 1. – P. 58–66. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623667>.

92. Bone Mineral Density Compared to Trabecular Bone Score in Primary Hyperparathyroidism [Text] / A.R. Jones [et al.] // J Clin Med. – 2022. – T. 11, № 2. – P. 330. – DOI: 10.3390/jcm11020330.

93. Changes in bone turnover markers and bone mineral density after radiofrequency ablation for mild primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study [Text] / Z. Han [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2024. – T. 14, № 6. – P. 3828–3836. – DOI: 10.21037/qims-23-1719.

94. Changes in the pattern of primary hyperparathyroidism in Czech Republic [Text] / P. Broulik [et al.] // Prague Medical Report. – 2015. – T. 116, № 2. – P. 112–121. – DOI: <https://doi.org/10.14712/23362936.2015.50>.
95. Cipriani C. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: A 6-year register-based study [Text] / C. Cipriani, V. Carnevale, F. Biamonte // Eur J Endocrinol. – 2014. – T. 171, № 4. – P. 481–487. – DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0493>.
96. Clarke B.L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism [Text] / B.L. Clarke // Parathyroid Disorders / Karger Publishers. – 2019. – P. 13–22.
97. Coexistence of primary hyperparathyroidism with giant toxic nodular goiter: a case report [Text] / W. Zhang [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – Vol. 22. – Article 200. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01117-0>.
98. Cohen J. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood [Text] / J. Cohen, T.G. Gierlowski, A.B. Schneider // JAMA. – 1990. – Vol. 264. – P. 581–584.
99. Darba J. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis [Text] / J. Darba, A. Marsa // PLoS One. – 2020. – T. 15, № 3. – P. e0230130. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230130>.
100. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop [Text] / R. Eastell [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – T. 94, № 2. – P. 340–350.
101. Differences in clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma between symptomatic and asymptomatic patients with primary hyperparathyroidism [Text] / Y. Liu [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2021. – № 9917694. – P. 1–7. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9917694>.
102. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK [Text] / N. Yu [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2009. – T. 71, № 4. – P. 485–493. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>.

103. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism [Text] / S. Minisola [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – T. 37, № 11. – P. 2315–2329. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4665>.

104. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop [Text] / J.P. Bilezikian [et al.] // J Bone Miner Res. – 2022. – T. 37, № 11. – P. 2293–2314. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>.

105. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism [Text] / A. Ozolins [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2016. – T. 401, № 7. – P. 943–951. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1361-4>.

106. Evaluation of Nodular Goiter and Papillary Thyroid Cancer Coincidence in Patients With Primary Hyperparathyroidism [Text] / M. Çalışkan, [et al.] // Duzce Medical Journal. – 2023. – T. 25, № 2. – P. 200–205. – DOI: 10.18678/dtfd.1326738.

107. Evolving clinical profiles of primary hyperparathyroidism; a global perspective [Text] / M. Foroutan [et al.] // Journal of parathyroid disease – 2025 13:e13290.- DOI:10.34172/jpd.2025.13290

108. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism [Text] / A.K. Arya [et al.] // Indian J Med Res. – 2018. – T. 148, № 6. – P. 721–727. – DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_353_16.

109. Ghervan C. Parathyroid incidentaloma detected during thyroid sonography – prevalence and significance beyond images [Text] / C. Ghervan, A. Silaghi, C. Nemes // Med Ultrason. – 2012. – T. 14, № 3. – P. 187–191.

110. Impact of autoimmune thyroiditis on primary hyperparathyroidism [Text] / S. Chatzidakis [et al.] // Journal of Medical Science. – 2023. – Vol. 92, № 1. – Article e737. – DOI: 10.20883/medical.e737.

111. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population / M. W. Yeh [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – V. 98, № 3. – P. 1122–1129. – DOI: 10.1210/jc.2012-4022.

112. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in the United States. / M. W. Yeh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013.- Vol. 98, № 3. – P. 1122–1129. – DOI: 10.1210/jc.2012-3111.
113. Incidentally detected follicular thyroid carcinoma mimicking parathyroid adenoma on Tc-99m MIBI scan: A case report [Text] / Y.H. Han [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – T. 103, № 18. – P. e38107. – DOI: 10.1097/MD.00000000000038107.
114. Is there a link between Hashimoto’s thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients [Text] / V.D. Ignjatovic [et al.] // *Hell J Nucl Med.* – 2013. – T. 16, № 2. – P. 86–90.
115. Jacob J. The eye as a window to rare endocrine disorders [Text] / J. Jacob, R. Chopra, A. Chander // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – T. 16, № 3. – P. 331–338. – DOI: 10.4103/2230-8210.95659.
116. Kochman M. Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines [Text] / M. Kochman // *Reumatologia*. – 2023. – T. 61, № 4. – P. 256–263. – DOI: 10.5114/reum/170705.
117. Leslie S.W. Normocalcemic Hyperparathyroidism [Electronic resource] / S.W. Leslie, S.N. Levine // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555967/>
118. Libriansyah M. Cost of Illness Study in Thyroid Patients: A Systematic Review [Text] / M. Libriansyah, M. Mufarrihah, N. Yunita // *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. – 2023. – T. 10, № 1. – P. 92–102. – DOI: 10.20473/jfiki.v10i12023.92-102.
119. Location of parathyroid adenomas: 7-year experience [Text] / H.Z. Marzouki [et al.] // *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2010. – T. 39, № 5. – P. 551–554.

120. Medical management of primary hyperparathyroidism [Text] / F. Bandeira [et al.] // Arch Endocrinol Metab. – 2022. – T. 66, № 5. – P. 689–693. – DOI: 10.20945/2359-3997000000558.
121. Melton L.J. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America [Text] / L.J. Melton // J Bone Miner Res. – 2002. – T. 17, Suppl. 2. – P. N12–N17.
122. Minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism [Text] / A. Koyuncu [et al.] // Journal of Bionic Memory. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 11–14. – DOI: 10.53545/jbm.2023.23.
123. Misiorowski W. Prevalence of primary hyperparathyroidism among patients with low bone mass [Text] / W. Misiorowski, W. Zgliczynski // Adv Med Sci. – 2012. – T. 57, № 2. – P. 308–313. – DOI: <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0062-2>.
124. MIVAP is the optimal parathyroidectomy technique [Text] / P.N. Romashchenko [et al.] // Perm Medical Journal. – 2022. – T. 39, № 5. – P. 112–124. – DOI: 10.17816/pmj395112-124.
125. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study [Text] / M.D. Walker [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – T. 94, № 6. – P. 1951–1958. – DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2574>.
126. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: a case-control study [Text] / Y. Guo [et al.] // BMC Endocr Disord. – 2020. – T. 20, № 1. – P. 5. – DOI: 10.1186/s12902-019-0487-8.
127. Newey P.J. Hereditary Primary Hyperparathyroidism [Text] / P.J. Newey. // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2021. – Vol. 50, № 4. – P. 663–681. – DOI: 10.1016/j.ecl.2021.08.003.
128. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History [Text] / M. Schini [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – T. 105, № 4. – P. e1171–e1186. – DOI: 10.1210/clinem/dgaa084.

129. Ogburn P.L. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid: report of four cases [Text] / P.L. Ogburn, B.M. Black // Proc Staff Meet Mayo Clin. – 1956. – T. 31, № 10. – P. 295–298.
130. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros [Text] / R. Owen // Transactions of the Zoological Society of London.– 1862. – T. 4. – P. 31–58.
131. Papillary thyroid carcinoma prevalence and its predictors in patients with primary hyperparathyroidism [Text] / E.T. Durmuş [et al.] // J Health Sci Med (JHSM). – 2022. – T. 5, № 5. – P. 1499–1504. – DOI: 10.32322/jhsm.1152567.
132. Parathyroid 4D CT in primary hyperparathyroidism: exploration of size measurements for identifying multigland disease and guiding biochemically successful parathyroidectomy [Text] / P.M. Bunch [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2022. – T. 218, № 5. – P. 888–897.
133. Parathyroid carcinoma in patients that have undergone surgery for primary hyperparathyroidism [Text] / P. Libansky [et al.] // In Vivo. – 2017. – T. 31, № 5. – P. 925. – DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11148>.
134. Parathyroid hormone-dependent hypercalcemia [Text] / J. Toke [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2009. – T. 121, № 7–8. – P. 236–245. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-009-1149-z>.
135. Post-surgical persistent hyperparathyroidism successfully treated with parathyroid radiofrequency ablation: A case report [Text] / D.M. Francesco [et al.] // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets. – 2025. – P. 80-84 – DOI: 10.2174/0118715303308277240419062634.
136. Predicting coexisting thyroid cancer with primary hyperparathyroidism in an endemic region of multinodular goiter: evaluating the effectiveness of preoperative inflammatory markers [Text] / H. Balbaloglu [et al.] // Ann Surg Treat Res. – 2023. – T. 105, № 5. – P. 290–296. – DOI: <https://doi.org/10.4174/ast.2023.105.5.290>
137. Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism [Text] / B. Filser [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2021. – T. 406, № 5. – P. 1607–1614. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02179-9>.

138. Primary Hyperparathyroidism [Electronic resource] / B. Pokhrel [et al.] // In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895/>.
139. Primary hyperparathyroidism in children and young adults: A single institution experience [Text] / I. Paunovic [et al.] // Acta Chir Belg. – 2013. – T. 113, № 1. – P. 35–39. – DOI: <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680882>.
140. Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease [Text] / S.K. Yadav [et al.] // Arch Endocrinol Metab. – 2020. – T. 64, № 2. – P. 105–110. – DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000211>
141. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia revisited: A multicenter observational study [Text] / Y. Al Saleh [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – T. 22. – P. 155. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01059-7>.
142. Primary Hyperparathyroidism in Young and Adolescents: Alike or Unlike Adult Hyperparathyroidism? – A Series from South India [Text] / D. Sadacharan [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2024. – T. 28, № 1. – P. 22–28. – DOI: 10.4103/ijem.ijem_150_23.
143. Primary hyperparathyroidism in young patients is associated with metabolic disorders: a prospective comparative study [Text] / E.E. Bibik [et al.] // BMC Endocr Disord. – 2023. – T. 23, № 1. – P. 57. – DOI: 10.1186/s12902-023-01302-9.
144. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago [Text] / E. Lundgren [et al.] // World J Surg. – 2002. – T. 26, № 8. – P. 931–936. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6621-0>.
145. Primary hyperparathyroidism: An underdiagnosed disease in Denmark? [Text] / M. Blichert-Toft [et al.] // Ugeskr Laeger. – 1993. – T. 155, № 11. – P. 765–769.

146. Primary hyperparathyroidism: predictors of sporadic multi-gland disease [Text] / Y. Lu [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2024. – Vol. 13, № 5. – Article e230492. – DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-23-0492>.
147. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus [Text] / A.A. Khan [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2017. – T. 28, № 1. – P. 1–19. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.
148. Progressive rise in the prevalence of asymptomatic primary hyperparathyroidism in India: Data from PHPT registry [Text] / A.K. Arya [et al.] // *J Bone Miner Metab*. – 2021. – T. 39, № 2. – P. 253–259. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01142-w>.
149. Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: long-term single-center experience [Text] / T.I. Ionova [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2023. – Vol. 23. – Article 87. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01344-z>.
150. Recurrent urolithiasis revealing primary hyperparathyroidism in a nephrology department [Text] / H. Meriam [et al.] // *Case Reports in Nephrology*. – 2024. – Vol. 2024. – Article ID 1265364. – DOI: 10.1155/2024/1265364.
151. Ryan S. Co-existent thyroid disease in patients treated for primary hyperparathyroidism: implications for clinical management [Text] / S. Ryan, D. Courtney, C. Timon // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2015. – T. 272, № 3. – P. 419–423. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3000-z>.
152. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010) [Text] / M.L. Griebeler [et al.] // *Bone*. – 2015. – T. 73. – P. 1–7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.003>.
153. Serum calcium and risk of nonmedullary thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism [Text] / Y. Xue [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2016. – T. 22. – P. 4482–4489. – DOI: 10.12659/msm.898138.
154. Silva B.C. Primary hyperparathyroidism [Text] / B.C. Silva, N.E. Cusano, J.P.Bilezikian // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology &*

Metabolism. – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 593–607. – DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.013.

155. Silverberg, S.J. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg // J. Bone Miner. Res. – 2007. – V. 22, № S2. – P. V100–V104. – DOI: 10.1359/JBMR.07S202..

156. Stack B.C. Hypercalcemia from primary hyperparathyroidism [Text] / B.C. Stack Jr. // Gland Surg. – 2024. – T. 13, № 2. – P. 274–276. – DOI: 10.21037/gS-23-48.

157. Stańska W. Travelers with thyroid disorders [Text] / W. Stańska, K. Korzeniewski // Int Marit Health. – 2021. – T. 72, № 4. – P. 293–303. – DOI: 10.5603/IMH.2021.0053.

158. Steinl G.K. Preoperative imaging predicts change in bone mineral density after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism [Text] / G.K. Steinl, R. Yeh, M.D. Walker // Bone. – 2021. – T. 145. – P. 115871. – DOI: 10.1016/j.bone.2021.115871.

159. Surgical Approach to Primary Hyperparathyroidism in Patients with Concomitant Thyroid Diseases: A Retrospective Single Center Study [Text] / E. Castellano [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 2182539. – P. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2182539>.

160. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism / N. Perrier [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – V. 37, № 11. – P. 2373–2390. – DOI: 10.1002/jbmr.4689.

161. Symptomatic primary hyperparathyroidism as a risk factor for differentiated thyroid cancer [Text] / G. Vargas-Ortega [et al.] // Journal of Thyroid Research. – 2018. – № 9461079. – P. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9461079>.

162. Symptomatic primary hyperparathyroidism in a young woman presenting with multiple skeletal destructions: a case report and review of literature [Text] / S. Lu [et al.] // BMC Endocr Disord. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Article 5. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00669-3>.

163. Symptomatic versus asymptomatic primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis [Text] / P. Kulkarni [et al.] // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. – 2023. – T. 32. – P. 100317. – DOI: 10.1016/j.jcte.2023.100317.
164. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism [Text] / S.M. Wilhelm [et al.] // *JAMA Surg.* – 2016. – T. 151, № 10. – P. 959. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>.
165. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: Data from 2000 to 2010 in a single clinical center [Text] / L. Zhao [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – T. 98, № 2. – P. 721–728. – DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2914>.
166. The characteristics of clinical changes in primary hyperparathyroidism in Chinese patients [Text] / X.A. Yao [et al.] // *J Bone Miner Metab.* – 2019. – T. 37, № 2. – P. 336–341. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0922-3>.
167. The effects of season (spring versus autumn) on diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism [Text] / M. Basińska-Lewandowska, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Article 1013362. – DOI: 10.3389/fendo.2022.1013362.
168. The role of PET/CT with 11C-methionine in contemporary nuclear medicine [Text] / M. Kolodziej [et al.] // *Wiadomości Lekarskie*. – 2020. – Vol. 73, № 9, part 2. – P. 2076–2079. – DOI: 10.36740/WLek202009234.
169. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update [Text] / N.G. Mokrysheva [et al.] // *Front Endocrinol.* – 2023. – T. 14. – P. 1203437. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>.
170. US of the Neck beyond the Thyroid Gland: Parathyroid Glands / R. Khot [et al.] // *Radiographics*. – 2025. – V. 45, № 6. – P. e240182. – DOI: 10.1148/rg.240182.

171. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease [Text] / M.P. Vanderpump // British Medical Bulletin. – 2011. – T. 99, № 1. – P. 39–51. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>.
172. Vikram H. Radiofrequency ablation of parathyroid gland as a treatment modality for primary hyperparathyroidism – a novel bedside procedure in critically ill patients [Text] / H. Vikram, S. Shivashankariah // The Journal of Clinical and Scientific Research. – 2023. – T. 12, Suppl. 2. – P. S101–S104. – DOI: 10.4103/jcsr.jcsr_108_22.
173. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background [Text] / C. Battista [et al.] // Endocrine. – 2017. – T. 55, № 1. – P. 266–272. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0974-x>.
174. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenoma [Text] / K. Yao [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – T. 89, № 7. – P. 3208–3213. – DOI: 10.1210/jc.2003-031184.
175. Xin Y. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for primary and secondary hyperparathyroidism: a retrospective study [Text] / Y. Xin, M. Qiu, M. Gao // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – Article 18543. – DOI: 10.1038/s41598-023-44204-5.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Турсунова С.Б. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Н.Ф. Ниязова, С.Б. Турсунова // Вестник Авиценны. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 294–307. – DOI: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-2-294-307>

[2-А]. Турсунова С.Б. Арзёбии сифати ҳаёти беморони ҷавони дорои гиперпаратиреози аввалия пас аз амалиёти ҷарроҳӣ [Текст] / С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, Туракулов Ф.А // Авҷи Зухал. – 2024. – Т.1, №1. – С. 164-168

[3-А]. Турсунова С.Б. Сравнительный анализ минеральной плотности костной ткани у пациентов первичным гиперпаратиреозом: с поражением щитовидной железы и без нее. [Текст] / С.Б. Турсунова // Симурғ. – 2024. Т.2, №22. – С. 143-139

[4-А]. Турсунова С.Б. Оценка уровней витамина Д у молодых пациентов с первичным гиперпаратиреозом в сочетании с патологией щитовидной железы [Текст] / Н.Ф. Ниязова, С.Б. Турсунова // Здравоохранения Таджикистана – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 294–307.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

[5-А]. Турсунова С.Б. Взаимосвязь холелитиаза с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов международным участием. – Душанбе. - 2022.-Т.1. - С. 156

[6-А]. Турсунова С.Б. Коллоидные узловые образования щитовидной железы в сочетании с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов международным участием. – Душанбе. - 2022.-Т.1. - С. 156-157

[7-А]. Турсунова С.Б. Уровень обеспеченности витамина Д у лиц проживающих в Согдинской области [Текст] / С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова // Материалы юбилейной(70-ой) научно-практической конференции с международным участием. – Душанбе. - 2022. – С. 186 - 187.

[8-А]. Турсунова С.Б. Взаимосвязь нефролитиаза- с первичным гиперпаратиреозом [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, Ё Кодирова // Материалы XVIII научно-практической 155 конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Душанбе. - 2023. – С. 65-66.

[9-А]. Турсунова С.Б. Аденомы паращитовидных желез у лиц молодого возраста [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, М.А. Пирматова // Материалы XVIII научно-практической 155 конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Душанбе. - 2023. – С. 137.

[10-А]. Турсунова С.Б. Диагностические преимущества молекулярной визуализации паращитовидных желез при гиперпаратиреозе [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, М.А. Пирматова // Материалы XVIII научно-практической 155 конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Душанбе. - 2023. – С. 136-137.

[11-А]. Турсунова С.Б. Скрининг первичного гиперпаратиреоза у больных с мочекаменной болезнью [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, М.А. Пирматова // Материалы XVIII научно-практической 155 конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Душанбе. - 2023. – С. 21-22.

[12-А]. Турсунова С.Б. Частота встречаемости патологии щитовидной железы в коморбидности с первичным гиперпаратиреозом среди лиц молодого возраста [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, М.А. Пирматова // Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сопутствующая патология . – Курск. - 2023. – С. 76-79.

[13-А]. Турсунова С.Б. Первичный гиперпаратиреоз у молодых: оценка клинических проявлений [Текст]/ Н.Ф. Ниязова, С.Б. Турсунова // Материалы (71-ой) научно практической конференции с международным участием. – Душанбе. - 2023. – Т. 1. – С. 605-606.

[14-А]. Турсунова С.Б. Роль ультразвуковой диагностики в выявлении первичного гиперпаратиреоза [Текст]/ Н.Ф. Ниязова, С.Б. Турсунова, М.А.

Пирматова // Материалы (71-ой) научно практической конференции с международным участием. – Душанбе. - 2023. – Т. 1. – С. 606-607.

[15-А]. Турсунова С.Б. Качества жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического вмешательства [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, Ё.Н. Кодирова // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов международным участием. – Душанбе. – 2024.. - С. 295

[16-А]. Турсунова С.Б. Первичный гиперпаратиреоз и его влияние на психоэмоциональное состояние и сон молодых пациентов [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, Ё.Н. Кодирова // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов международным участием. – Душанбе. – 2024. - С. 295 – 296

[17-А]. Турсунова С.Б. Частота встречаемости гиперпаратиреозав сочетании с патологией щитовидной железы [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова, М.А. Пирматова // Материалы XX научно- практической конференции молодых ученых и студентов международным участием, посвященная годам развития цифровой экономики и инноваций 2025-2030. – Душанбе. – 2025. - С. 451

[18-А]. Турсунова С.Б. Клинический спектр проявлений гиперпаратиреоза у молодых пациентов с и без патологии щитовидной железы [Текст]/ С.Б. Турсунова, Н.Ф. Ниязова. // Материалы XX научно- практической конференции молодых ученых и студентов международным участием, посвященная годам развития цифровой экономики и инноваций 2025-2030. – Душанбе. – 2025. - С. 451-452

[19-А]. Турсунова С.Б. Диагностическая роль ионизированного кальция при первичном гиперпаратиреозе у молодых пациентов [Текст]/ Н.Ф. Ниязова, С.Б. Турсунова, М.А. Пирматова // Материалы (73-ой) научно практической конференции с международным участием, «Годам развития цифровой экономики и инноваций 2025-2030гг» – Душанбе. - 2025. – Т. 1. – С. 351

Патент

1.Турсунова С.Б., Способ выявления и диагностики первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с патологией щитовидной железы / С.Б. Турсунова., Н.Ф. Ниязова// Малый патент №ТJ 1571 от 13.09.2024 по 13.09.2034

Рационализаторское предложение:

1.Турсунова С.Б., Способ ранней диагностики первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с узловым зобом / С.Б. Турсунова., Н.Ф. Ниязова// Рационализаторское предложение №3618/R1106 от 10.02.2025.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Способ выявления первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов с патологии щитовидной железы

