ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

Методичні вказівки
для самостійної роботи
здобувачів вищої освіти,
слухачів курсів післядипломної освіти
та лікарів-ендокринологів

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківській національний медичний університет

ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

Методичні вказівки
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти,
слухачів курсів післядипломної освіти
та лікарів-ендокринологів

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 4 від 20.04.2023.

Харків
ХНМУ
2023

Первинний гіперпаратиреоз : метод. вказ. для самост. роботи здобувачів вищої освіти, слухачів курсів післядипломної освіти та лікарів-ендокринологів / упоряд. О.А. Гончарова. Харків : ХНМУ, 2023. 28 с.

Упорядник О.А. Гончарова

ЗМІСТ

Перелік скорочень 4
Питання первинного контролю знань 5
Вступ 5
Гомеостаз кальцію в організмі 6
Епідеміологія первинного гіперпаратиреозу 7
Класифікація 10
Клініка 11
Діагностика 14
Лікування 16
Прогноз та профілактика 21
Висновки 22
Тестові питання 22
Вірні відповіді 23
Література 24

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ – Артеріальна гіпертензія
АТ – Артеріальний тиск
БФ – Бісфосфонати
Віт. D – Вітамін D
ГК – Гіперкальціємія
ГМЛШ – Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка
ГПТ – Гіперпаратиреоз
ІМ – Інфаркт міокарда
КТ – Комп'ютерна томографія
МЕН-1 – Множинна ендокринна неоплазія 1 типу
МЕН-2А – Множинна ендокринна неоплазія 2А типу
МЕН-4 – Множинна ендокринна неоплазія 4 типу
МРТ – Магнітно-резонансна томографія
МЩК – Мінеральна щільність клітин
ПГПТ – Первинний гіперпаратиреоз
ПТГ – Паратиреоїдний гормон
ПЩЗ – Паращитоподібна залоза
РААС – Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ССЗ – Серцево-судинні захворювання
ТАПБ – Тонкоголкова аспіраційна біопсія
УЗД – Ультразвукове дослідження
ШКФ – Швидкість клубочкової фільтрації
Са – Кальцій
CaSR – Кальцій-чутливі рецептори
FHH – Сімейна гіпокальціємічна гіперкальціємія
HPT-JT – Гіперпаратиреоз із пухлиною щелепи

ПИТАННЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Які гормони виділяють паращитоподібні залози?
2. Яка кількість паращитоподібних залоз притаманна людині?
3. В яких процесах в організмі людини бере участь кальцій?
4. Чи є статева різниця у частоті виникнення первинного гіперпаратиреозу?
5. Які існують інструментальні методи візуалізації паращитоподібних залоз?
6. Як розподіляється гіперпаратиреоз за етіопатогенетичним принципом?
7. Які органи або системи є класичними мішенями первинного гіперпаратиреозу?
8. З приводу обстеження яких захворювань найчастіше виявляється гіперпаратиреоз?
9. Які виділяють підходи до лікування первинного гіперпаратиреозу?
10. Яким є прогноз, якщо захворювання діагностовано вчасно?

ВСТУП

У зв'язку з прогресом теоретичної і практичної медицини уявлення щодо захворювань паращитоподібних залоз (ПЩЗ) суттєво поповнились. Після включення дослідження кальцію (Са) в крові в алгоритм рутинного біохімічного дослідження (США, 1974), впровадження в клінічну практику визначення паратиреоїдного гормону (ПТГ), остеоденситометрії значно збільшились масштаби розповсюдженості патології. Крім того, було встановлено різні варіанти її перебігу, вплив на функціонування різних органів і систем, розроблено підходи до моніторингу хворих.

Порушення кальцієвого гомеостазу в організмі у бік гіпер- або гіпокальціємії значно порушує функціонування організму і може призводити до тяжких наслідків.

Первинний гіперпаратиреоз являє собою спровоковану зниженням кальцію в крові автономну гіперпродукцію паратиреоїдного гормону – паратгормону гіперплазованими або аденоматозно зміненими паращитоподібними залозами. Сьогодні ця патологія посідає третє місце за поширеністю серед ендокринопатій після захворювань щитоподібної залози та цукрового діабету. При цьому, завдяки широкому застосуванню в клінічній практиці дослідження кальцію крові, захворювання стало діагностуватися значно частіше.

Структура клінічних варіантів первинного гіперпаратиреозу відбиває як особливості перебігу захворювання в умовах певної місцевості проживання, так і дієвості системи організації охорони здоров'я.

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦІЮ В ОРГАНІЗМІ

Гіперпаратиреоз (ГПТ) – це ендокринне захворювання, яке характеризується надмірним синтезом і секрецією паратиреоїдного гормону – паратгормону (ПТГ) в одній або декількох ПЩЗ.

ПТГ є найсильнішим із трьох основних гормонів, які беруть участь у регуляції рівня позаклітинного кальцію. Інші два – це кальцитонін (гормон ЩЗ) і активна форма вітаміну D, який називається також гормоном D.

Кальцій (Са) – один із найважливіших елементів у життєдіяльності людини. Його концентрація в організмі знаходиться у вузькому діапазоні та забезпечує функціонування цілого ряду процесів – скорочення скелетних м'язів, діяльність кардіоміоцитів, системи гладких м'язів, передачу нервового імпульсу, регуляцію обміну речовин, ендо- та екзогенну секрецію, поділ клітин, регуляцію гліколізу та глюконеогенезу, мінералізацію кісткової тканини та ін. Усі зазначені процеси відбуваються за участю специфічних Са-чутливих рецепторів (CaSR), рецепторів до ПТГ, вітаміну D і забезпечуються скоординованою роботою ПЩЗ, кишечника, нирок і кісткової тканини.

Нормальний рівень Са в сироватці крові підтримується завдяки трьом механізмам:

- **абсорбції** – усмоктування Са в кишечнику;
- **резорбції** кістки, внаслідок якої відбувається мобілізація Са та фосфатів із мінералізованого матриксу;
- **реабсорбції** Са в ниркових канальцях.

Гомеостаз Са – складний багатокомпонентний процес, основними ланками якого є кальцієві рецептори на клітинних мембранах, котрі розпізнають мінімальні коливання рівня Са та запускають клітинні механізми його контролю:

Важливу роль у підтримці кальцієвого гомеостазу відіграють гормональні медіатори (*табл. 1*).

Таблиця 1

Роль гормональних медіаторів у підтримці кальцієвого гомеостазу

Гормон	Місце вироблення	Механізм впливу на рівень кальцію
Кальцитонін	Секретується парафолікулярними С-клітинами ЩЗ при підвищенні позаклітинного Са	Чинить гіпокальціємічну дію через інгібування активності остеокластів і підвищення екскреції Са із сечею
ПТГ	Секреторні клітини ПЩЗ	Скоординованими впливами на кістки, нирки та кишечник сприяє збільшенню транспорту Са у позаклітинну рідину та підвищенню рівня Са у крові. Ниркові ефекти: – підвищення реабсорбції Ca^{++} у дистальних канальцях; – підвищення фосфату (інгібує Na-залежний транспорт фосфору);

Гормон	Місце вироблення	Механізм впливу на рівень кальцію
		– підвищує екскрецію бікарбонату через пригнічення його резорбції у проксимальних канальцях, що веде до вилуговування сечі; – підвищує кліренс вільної води і, як наслідок, об'єм води; – підвищує активність віт. D-1α-гідроксилази, яка синтезує віт. D, котрий каталізує усмоктування Ca^{++} у кишечнику. Надлишок ПТГ веде до гіперкальціємії, гіпофосфатемії, гіперхолестеринемічного ацидозу, поліурії, полідипсії, підвищення екскреції нефрогенної фракції цАМФ. ПТГ не чинить прямої дії на шлунково-кишкову абсорбцію Ca^{++}. Ці ефекти опосередкуються через регуляцію синтезу активного віт. D у нирках
Вітамін D	Біосинтез віт. D – багатоетапний процес. У крові можуть одночасно знаходитись близько 30 метаболітів, дериватів або попередників активної форми віт. D	Через специфічні рецептори ядра ентероциту віт. D стимулює синтез транспортного білка, який здійснює перенос Са і фосфору через клітинні мембрани в кров. Зворотний негативний зв'язок між віт. D_2, віт. D_3 та активності 1α-гідроксилази не допускають надлишку активності віт. D_3. Віт. D має гальмуючу дозозалежну зворотну дію на синтез ПТГ ПЩЗ

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Тривалий час ПГПТ розглядався як рідкісне та тяжке захворювання, для якого притаманні низькоенергетичні переломи кісток, нефролітіаз, метаболічні порушення в різних органах і системах, підвищений ризик смерті від серцево-судинних захворювань. Однак після ряду популяційних досліджень із визначенням кальцемії уявлення відносно епідеміології і клінічної презентації захворювання значно змінилися.

Частота ПГПТ корелює з віком із найбільш високим рівнем після 55 років, є у 3–4 рази вищою у жінок, а також значно варіює в різних популяціях від 2–4 до 80–90 на 100 000 осіб.

У США в «доскринінгову еру» (1965–1973) захворюваність на ПГПТ складала 15 випадків на 100 тис. осіб за рік. Після включення у липні 1974 р. аналізу рівня Са в крові до переліку рутинних біохімічних досліджень захворюваність збільшилась більш ніж у 7 разів – до 112 на 100 тис. осіб на рік. Така кількість нових випадків ПГПТ була обумовлена виявленням малосимптомних і безсимптомних форм, які складають у США до 80 % усіх випадків захворювання. На сьогодні, за даними американських авторів, частота ПГПТ збільшується із віком: від 12–24 на 100 тис. у віці до 50 років до 95–196 на 100 тис. у віковій групі 70–79 років (2016–2018).

У країнах Європи було проведено декілька масштабних досліджень, які стосувались епідеміології ПГПТ.

У Шотландії з 1997 по 2006 р. проведено проспективне дослідження рівня кальцемії у всіх мешканців віком понад 20 років. У пацієнтів із гіперкальціємією (> 2,55 ммоль/л) визначали рівень ПТГ і показник екскреції Са із сечею. Для остаточного діагностування ПГПТ проводили гістологічне дослідження аденоми або гіперплазованої ПЩЗ, а також сцинтиграфію з технецієм 99. У результаті розповсюдженість діагностованого ПГПТ збільшилась з 1,82 на 1000 осіб у 1997 р. до 6,72 на 1000 осіб у 2006 р. Було також встановлено, що кількість хворих збільшується із віком, а пік захворюваності припадає на 60–70 років. Співвідношення між жінками та чоловіками з ПГПТ складало 2 : 1 у віці 40–49 років і підвищувалось до 4 : 1 в осіб віком понад 80 років.

В Австрії у 8-річному дослідженні (1983–1990) при обстеженні 45 217 шпиталізованих пацієнтів стійка гіперкальціємія (ГК) встановлена у 124 (0,3 %) осіб, серед них діагноз ПГПТ підтверджено у 40 хворих (32 %), а захворюваність склала 89,6 на 100 тис. пацієнтів за рік. Більша захворюваність мала місце в жінок (124,2 проти 31,5 на 100 тис. осіб). У 48 % пацієнтів були наявні класичні симптоми ПГПТ, 35 % демонстрували мінімальну симптоматику, а в 17 % мала місце безсимптомна форма ПГПТ.

За даними популяційного дослідження в Данії (1993), розповсюдженість ПГПТ склала у дорослих 0,4–1 %, у жінок віком понад 60 років – 3 %. Показник захворюваності складав десь 25–30 нових випадків на 100 тис. дорослих на рік за даними скринінгу на гіперкальціємію, а в жінок віком понад 60 років – 200 випадків на 100 тис. населення. Патанатомічними дослідженнями встановлено наявність захворювання ПЩЗ у 10 % випадків, з них аденоми – в 1/3 випадків, а гіперплазія залози – у 2/3 випадків.

У 2022 р. нами було оцінено частоту ГК у хворих, що перебували в ендокринологічній клініці з приводу різної ендокринної патології, та визначено статевий, віковий склад, а також характер ендокринної патології у підгрупі пацієнтів з ГК. Групу дослідження склали 107 хворих, у яких в лабораторії клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» досліджено рівні Са та іонізованого Са в сироватці крові впродовж останніх двох місяців 2021 року.

У складі дослідженої групи було 25 чоловіків та 82 жінки віком від 18 до 69 років (46,4 ± 1,82 та 46,7 ± 1,14, відповідно, P > 0,05). ГК виявлено у 29,91 % хворих загальної групи, 32 % серед чоловіків та 29,27 % серед жінок (*табл. 2*). Ці показники не мали вірогідної різниці, але вказували, що десь у 30 % хворих із ендокринною патологією є ризик розвитку ГК.

Структура ендокринної патології включала тиреопатологію (аутоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом та післяопераційний гіпотиреоз) у 46 осіб (4 чоловіків та 42 жінки), цукровий діабет у 23 осіб (14 чоловіків та 9 жінок) і коморбідну ендокринну патологію (тиреопатологію, цукровий

діабет та гіпоталамо-гіпофізарну дисфункцію у різних варіаціях) у 38 осіб. Частота ГК коливалась від 17,39 % на тлі тиреопатології до 34,78 % за умов цукрового діабету та до 44,73 % за наявності ендокринної коморбідності (*табл. 3*). Причому наявність коморбідної ендокринної патології значно збільшила частку ГК (вірогідно порівняно з хворими на тиреопатологію).

Таблиця 2

Рівні кальцію в загальній групі хворих на ендокринну патологію та частота гіперкальціємії

Групи хворих	Кількість хворих, n	Вік, роки	Ca, ммоль/л	Ca^{2+}, ммоль/л	Частота ГК	
		M ± m	M ± m	M ± m	n	%
Усі	107	46,60 ± 0,97	2,40 ± 0,02	1,06 ± 0,01	32	29,91
Чоловіки	25	46,4 ± 1,82	2,41 ± 0,03	1,06 ± 0,01	8	32,00
Жінки	82	46,66 ± 1,14	2,40 ± 0,02	1,06 ± 0,01	24	29,27

Таблиця 3

Частота гіперкальціємії та рівні кальцію у хворих на різну ендокринну патологію

Патологія	Кількість хворих, n	Вік, роки	Ca, ммоль/л	Ca^{2+}, ммоль/л	Частота ГК	
		M ± m	M ± m	M ± m	n	%
Тиреопатологія	46	46,60 ± 1,46	2,36 ± 0,03	1,05 ± 0,01	8	17,39*
Цукровий діабет	23	50,83 ± 1,64	2,44 ± 0,03	1,07 ± 0,02	8	34,78
Коморбідна ендокринна патологія	38	44,05 ± 1,74	2,44 ± 0,03	1,07 ± 0,01	16	44,73*

Примітка: * вірогідність різниці $p < 0,01$

Отримані результати свідчать, що серед хворих на різну ендокринну патологію ГК спостерігається приблизно в 30 % випадків. Співвідношення між чоловіками та жінками з ендокринопатіями у підгрупі з ГК (20,0 % проти 80,0 %) є аналогічним до такого в загальній групі (22,1 % проти 77,9 %). Наявність у хворих ендокринної коморбідності підвищує ризик гіперкальціємії (44,73 %) порівняно з наявністю цукрового діабету (34,78 %) і тиреопатології (17,39 %).

Слід зазначити, що розповсюдженість ПГПТ у країнах Африки та Азії є значно меншою, ніж в інших популяціях. У країнах Південної Африки виявляється 1 випадок на 1000 мешканців. В Індії та Японії частота ПГПТ залишається недооціненою у більшості випадків. Проте існують дані, що маніфестація захворювання відбувається у більш молодшому віці.

У Китаї в результаті ретроспективного багатоцентрового дослідження продемонстровані значні зміни у клінічній презентації хворих на ПГПТ впродовж 2010–2021 рр. За цей період значно зросла кількість пацієнтів. Частка хворих з асимптомним ПГПТ збільшилась від 36,18 % у 2010–2016 рр. до 54,37 % у 2017–2021 рр. Такі результати автори пов'язують більшою мірою з популяризацією проведення УЗД органів шиї і скринінгового визначення рівня Са.

КЛАСИФІКАЦІЯ

За етіопатогенетичним принципом виділяють ГПТ:

- первинний;
- вторинний;
- третинний.

За ступенем вираженості клінічних проявів виділяють такі форми:

- маніфестна;
- малосимптомна (м'яка);
- безсимптомна.

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) – це неспровокована зниженням Са в крові гіперпродукція ПТГ, яка призводить до порушення гомеостазу Са.

Частота ПГПТ останні 10-річчя зростає у зв'язку з покращанням діагностики. У результаті він посідає третє місце за поширеністю серед ендокринопатій після тиреопатології і цукрового діабету. Приблизно у 85 % випадків ПГПТ ініціює поодинока аденома ПЩЗ, у 15 % він виникає при множинних аденомах ПЩЗ або при їх множинній гіперплазії.

Якщо ГПТ спричинений аденомою, то нормально функціонуючий зворотний зв'язок між рівнем Са крові та секрецією ПТГ є порушеним. Спостерігається дефект кальцій-чутливих рецепторів, які знаходяться на поверхні головних клітин ПЩЗ. Це порушує механізм інгібування секреції ПТГ у відповідь на гіперкальціємію.

Ступінь зниження порогу чутливості цих рецепторів до Са може спричиняти низку патологічних змін в організмі:

– пришвидшування процесів кісткової резорбції і кісткоутворення за рахунок активації остеобластів і опосередкованої цитокінами індукції остеокластів;

– зниження ниркового порогу реабсорбції фосфатів із розвитком гіпофосфатемії та гіперфосфатурії;

– підвищення рівня ПТГ і гіпофосфатемія стимулюють синтез кальцитріолу у ниркових канальцях, котрий збільшує всмоктування Са у кишечнику.

Механізм розвитку ГПТ при гіперплазії ПЩЗ характеризується тим, що підвищення кількості ПТГ-продукуючих клітин веде до нерегульованої продукції ПТГ.

З боку кісткової системи при ПГПТ спостерігається:

– субперіостальна резорбція дистальних фаланг;

– осередки резорбції у кістках черепа;

– звуження дистального відділу ключиць;

– бурі пухлини довгих кісток.

КЛІНІКА

Гіперкальціємія за ГПТ проявляється м'язовою слабкістю, стомлюваністю, нудотою та блюванням, нейропсихічними порушеннями.

Слід зазначити, що після впровадження в широку клінічну практику дослідження Са крові в більшості випадків захворювання стало діагностуватися на стадії гіперкальціємії. Фактично в розвинутих країнах перевищує частка субклінічного (асимптомного) ПГПТ – так званої «м'якої» форми захворювання.

При маніфестному перебігу ПГПТ виділяють кісткову, вісцеральну, мішану форми та гіперкальціємічний криз

Презентація ПГПТ

Класичними органами-мішенями ПГПТ є кісткова система та нирки.

Зміни ***з боку кісткової системи***, притаманні ПГПТ, включають:

– субперіостальну резорбцію дистальних фаланг;

– осередки резорбції у кістках черепа;

– звуження дистального відділу ключиць;

– бурі пухлини довгих кісток.

За допомогою денситометрії виявляється зниження мінеральної щільності кісток (МЩК), особливо часто в зонах кортикальної кістки, такої як дистальна третина радіальної кістки (радіуса). У хворих спостерігається підвищений ризик кісткових переломів, у тому числі кісток хребта. Вимірювати МЩК у хворих із ПГПТ рекомендують в зоні 1/3 радіуса.

За даними епідеміологічних досліджень у хворих на ПГПТ є ризик переломів усіх кісток. Радіоізотопними дослідженнями встановлено ушкодження при ПГПТ і кортикальної, і трабекулярної зони кісток. При цьому після хірургічного лікування спостерігається покращання мікроархітектоніки кортикальної щільності і збільшення стійкості щодо переломів кісток.

Розвиток ниркової патології у хворих із «м'якою» формою ПГПТ є найбільш значущим проявом захворювання, яке пов'язане зі збільшенням ризику нефролітіазу (у 5 разів) і зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до ступеня хронічної ниркової недостатності (у 13 разів).

При ПГПТ знижується чутливість ниркових канальців до антидіуретичного гормону, що веде до:

– гіперурикемії внаслідок зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ);

– зниження канальцевої секреції;

– зниження секреції уратів;

– порушення виведення сечової кислоти.

Постійно підвищена екскреція Са із сечею є чинником ризику утворення каменів у нирках.

Одним із найбільш тяжких ускладнень ПГПТ є ниркова недостатність, яка пов'язана з розвитком артеріальної гіпертензії і з підвищенням ризику смерті. Токсична дія гіперкальціємії і гіперкальціурії на процеси канальцевої реабсорбції веде до зниження концентраційної функції нирок. Причому, за даними літератури, зниження ШКФ до ХНН III стадії діагностується у 17 % пацієнтів із ПГПТ, і при цьому майже половина з них мають «м'яку» форму захворювання. За даними гістологічного дослідження біопсії нирок пацієнтів із гіперкальціємічною нефропатією, на тлі тяжкого перебігу ПГПТ виявляються ознаки хронічних запальних змін інтерстицію, фокальної атрофії і некрозу канальців, фокальний склероз клубочків.

Аналіз довготривалого ефекту показав, що після радикального хірургічного лікування майже завжди відновлюється концентраційна функція нирок. Осмолярність сечі значно підвищується вже за тиждень після операції, а через 3–5 років зберігається тенденція до подальшого збільшення осмолярності.

Основними патогенетичними механізмами розвитку гіперкальціурії при ПГПТ є посилення мобілізації Са із кісток на тлі підвищення активності резорбтивних процесів і підвищення всмоктування Са в кишечнику в умовах підвищення активних метаболітів вітаміну D в нирках (*табл. 4*).

Таблиця 4

Варіанти перебігу первинного гіперпаратиреозу

Форма захворювання	Клініка
Початковий період	Загальна слабкість, нездужання, втрата апетиту, диспептичні прояви, полідипсія, поліурія, гіпоізостенурія, адинамія, міалгії, біль у кістках, зниження пам'яті, психічні порушення
Кісткова форма	1. Остеопоротична: зниження кісткової маси, порушення мікроархітектоніки кісткової тканини. 2. Фіброзно-кістозний остеїт. 3. Педжетоїдна форма
Вісцеропатична форма	1. Гастроінтестинальна симптоматика: анорексія, закріпи, нудота, метеоризм, схуднення, пептичні виразки 12-палої кишки, панкреатит, панкреокалькульоз, панкреонекроз. 2. Ураження серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, аритмія, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, кальцифікація міокарда, серцевих клапанів і коронарних артерій. 3. Ураження нирок: нефролітіаз, нефрокальциноз, прогресуюча ниркова недостатність
Мішана форма	Все перераховане
Гіперкальціємічний криз	Нудота, невтримне блювання, спрага, гострий біль у животі, біль у м'язах і суглобах, висока лихоманка, судоми, сплутаність свідомості, ступор, кома

Поряд із тим, що за ПГПТ найбільш значущими органами-мішенями є кісткова та ниркова системи, за даними значної кількості досліджень доведено, що в пацієнтів із ПГПТ існує більш високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності від них.

Більшість авторів вказують на те, що незалежним предиктором смерті від ССЗ є підвищений рівень Са у сироватці крові. Найчастіше причиною смерті у хворих із ПГПТ є інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцева недостатність. При ПГПТ часто (в середньому в 40–65 % випадків) виявляється артеріальна гіпертензія (АГ), при цьому в пацієнтів як із маніфестною, так і безсимптомною формами захворювання. Відносно причини підвищення артеріального тиску (АТ) при ПГПТ існує припущення, що в основі лежить підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яке супроводжується дисфункцією ендотелію, підвищенням показників периферичного судинного опору і вазоконстрикцією. У хворих із ПГПТ часто виявляється гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ), кальцинати в міокарді та клапанах серця. Спостерігаються також метаболічні зміни у вигляді ожиріння, дисліпідемії, гіперурикемії, НТГ.

За останні роки було встановлено, що ПТГ безпосередньо впливає на ендотеліальні та гладком'язові клітини судинної стінки, кардіоміоцити через специфічні рецептори і таким чином ініціює розвиток атеросклерозу, гіпертрофії міокарда та серцево-судинної недостатності в пацієнтів із ПГПТ.

Можливі механізми формування кардіосудинної маніфестації ПГПТ представлено на *рис. 1*.

Рис. 1. Можливі механізми кардіосудинних проявів за ПГПТ (за J. Pepe та співавт., 2017)
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

Крім того, існують дані відносно прямого впливу ПТГ на синтез альдостерону через надниркові залози або опосередковано через систему ангіотензину II. Гіперальдостеронемія відіграє ключову роль у патогенезі багатьох ССЗ, бо вона асоційована з ризиком ГМЛШ, серцевої смерті, атеросклерозу через прозапальну та протромботичну дію.

Таким чином, оцінка серцево-судинного статусу за ПГПТ є актуальним питанням, яке допоможе розробити раціональні схеми обстеження та моніторингу хворих на ПГПТ як із маніфестною, так і з м'якою формою захворювання.

Спадкові форми ПГПТ.

У більшості випадків ПГПТ є спорадичним захворюванням. Спадкові форми трапляються значно рідше. Сьогодні відомі шість спадкових синдромів, у межах яких розвивається ПГПТ. Такі форми зазвичай розвиваються у більш молодшому віці порівняно зі спорадичними, однаково часто в чоловіків та жінок.

До спадкових форм ПГПТ віднесено:

- синдром множинних ендокринних неоплазій:
  – 1 типу (МЕН-1);
  – 2А типу (МЕН-2А);
  – 4 типу (МЕН-4);
- синдром гіперпаратиреозу з пухлиною щелепи (HPT-JT);
- варіанти сімейної гіпокальціємічної гіперкальціємії (FHH).

Встановлення спадкової природи ПГПТ є важливим, бо дає можливість виявити інші компоненти синдромів, визначити об'єм хірургічного втручання, скорегувати тактику подальшого спостереження та лікування. Крім того, дає змогу обстежити та лікувати родичів першої лінії.

ДІАГНОСТІКА

У більшості хворих перебіг ГПТ є безсимптомним. Найчастіше діагноз встановлюється при обстеженні з приводу інших захворювань і станів, у тому числі випадково виявлений остеопороз, необґрунтований перелом кісток, гіпер- або гіпокальціємія, сечокам'яна хвороба. У тяжких випадках у хворих має місце деформація скелета, «вутяча» хода, патологічні переломи кісток, розхитування та випадіння зубів, корінцеві розлади (симптоми натягнення, параліч м'язів тазового пояса, нижніх кінцівок, парестезії).

До алгоритму сучасної лабораторної діагностики ГПТ входить визначення: рівнів ПТГ у сироватці крові; іонізованого та загального кальцію; фосфору; лужної фосфатази в крові, що характеризує активність резорбції кістки; рівнів кальційурії та фосфорурії.

У більшості випадків для встановлення діагнозу ПГПТ достатньо одночасного встановлення підвищення рівня ПТГ та іонізованого кальцію.

Для встановлення кісткових порушень за ПГПТ основними засобами є рентгенограма різних ділянок скелета та рентгенівська денситометрія для клінічної діагностики ранніх утрат кісткової маси та моніторингу мінеральної щільності кісткової тканини в процесі лікування та реабілітації хворих. Значні відмінності у щільності кортикальної і губчастої тканини (> 20 %) притаманні для ПГПТ і не трапляються при остеопорозі іншого генезу.

Для передопераційної топічної діагностики захворювань ПЩЗ використовують:

– неінвазивні методи (ультразвукове дослідження (УЗД), сцинтиграфія, комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ));

– інвазивні (тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАПБ) ПЩЗ під контролем УЗД, селективна ангіографія, лімфографія, різні інтраопераційні методи; введення барвників, визначення щільності видаленої тканини).

Стани, що супроводжуються гіперкальціємією, та їх причини представлено в *табл. 5.*

Таблиця 5

Стани, які супроводжуються гіперкальціємією

Стан, що супроводжується гіперкальціємією	Причини цих станів
Первинний гіперпаратиреоз	Аденома, рак або гіперплазія ПЩЗ, ГПТ у межах синдрому множинної ендокринної неоплазії
Злоякісні новоутворення	Остеопоротичні метастази злоякісних пухлин у кістки. Псевдогіперпаратиреоз при ектопічній секреції ПТГ пухлиною. Гематологічні злоякісні процеси (мієломна хвороба, лімфома, лейкоз, лімфогрануломатоз)
Ниркова недостатність	Адинамічна кісткова хвороба, третинний гіперпаратиреоз
Захворювання ендокринної системи	Тиреотоксикоз. Акромегалія. Феохромоцитома. Хронічна надниркова недостатність
Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія	Передозування вітаміну D і А. Препарати літію. Тіазидові діуретики. Молочно-лужний синдром
Іммобілізація	Переломи кісток. Соматичні захворювання, які приковують пацієнта до ліжка на тривалий строк.

Для підтвердження ПГПТ із сімейною гіпокальціуричною гіперкальціємією рекомендується визначення Са і креатиніну в добовій сечі. Для оцінки функції нирок необхідно дослідження рівня креатиніну крові та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

При поєднанні підвищеного рівня ПТГ і нормокальціємії задля диференційної діагностики між первинним та вторинним ГПТ необхідно проведення функціональних проб.

Критерії для діагностування «м'якої» форми – *табл. 6*.

Таблиця 6

Диференційна діагностика первинного гіперпаратиреозу із вторинним та третинним

ГПТ	ПТГ	Кальцій	Фосфор
Первинний	↑ або норма	↑	↓
Вторинний	↑ ↑	↓ або норма	↑, ↓ або норма
Третинний	↑ ↑ ↑	↑	↑ або норма

ЛІКУВАННЯ

Виділяють хірургічні та терапевтичні підходи до лікування ПГПТ.

Методом вибору є хірургічний. Позитивні моменти хірургічного лікування ПГПТ включають послаблення симптомів, пов'язаних із гіперкальціємією, а також покращання стану скелетних і ниркових симптомів. Доказові плюси оперативного втручання включають стан кардіоваскулярної, нервової і гастроінтестинальної систем, але ці потенціальні успіхи потребують підтвердження проведенням широких рандомізованих контрольованих досліджень. Крім того, потребують підтвердження дані відносно здатності операції покращувати МЩК, знижувати втрати кісткової маси, зменшувати ризики переломів кісток.

Досі обговорюється питання, чи усім хворим на ПГПТ необхідна операція? Тим не менш, в Європі та США відпрацьовано суворі показання відносно хірургічного лікування ПГПТ. Воно проводиться у випадках, коли мають місце один чи більше з наступних критеріїв:

– рівень Са в крові > 3 ммоль/л;

– добова екскреція Са із сечею > 100 мг;

– наявність нефролітіазу, фіброзного остеїту, рецидивуючої виразки шлунка чи 12-палої кишки або інших вісцеральних проявів ПГПТ;

– зниження МЩК кортикальних кісток більш ніж на 2 SD за Z-критерієм;

– зниження кліренсу креатиніну за відсутності інших причин, окрім ГПТ;

– вік молодше за 50 років.

У випадку діагностування ПГПТ у вагітних паратиреоїдектомія можлива у II триместрі.

Проведено ряд досліджень щодо післяопераційних ускладнень.

Дані популяційного дослідження у Швейцарії, надрукованого у 2021 р., стосуються впливу вікових характеристик пацієнтів на післяопераційні ускладнення. Із 2642 прооперованих пацієнтів післяопераційні ускладнення (повторна операція, гіпокальціємія, ушкодження голосових зв'язок) мали місце в 111 випадках (4,2 %), але частота їх не асоціювалась із віком хворих, хоча літні пацієнти мали продовжений післяопераційний ліжко-день.

За даними Kuo та співавт. (США, 2019), аналіз історій хвороб прооперованих з приводу ПГПТ виявив, що показанням до оперативного лікування були вік менше 50 років, рівень Са сироватки крові більше 11,3 мг/дл та наявність гіперкальціурії. Водночас наявність нефролітіазу та остеопорозу не впливали на відбір осіб для операції.

В дослідженні, яке було проведено в Австралії, навпаки, саме остеопороз був найпоширенішим загальним показанням до паратиреоїдектомії у Північному Сіднеї, що становить 27 % усіх випадків. Це було доведено на 1613 пацієнтах, яким проведено паратиреоїдектомію за період дослідження.

Медикаментозне лікування

Хоча при виявленні ПГПТ оптимальною лікувальною опцією сьогодні вважається хірургічний метод, існує контингент хворих, які внаслідок певної коморбідності є неоперабельними або категорично відмовляються від операції. У цих випадках альтернативою може стати медикаментозна терапія. До числа найбільш перспективних препаратів для лікування ПГПТ належать бісфосфонати.

Бісфосфанати (БФ) – це фармакологічна група засобів, які впливають на структуру та мінералізацію кісткових клітин. Вони здатні тривалий час накопичуватись у кістковій тканині, концентруючись у лакунах кісткової резорбції, де через пригнічення мевалонового шляху біосинтезу холестерину в остеокластах порушують цитоархітектоніку та функціонування зрілих остеокластів. Крім того, БФ порушують диференціювання та дозрівання клітин – «попередників» остеокластів, зменшуючи їх популяцію. Тобто, головним фармакологічним ефектом БФ є зниження швидкості кісткового ремоделювання із уповільненням фази кісткової резорбції та відновлення балансу між резорбцією та оновленням клітин. Анаболічні ефекти БФ пов'язані з підвищенням життєздатності остеобластів за рахунок блокування їх апоптозу, а також підвищення синтезу остеокластами колагену типу І. Це супроводжується позитивними змінами мікроархітектоніки кісток і збільшенням мінерального компонента. Як наслідок, потовщуються кісткові трабекули та запобігається втрата кісткової маси.

Терапія БФ сприяє значному зниженню Са у сироватці крові та його екскреції із сечею, але цей ефект тримається близько 6 міс, а потім рівень Са підвищується до початкового показника. У більшості хворих підвищується рівень ПТГ. Важливим ефектом БФ є те, що втрата кісткової маси зменшується (за біохімічними маркерами) у всіх хворих. При довготривалих спостереженнях має місце підвищення МЩК.

З метою встановлення найбільш перспективних препаратів для лікування ПГПТ групою експертів проведено аналіз масиву наукових публікацій за період 1946–2016 рр. [Leere, et al., 2017]. Тематика пошуку та експертної оцінки включала ПГПТ, паратиреоїдну аденому та фармакологічні аспекти. Для експертизи було відібрано тільки повні тексти статей англійською мовою, які включали медикаментозне лікування ПГПТ як головного

об'єкту. Більшість із відібраних статей стосувались характеристики БФ (34 із 54), у значної кількості робіт (19) було проаналізовано вплив препарату з іншим механізмом дії – кальциміметика Цинакальцету – на прояви ПГПТ.

Коротка характеристика ефектів відібраних препаратів представлена в *табл. 7*.

Таблиця 7

Ефективність деяких препаратів при лікуванні хворих із ПГПТ

Препарат	Тривалість терапії	Результати
Памідронат (БФ)	Короткочасне використання – від 1 ін'єкції до кількох тижнів	Значне зниження Са у сироватці крові впродовж перших декількох днів лікування. У 5 з 7 досліджень виявлено транзиторне підвищення ПТГ, яке знову знизилось при поверненні Са до вихідного рівня. Втрата кісткової маси знизилась (за даними екскреції Са і зниження біохімічних маркерів кісткової резорбції та формування: лужної фосфатази, сечового гідроксипроліну, остеокальцину. Внаслідок замалих строків дослідження не виміряні зміни МЩК. Не виявлено значних побічних ефектів препарату
Алендронат (БФ)	Від 5 днів до 2 років, у 9 дослідженнях ≥ 48 тиж	Загальний Са знизився в середньому на 0,07±0,05 ммоль/л. При тривалому лікуванні мало місце ініціальне значне зниження Са, яке трималося близько 6 міс, але потім підвищувалось до початкового рівня. У більшості хворих рівень ПТГ підвищився. Втрата кісткової маси знизилась у всіх досліджених (за біохімічними маркерами). МЩК підвищилась майже в усіх тривалих дослідженнях. Більш значущий набір МЩК мав місце у кістках, багатих на трабекулярну тканину (люмбальні хребці та феморальна шийка), ніж у зонах із кортикальною тканиною (дистальний радіус)
Клодронат (БФ)	Від 2 тиж до 3 років	Короткий курс лікування асоціювався зі зниженням Са. Рівень ПТГ підвищився в половині досліджень. В усіх хворих мало місце зниження в сечі гідроксипроліну, що свідчить про зниження кісткової резорбції. Рівень лужної фосфатази мав різну спрямованість. У жодному дослідженні нема даних щодо динаміки МЩК. Препарат не має фетотоксичного ефекту, але знижує фертильність самців у високих дозах
Цинакальцет (кальциміметик)	Від 15 днів до 44 міс	У жодному дослідженні нема даних щодо динаміки МЩК. Препарат не має фетотоксичного ефекту, але у високих дозах знижує фертильність самців. У всіх випадках значно і стійко знизився рівень Са, у 70–80 % до норми. Ефект тримається більш ніж 5 років, але після переривання терапії рівень Са зростає до початкового. Знижує рівень ПТГ шляхом підвищення чутливості рецепторів Са на поверхні головних клітин ПЩЗ до рівня позаклітинного Са. Ступінь зниження ПТГ корелює з рівнем Цинакальцету. Препарат не впливає на МЩК або на біохімічні маркери втрати кісткової маси

Препарат	Тривалість терапії	Результати
Алендронат + Цинакальцет	1 рік	Спостерігалось підвищення МЩК, притаманне впливу БФ, а також значне зниження Са в крові та екскреції Са із сечею, зниження ПТГ та маркерів втрати кісткової маси (лужної фосфатази). В одному дослідженні на тлі комбінованої терапії продемонстровано зниження формування нефролітіазу та діаметру каменів

Виходячи з того, що позитивний вплив БФ на гіперкальціємію тримається приблизно впродовж 6 міс, ці препарати логічно використовувати короткими курсами, наприклад, при підготовці хворих до операції.

За таких умов заслуговують на увагу результати тривалого використання БФ у хворих із остеопорозом: відносно алендронавту – 10 років, ризедронату – 7 років, золендронату – 9 років, ібандронату – 5 років. Було встановлено, що БФ накопичуються в кістках, де формують своєрідний «лікувальний резервуар», що забезпечує подовження їх вивільнення із кісток впродовж декількох місяців або років після завершення терапії. Саме ця властивість БФ стала обґрунтуванням можливості проведення так званих «лікувальних канікул» без зниження ефекту та без підвищення ризиків переломів, бо БФ продовжують діяти після закінчення курсу лікування. В останніх рекомендаціях з раціонального використання БФ вказано на можливість 5-річного вживання БФ без ризику розвитку атипових переломів стегна. Однак необхідно регулярно контролювати маркери резорбції кісткової тканини. Тобто, тривалість терапії і «лікувальних канікул» базується на оцінці ризику переломів. Пацієнти з помірним ризиком переломів можуть призупинити лікування БФ після 5 років і не розпочинати його, доки МЩК залишається стабільною.

Представником іншої фармацевтичної групи є кальциміметик Цинакальцет. Препарат (пігулки) знижує рівень ПТГ, підвищуючи чутливість рецепторів Са на поверхні головних клітин ПТГ (які є основними регуляторами секреції ПТГ) до рівнів позаклітинного Са.

Зниження ПТГ спричиняє підвищення Са крові. При цьому ступінь зниження ПТГ корелює з рівнями Цинакальцету. На тлі використання Цинакальцету рівні Са в сироватці крові нормалізуються у 70–80 % пацієнтів з ПГПТ. Ефект підтримується до 5 і більше років, але після припинення лікування рівні Са повертаються до вихідного рівня. Відносно впливу препарату на МЩК дані літератури суперечливі. Є автори, які вважають, що він не впливає на МЩК, але з'явились дані про можливий вплив Цинакальцету на МЩК за умов його вживання не менше року. Відсутні документовані дані щодо впливу Цинакальцету на гіперкальціємічну симптоматику, у тому числі нефролітіаз і якість життя.

Порівнюючи вплив БФ і кальциміметиків на патологічні зміни, притаманні ПГПТ, слід зазначити, що БФ не знижують рівень ПТГ, але відновлюють і підтримують баланс між резорбцією та оновленням клітин, а також підвищують МЩК, а Цинакальцет здатний знижувати рівень ПТГ. Цей факт обумовлює можливу ефективність сполученого використання препаратів цих фармакологічних груп у хворих із ПГПТ.

Третьою складовою комбінованої медикаментозної терапії ПГПТ може стати використання препаратів вітаміну D (віт. D) та його аналогів, що обґрунтовано наступними факторами. У хворих із ПГПТ частіше, ніж за його відсутності, має місце дефіцит віт. D. Науковими дослідженнями встановлено механізми, які пояснюють асоціативні зв'язки між дефіцитом віт. D і ПГПТ:

– віт. D та його аналоги підвищують кількість та активність остеобластів, що може збалансувати знижений кругообіг речовин у кістках, який спостерігається на тлі вживання БФ;

– альфакальцидол (аналог віт. D) впливає на резорбцію та формування кісткової тканини;

– анаболічна дія аналогів віт. D сприяє збільшенню МЩК і зниженню ризику переломів;

– аналоги віт. D через вплив на нервово-м'язову систему можуть зменшити кількість падінь і, відповідно, переломів.

Крім того, встановлено, що на тлі дефіциту віт. D перебіг ПГПТ є більш тяжким, із більшими розмірами аденоми ПЩЗ, рівнями ПТГ та Са, більшим зниженням МЩК, розвитком фіброзно-кістозного остеїту.

Результати експериментальних та клінічних досліджень демонструють, що вірогідність розвитку гіперкальціурії на тлі прийому аналогів віт. D знижується при використанні комбінованої терапії з БФ. Комбінована терапія аналогами віт. D і БФ підвищує ефективність щодо профілактики втрати кісткової тканини та випадків переломів внаслідок різних і взаємодоповнюючих моделей дії на скелетно-м'язову, імунну та нервову системи.

Таким чином, на сьогодні найбільш популярними та дослідженими групами препаратів, що найчастіше використовуються клініцистами при медикаментозному моніторингу ПГПТ, є БФ, кальциміметик Цинакальцет і препарати віт. D та його аналогів. У *табл. 8* представлено основні напрямки впливу цих препаратів на прояви ПГПТ.

Наведені в *табл. 8* дані відносно можливостей препаратів різних фармакологічних груп впливати на ті чи інші патологічні зміни за ПГПТ можуть бути використані клініцистами для персонального підбору комбінації препаратів для конкретного хворого, тому мають перспективу оптимізувати результати терапії.

Таблиця 8

Вплив медикаментозної терапії на симптоматику первинного гіперпаратиреозу

Група препаратів	Рівень Са	ПТГ	Кісткова система
Бісфосфонати	↓, але ефект підтримується близько 6 міс	– або ↑	↓ втрати кісткової маси ↑ МЩК (мін. щільність кісток) уповільнює резорбцію кісток, знижує метаболізм зрілих остеокластів і порушує диференціювання та дозрівання їх попередників
Кальциміметик Цинакальцет	↓ і нормалізує у 70–80 % хворих тривалий час	↓	Дані відносно впливу на МЩК суперечливі
Віт. D та його аналоги (α-кальцидол, кальцитріол)	–	↓	↓ остеокластогенез ↓ пул клітин-попередників остеокластів. Активує синтез факторів росту кісток і білків кісткового матриксу

ПРОГНОЗ ТА ПРОФІЛАКТИКА

Працездатність після хірургічного втручання зазвичай відновлюється через 3–4 міс. У випадках важкого перебігу патології працездатність повертається через 1–2 роки.

За наявності ниркових порушень на тлі гіперпаратиреозу прогноз стає менш позитивним і залежить від ступеня тяжкості ураження нирок. Якщо в пацієнта діагностовано хронічну ниркову недостатність, то йому необхідно проводити індивідуальну медикаментозну профілактику розвитку вторинного гіпепаратиреозу.

У випадку розвитку гіперкальціємічного кризу існує можливість летального кінця. Є дані, що він має місце приблизно в 32 % випадків, але такий прогноз залежить від своєчасного лікування.

На сьогодні не розроблено профілактичних заходів, здатних створити імунітет відносно даної патології. Для зниження імовірності виникнення маніфестного ГПТ рекомендовано досліджувати рівні кальцемії в осіб із коморбідною ендокринною патологією, за наявності патології ПЩЗ у родичів, рецидивуючого нефролітіазу, кістково-суглобової та серцево-судинної патології у пацієнта. У випадку виявлення в них ГК необхідно обов’язково дослідити рівні ПГТ і провести УЗД шийного відділу.

ВИСНОВКИ

1. При існуючому на сьогодні стані організаційних і діагностичних можливостей ПГПТ за розповсюдженістю посідає третє місце серед ендокринопатій.

2. Наявність асимптомної і нормокальціємічної форм даної патології утруднює ранню її діагностику.

3. На тлі стійкого підвищення кальцемії підвищується ризик розвитку патології з боку серцево-судинної, сечовивідної, гастродуоденальної, нервової систем, що потребує обізнаності кардіологів, нефрологів, гастроентерологів, неврологів, сімейних лікарів відносно проявів ПГПТ як можливої причини таких порушень.

4. Оскільки проведеними діагностичними тестами щодо виявлення ПГПТ є рівень кальцемії, ПТГ, а також дані УЗД, то ці дослідження необхідно проводити пацієнтам із чинниками ризику ПГПТ, а при виявленні патологічних змін направляти їх на консультацію до ендокринологів.

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

1. Чим обумовлено значне збільшення розповсюдженості первинного гіперпаратиреозу з 1973 року?

A. Рутинне біохімічне дослідження рівнів кальціурії.
B. Рутинне біохімічне дослідження рівнів кальцемії.
C. Рутинне дослідження рівнів вітаміну D.
D. Визначення ПТГ.

2. Які гормони беруть участь у регуляції рівня позаклітинного кальцію?

A. Паратгормон. *C. Вітамін D.*
B. Кальцитонін. *D. Всі вищеозначені.*

3. Як впливає вітамін D на синтез паратгормону в паращитоподібних залозах?

A. Активує синтез. *C. Гальмує.*
B. Не змінює. *D. Спочатку активує, а потім гальмує.*

4. Як впливає кальцитонін на гомеостаз кальцію?

A. Знижує Са крові шляхом підвищення екскреції Са із сечею.
B. Підвищує Са крові шляхом зниження екскреції Са із сечею.
C. Не змінює.
D. Впливає тільки на екскрецію Са із сечею.

5. Які існують механізми підтримки рівня Са в крові?

A. Абсорбція Са в кишечнику. *C. Реабсорбція Са в ниркових канальцях.*
B. Резорбція кістки. *D. Всі вищеозначені.*

6. Які на сьогодні виділяють клінічні форми ПГПТ?

A. «М'яка», або малосимптомна. *D. Нормокальціємічна.*
B. Маніфестна. *E. Всі вищеозначені.*
C. Безсимптомна.

7. Які зміни кісткової системи притаманні ПГПТ?

A. Субперіостальна резорбція дистальних фаланг.

B. Осередки резорбції у кістках черепа.

C. Бурі пухлини довгих кісток.

D. Звуження дистального відділу ключиць.

E. Всі перераховані.

8. Які відмінності у щільності кортикальної і губчастої тканини притаманні для ПГПТ і не трапляються при остеопорозі іншого генезу?

A. > 10 %. *B. > 20 %.* *C. > 50 %.* *D. > 80 %.*

9. Які речовини є основою каменів, що утворилися при сечокам'яній хворобі внаслідок гіперпаратиреозу?

A. Фосфат кальцію. *C. Йодид кальцію.*

B. Фосфат калію. *D. Всі перераховані.*

10. З якими іншими ендокринними захворювання слід проводити диференційну діагностику при виявлення гіперкальціємії?

A. Акромегалія. *C. Феохромоцитома.*

B. Тиреотоксикоз. *D. Всі перераховані.*

11. З якими неендокринними захворюваннями проводять диференційну діагностику?

A. Ниркова недостатність. *C. Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія.*

B. Злоякісні новоутворення. *D. Всі перераховані.*

12. Прийом яких лікарських засобів може привести до гіперкальціємії?

A. Препарати літію. *C. Передозування вітаміну А та D.*

B. Тіазидові діуретики. *D. Всі перераховані.*

13. Як впливають віт. D та його аналоги на рівень ПТГ?

A. Знижують рівень ПТГ. *C. Не впливають на рівень ПТГ.*

B. Підвищують рівень ПТГ. *D. Не застосовуються за ПГПТ.*

14. Яка з груп препаратів впливає на рівень МЩК?

A. Вітамін D та його аналоги. *C. Бісфосфонати.*

B. Кальциміметик Цинакальцет. *D. Не застосовуються за ПГПТ.*

15. Який строк тримається ефект терапії БФ відносно зниження Са у сироватці крові та його екскреції із сечею?

A. 3 міс. *B. 6 міс.* *C. 1 рік.* *D. 1–5 років.*

Вірні відповіді

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
B	*D*	*C*	*A*	*D*	*E*	*E*	*B*	*A*	*D*	*D*	*D*	*A*	*C*	*B*

ЛІТЕРАТУРА

1. Головач І. Ю. Сучасна стратегія діагностики і довготривалого лікування постменопаузального остеопорозу. *Український ревматологічний журнал.* 2018. Т. 72, Вип. 2. С. 9–16.

2. Князькова И. И. Клиническая фармакология бисфосфонатов. *Ліки України*. 2014. Вип. 5–6 (181–182). С. 84–89.

3. Лукьянчук Е. В. Комплексное лечение остеопороза: бисфосфонаты и аналоги витамина D. *Український ревматологічний журнал*. 2013. Т. 3, Вип. 53. С. 63–70.

4. Golovach I. Лечение остеопороза бисфосфонатами: возможны ли «медикаментозные каникулы»? *Практикуючий лікар*. 2016. Вип.4. С. 31–37. https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/177

5. Гончарова О. А., Дубовик В. М., Чернявська І. В. Шляхи оптимізації виявлення та моніторингу первинного гіперпаратиреозу (організаційні аспекти). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. № 2 (18). С. 90–93. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1152

6. Караченцев Ю. І., Сазонов М. Є., Хазієв В. В., Дубовик В. М., Гончарова О. А., Гопкалова І. В. Діагностика та лікування первинного гіперпаратиреозу (власний 20-річний досвід та огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. № 5 (17). С. 377–384. DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.5.2021.241515

7. Дубовик В. М., Гончарова О. А., Дубівська С. С. Клінічні варіанти первинного гіперпаратиреозу в пацієнтів, обстежених в ендокринологічній клініці. *Проблеми ендокринної патології.* 2021. № 4. С. 14–19. DOI: https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.4.02

8. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* November 2018. Vol. 103, Issue 11. P. 3993–4004. https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225

9. Alore EA, Suliburk JW, Ramsey DJ, et al. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism Across the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Intern Med.* 2019. Vol. 179, Issue 9. P. 1220–1227. doi:10.1001/jamainternmed.2019.1747

10. Seib CD, Meng T, Suh I, Cisco RM, Lin DT, Morris AM, Trickey AW, Kebebew E. Undertreatment of primary hyperparathyroidism in a privately insured US population: Decreasing utilization of parathyroidectomy despite expanding surgical guidelines. *Surgery*. January 2021. Vol. 169, Issue 1. P. 87–93. doi: 0.1016/j.surg.2020.04.066.

11. Shah A, Aeddula NR. Renal Osteodystrophy. [Updated 2021 Nov 11]. *StatPearls* [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. January 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560742/?report=classic

12. Dombrowsky A, Borg B, Xie R, Kirklin JK, Chen H, Balentine CJ. Why Is Hyperparathyroidism Underdiagnosed and Undertreated in Older Adults? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* December 2018. Vol. 12. 11:1179551418815916. doi: 10.1177/1179551418815916.

13. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016. Vol. 151. P. 959–968. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310.

14. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M and Vestergaard P Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front. Endocrinol.* 2017. Vol. 79, Issue 8. doi: 10.3389/fendo.2017.00079

15. Jung S-M, Han S, Kwon H-Y. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 796. DOI: 10.3389/fphar.2018.00796

16. Meyyur Aravamudan V, Er C. Osteonecrosis of the Jaw and Concomitant Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2019. Vol. 11, Issue 7. P. e5113. DOI: 10.7759/cureus.5113

17. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsman A, Josse R, Jovaisas A, Juby A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler D, Khan A, Ngui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. April 2014. Vol. 60, Issue 4. P. 324–33. PMID: 24733321; PMCID: PMC4046542.

18. Wang Y-K, Zhang Y-M, Qin S-Q et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, Issue 42. P. e12691. DOI: 10.1097/MD.0000000000012691

19. Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med* 2018. Vol. 379, Issue 25. P. 2407–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082

20. Jeon H-L, Oh I-S, Baek Y-H et al. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab.* 2020. Vol. 38, Issue 2. P. 254–63. DOI: 10.1007/s00774-019-01052-6

21. Díaz-Tocados JM, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Pineda C, Martínez-Moreno JM, Herencia C, Vergara N, Pendón-Ruiz de Mier MV, Santamaría R, Rodelo-Haad C, Casado-Díaz A, Lorenzo V, Carvalho C, Frazão JM, Felsenfeld AJ, Richards WG, Aguilera-Tejero E, Rodríguez M, López I, Muñoz-Castañeda JR. Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* May 2019. Vol. 95, Issue 5. P. 1064–1078. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.015.

22. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Arch Ital Urol Androl.* 2015. Vol. 87, Issue 1. P. 66–71. DOI 10.4081/aiua.2015.1.66

23. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017. Vol. 55. P. 3–5. doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1.

24. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 14 June 2018. Vol. 6, Issue 2. P. 122–127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.

25. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kerschan-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J.* 20 July 2020. Vol. 19. P. 1017–1037. doi:10.17179/excli2020-2591

26. Rajković J., Stojanović S., a Đorđević L., Cvetković T., Stevo Najman Locally applied cholecalciferol and alfacalcidol act differently on healing of femur defects filled with bone mineral matrix and platelet-rich plasma in ovariectomized rats. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015. Vol. 29, Issue 5. P. 963–969. DOI: 10.1080/13102818.2015.1055702

27. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Murakami K, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment. *Bone Res.* 10 October 2017. Vol. 5. P. 17021. doi: 10.1038/boneres.2017.21.

28. Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Effects of romosozumab with and without active vitamin D analog supplementation for postmenopausal osteoporosis. *Clinical Nutrition Espen.* Published online: 14 February 2022. Vol. 48. P. 267-274, DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.002

29. Liu Y, Guo S, Wu J, et al. Changes in clinical patterns of Chinese patients with primary hyperparathyroidism in the past 12 years: a single-center experience. *Endocr Connect.* 2021. Vol. 10, Issue 11. P. 1428-1434. doi:10.1530/EC-21-0382.

30. Aydoğan NH, Özel İ, İltar S, Kara T, Özmeriç A, Alemdaroğlu KB. The effect of vitamin D and bisphosphonate on fracture healing: An experimental study. *J Clin Orthop Trauma.* 2016. Vol. 7, Issue 2. P. 90–94. doi:10.1016/j.jcot.2016.01.003

31. Innao V, Allegra A, Ginaldi L, Pioggia G, De Martinis M, Musolino C, Gangemi S. Reviewing the Significance of Vitamin D Substitution in Monoclonal Gammopathies. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22. P. 4922. https://doi.org/10.3390/ ijms22094922

32. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019. Vol. 2, Issue 12. P. e1917789. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.

Наукове видання

ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

Методичні вказівки
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти,
слухачів курсів післядипломної освіти
та лікарів-ендокринологів

Відповідальний за випуск О.А. Гончарова

Редактор М. В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 1,8. Зам. № 23-34279.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.