

Концентрационная функция почек у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Мирная С.С.*, Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Дедов И.И.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

Целью исследования является оценка распространенности снижения концентрационной функции почек у пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

Материалы и методы. Проведено исследование концентрационной функции почек у 77 пациентов с ПГПТ, первую группу составили 23 пациента с мягкой формой ПГПТ, вторую группу – 28 пациентов с манифестной формой заболевания без признаков нефролитиаза и третью группу – 26 пациентов с ПГПТ с нефролитиазом.

Индекс осмоляльности рассчитывали как отношение осмоляльности утренней мочи к осмоляльности крови. Снижение индекса осмоляльности менее 2 расценивалось нами как нарушение концентрационной функции почек.

Результаты. Медиана значения индекса осмоляльности составила 1,66 [1,38;2,1]. Снижение концентрационной функции почек выявлено у 71,4% (55/77) пациентов с ПГПТ, в том числе с одинаковой частотой как у пациентов с мягкой формой (70%), так и при манифестной форме заболевания вне зависимости от наличия нефролитиаза (соответственно у 75% и 69,2% пациентов).

Заключение. Нами получены данные о широкой распространенности снижения концентрационной функции почек у пациентов с мягкой и манифестной формой ПГПТ, что обуславливает необходимость введения определения осмоляльности утренней мочи в алгоритм обследования всех пациентов с ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, мягкая форма ПГПТ, концентрационная функция почек, осмоляльность мочи, индекс осмоляльности.

Renal concentration capacity in primary hyperparathyroidism

Mirnaya S.S.*, Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulianova st., 11; Moscow, Russia, 117036

Aim. To evaluate the renal concentration capacity in patients with mild and severe primary hyperparathyroidism (pHPT).

Materials and methods. The study included 77 patients (median age 57 years [52;61]) with pHPT, first group was comprised of patients with mild form (n=23), second group contained patients with severe pHPT without nephrolithiasis (n=28) and the third group contained patients with pHPT and nephrolithiasis (n=26). Osmolality index was calculated as urine osmolality to blood osmolality ratio. Renal concentration capacity impairment was diagnosed with osmolality index less than 2.

Results. Osmolality index in patients with pHPT was low with median 1,66 [1,38;2,1]. We found a high prevalence of renal concentration capacity impairment in patients with pHPT, that was 71,4%. Regardless of presence of nephrolithiasis both patients with mild and severe pHPT had similar prevalence (70%, 75% and 69,2% respectively).

Conclusions. Renal concentration impairment is common in mild and severe pHPT. The findings of this study necessitate for measurement of urine osmolality or osmolality index in all patients with pHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, mild primary hyperparathyroidism, renal concentration capacity, urine osmolality, osmolality index.

*Автор для переписки/Correspondence author — svetlanamirnaya@yahoo.com

DOI: 10.14341/OMET2015336-40

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, развивающееся в результате автономной избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), приводящей к нарушению фосфорно-кальциевого обмена.

Классический вариант ПГПТ сопряжен с множественным различными нарушениями, включая остеопатию

различной степени выраженности, вплоть до развития тяжелых костных потерь с высоким риском переломов, нейромышечные нарушения, поражение почек, поражение желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [1]. Поражение почек при ПГПТ может проявляться образованием конкрементов в мочевых путях, нефрокальцинозом паренхимы, снижением фильтрационной и концентрационной функций

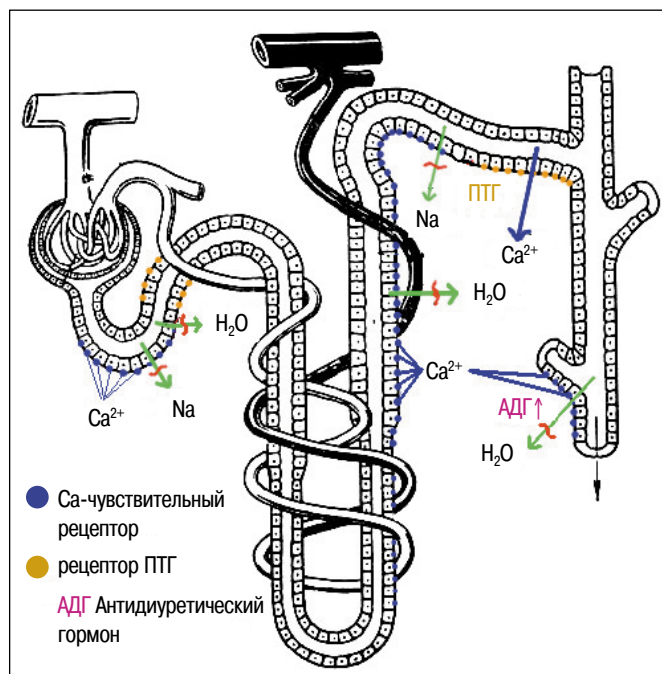


Рис. 1. Возможный патогенез нарушения концентрационной функции почек.

почек, образованием кист почек [2]. Эти изменения выявляются не у всех пациентов с ПГПТ и не всегда сочетаются с патологией костной системы. Однако степень нарушения концентрационной функции почек исследована недостаточно, и вопрос о снижении концентрационной функции почек у пациентов с мягкой формой ПГПТ требует дальнейшего изучения.

В последнее время, благодаря внедрению рутинного измерения уровня кальция в крови, особенно за рубежом, представление о распространенности и клинической картине ПГПТ существенно изменилось. В Европе встречаемость ПГПТ в общей популяции оценивается в среднем в 3 случая на 1000 человек [3–6].

В настоящее время стало понятно, что основная масса пациентов страдает мягкой формой заболевания, выявление которой часто происходит поздно, когда формируются осложнения.

Мягкая форма заболевания, которая по данным зарубежных источников составляет до 80% всех случаев ПГПТ, имеет стертую клиническую картину, однако может сопровождаться снижением функции почек, которой врачи не уделяют должного внимания [7; 8]. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, доля пациентов с мягкой формой заболевания в России не превышает 28% от всех пациентов с ПГПТ [9].

Снижение концентрационной функции может сопровождаться клиническим развитием инсипидарного синдрома (проявляется жаждой, полиурией и никтурией). При лабораторном обследовании выявляется снижение осмоляльности мочи и индекса осмоляльности (отношения осмоляльности мочи к осмоляльности крови). Однако выраженная полиурия и обезвоживание организма встречаются достаточно редко, как правило, только при тяжелом течении заболевания, сопровождающемся высокими уровнями ПТГ и кальциемии. У пациентов с мягкой формой заболевания лабораторные признаки нарушения концентрационной

функции почек могут обнаруживаться при отсутствии специфических жалоб и клинических проявлений инсипидарного синдрома.

Тем не менее в международных рекомендациях по лечению мягкой формы ПГПТ нет указаний по диагностике и мониторингу этого состояния, и снижение концентрационной функции почек не рассматривается как возможное показание к хирургическому лечению пациентов с мягкой формой ПГПТ [10]. При этом в исследовании, посвященном предикторам смерти при ПГПТ, нарушение концентрационной функции почек явилось одним из важных факторов риска [11]. Ввиду большого количества пациентов с мягкой формой заболевания, наблюдающихся без хирургического вмешательства, актуально оценить распространенность снижения концентрационной функции почек у пациентов с мягкой формой ПГПТ в сравнении с манифестной.

В настоящее время предполагается, что основным звеном патогенеза снижения концентрационной функции почек является гиперкальциемия и/или гиперкальциурия. Воздействие повышенного уровня кальция на кальций-чувствительные рецепторы приводит к нарушению реабсорбции ионов натрия и воды и подавлению эффективности действия вазопрессина. Однако опубликованы данные, указывающие на непосредственное влияние ПТГ на концентрационную функцию почек [12]. Возможный патогенез снижения концентрационной функции почек представлен на рисунке 1.

Проводился ряд исследований по определению частоты нарушения концентрационной функции почек и обратимости этих изменений после лечения, однако результаты их достаточно противоречивы. Часть авторов выявляют широкую распространенность снижения концентрационной функции почек у пациентов с ПГПТ [12, 13]. В других работах ни у кого из пациентов не выявлено нарушения концентрационной функции почек, в том числе в ходе пробы с сухоядением. Авторы предполагают, что снижение концентрационной функции почек характерно только для тяжелых форм ПГПТ, но не исключают того, что оно может развиваться при более длительном течении заболевания [14, 15]. К сожалению, в проанализированных работах нет единого критерия оценки состояния концентрационной функции почек (оценивалась осмоляльность утренней мочи и осмоляльность мочи в ходе проведения различных функциональных проб). Следует отметить, что проведение функциональных проб неудобно для пациента, требует участия врачебного и среднего медицинского персонала и не рекомендуется для рутинного использования [15]. Таким образом, актуальной является возможность определения состояния концентрационной функции почек в амбулаторных условиях, особенно у пациентов с мягкой формой ПГПТ, не требующих стационарной медицинской помощи.

Целью данной работы было оценить частоту нарушения концентрационной функции почек среди пациентов с мягкой и манифестной формой ПГПТ.

Материалы и методы

В наше исследование вошли 77 пациентов с ПГПТ, средний возраст составил 57 [52;61] лет. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от формы заболевания: первую группу составили 23 пациента с мягкой формой ПГПТ (21 женщина и 2 мужчин), вторую группу — 28 пациентов с манифестной формой заболевания без признаков нефролитиаза (27 женщин и 1 мужчина) и третью группу — 26 пациентов с ПГПТ с нефролитиазом (24 женщины и 2 мужчин).

Все пациенты наблюдались в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, по поводу ПГПТ в период с 2006 по 2011 гг.

Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения ПТГ в сочетании с дважды подтвержденной гиперкальциемией.

Мягкую форму ПГПТ диагностировали на основании критериев Консенсуса, принятого на Третьей международной конференции по ведению пациентов с асимптомным ПГПТ, организованной Национальным институтом здоровья США в 2009 г. [16]. Критериями мягкой формы ПГПТ являются отсутствие симптомов гиперкальциемии и клинических признаков поражения почек (нефролитиаз, клинически выраженное снижение фильтрационной функции почек) и костей.

Уровень общего и ионизированного кальция крови, уровень креатинина крови, уровень кальция и креатинина в моче определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами фирмы Roche (Швейцария). Уровень интактного ПТГ, С-терминального телопептида и остеокальцина определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария),

уровень общего 25-гидроксивитамина D — иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Liaison (DiaSorin, Италия).

Осмоляльность крови и мочи измеряли на автоматическом криоскопическом осмометре OSMOMAT 030 (Gonotec, Германия). Индекс осмоляльности рассчитывали как отношение осмоляльности утренней мочи к осмоляльности крови. Снижение индекса осмоляльности менее 2 расценивалось нами как нарушение концентрационной функции почек [17].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD): $186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин).

Стадия хронической болезни почек (ХБП) устанавливалась по уровню СКФ и наличию других признаков повреждения почек согласно современным рекомендациям [18].

Статистический анализ проводился при помощи пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001). Использовались критерии Манна-Уитни для сравнения независимых выборок, а также расчет ранговой корреляции Спирмена (г). Для оценки влияния одного или нескольких признаков на другой использовались однофакторный и многофакторный регрессионные методы. Данные в тексте и в таблице представлены в виде медианы и значений 25- и 75-перцентилей (Me [Q25;Q75]).

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика трех групп пациентов с ПГПТ представлена в таблице 1.

У пациентов первой группы (с мягкой формой заболевания) медиана уровня кальция со-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов с ПГПТ

Параметр	Референсные значения	Первая группа (n=23)	Вторая группа (n=28)	Третья группа (n=26)
Возраст		55 [51;61]	59 [53;62]	56,5 [48;60]
Индекс массы тела	18,5–25	28,1 [24,7;31,1]*	23,8 [21,8;27,5]***	26,4 [23,8;30,4]
ПТГ, пг/мл	15–65	129,5 [101,3; 175]*	227 [125,8;370,1]	219,3 [144;342]**
Кальций общий, ммоль/л	2,15–2,55	2,66 [2,53;2,75]*	2,9 [2,7;3,2]	2,9 [2,7;3,1]**
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03–1,29	1,24 [1,21;1,29]	1,31 [1,22;1,52]	1,38 [1,27;1,47]**
Креатинин, мкмоль/л	62–106 для мужчин, 44–80 для женщин	71 [62;83]	66 [55;74,5]	69 [63;85]
Остеокальцин, нг/мл	14–46 для мужчин, 11–43 для женщин	41,3 [26,8;52]	47,7 [30,3;107,9]	61,9 [41,5;127,8]**
С-терминальный телопептид, нг/мл	0,01–0,7 для мужчин, 0,01–0,69 для женщин	0,68 [0,6;1,2]	1,13 [0,5;1,9]	1,03 [0,75;2,1]
Витамин Д, нг/мл	30–100	11,5 [7,1; 17]	13,2 [5,8;20]	11,3 [5,7;24,1]
Кальций утренней мочи, ммоль/л	1,7–5,3	4,7 [3,3;7,2]	5,9 [3,86;7,43]	6,5 [3,84;8,24]
Кальций/креатинин утренней мочи	0,1–0,8	0,59 [0,3;0,7]*	0,88 [0,64;1,24]	0,86 [0,57;1,21]
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	2,5–8	7,2 [5,9;10,2]	8,5 [5,6;11,1]	6,5 [5,5;10,6]
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	90 и более	79,2 [69,4;95,2]	89,1 [74,8;104,1]	83,9 [71,1;90,2]
Индекс осмоляльности	2–3,5	1,65 [1,39;2,43]	1,64 [1,27;2,02]	1,68 [1,4;2,12]
Осмоляльность крови, осм/кг	0,28–0,295	0,289 [0,282;0,296]	0,284 [0,278;0,3]***	0,292 [0,287;0,3]
Осмоляльность утренней мочи, осм/кг	0,6–1,2	0,46 [0,4;0,7]	0,47 [0,37;0,57]	0,49 [0,39;0,61]
Снижение индекса осмоляльности (n)		70 (16)	75 (21)	69,2 (18)
ХБП 0 стадии, % (n)		65,2 (15)	60,7 (17)	0
ХБП 1 стадии, % (n)		8,7 (2)	17,9 (5)	23,1 (6)
ХБП 2 стадии, % (n)		17 (4)	14,3 (4)	53,9 (14)
ХБП 3 стадии, % (n)		8,7 (2)	7,1 (2)	11,5 (3)
ХБП 4 стадии, % (n)		0	0	11,5 (3)

*p<0,05 между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни

** p<0,05 между 1 и 3 группой по критерию Манна-Уитни

*** p<0,05 между 2 и 3 группой по критерию Манна-Уитни

ставила 2,66 [2,53;2,75] ммоль/л, уровень ПТГ 129,5 [101,3;175] пг/мл, индекс осмоляльности 1,65 [1,39;2,43], осмоляльность утренней мочи 0,46 [0,4;0,7] осм/кг. Снижение индекса осмоляльности менее 2 выявлено у 70% пациентов первой группы. У пациентов второй группы (с манифестной формой заболевания без признаков нефролитиаза) медиана уровня кальция составила 2,9 [2,7;3,2] ммоль/л, уровень ПТГ 227 [125,8;370,1] пг/мл, индекс осмоляльности 1,64 [1,27;2,02], осмоляльность утренней мочи 0,47 [0,37;0,57] осм/кг, снижение индекса осмоляльности менее 2 выявлено у 75% пациентов. У пациентов третьей группы (с признаками нефролитиаза) медиана уровня кальция составила 2,9 [2,7;3,1] ммоль/л, уровень ПТГ 219,3 [144;342] пг/мл, индекс осмоляльности 1,68 [1,4;2,12], осмоляльность утренней мочи 0,49 [0,39;0,61] осм/кг, снижение индекса осмоляльности менее 2 выявлено у 69% пациентов. Необходимо отметить, что у пациентов всех групп выявлен выраженный дефицит витамина D, а у пациентов с манифестной формой отмечена явная тенденция к повышению маркеров костного обмена. Возможно, что более высокие уровни остеокальцина и С-терминального телопептида при манифестной форме ПГПТ, особенно в группе с нефролитиазом, обусловлены большим количеством пациентов в этой группе с ХБП 3-й и 4-й (23%) чем в 1-й и 2-й группах (соответственно 8,7 и 7,1%).

При сравнении трех групп пациентов с ПГПТ отличий в уровне индекса осмоляльности и осмоляльности утренней мочи выявлено не было. Таким образом, снижение концентрационной функции почек при ПГПТ определяется у пациентов с мягкой формой с такой же частотой, как и у пациентов с манифестной формой заболевания вне зависимости от наличия нефролитиаза.

Суммарно у пациентов с различными формами ПГПТ снижение концентрационной функции почек, определяемое как снижение индекса осмоляльности менее 2, выявлено у 71,4% (55/77) пациентов с ПГПТ. Медиана индекса осмоляльности составила 1,66 [1,38;2,1]. Снижение осмоляльности мочи менее 0,6 осм/кг наблюдалось у 76,6% (59/77) пациентов.

Нарушение концентрационной функции почек сопровождалось клиническими признаками (жажда, никтурия, полиурия) у 30% пациентов, однако симптомы были умеренно выражены, выявлялись лишь при активном расспросе.

По результатам однофакторного корреляционного анализа подтверждено наибольшее влияние гиперкальциемии и гиперкальциурии на снижение концентрационной функции почек без значимой роли других факторов. Индекс осмоляльности прямо взаимосвязан с уровнем кальциурии ($r=0,43$) и обратно — с уровнем общего и ионизированного кальция крови ($r=-0,27$) ($p<0,05$). В ходе многофакторного регрессионного анализа подтверждается влияние кальциурии натошак и кальций/креатининового соотношения в утренней моче (в качестве исследуемых факторов включены возраст, кальций общий и ионизированный крови, ПТГ, витамин D, СКФ, кальциурия натошак и кальций/креатининовое соотношение в утренней моче, кальций и кальций/креатининовое соотношение суточной мочи).

При сравнении пациентов с нормальным и сниженным индексом осмоляльности обнаружено достоверное различие в уровне кальциемии и кальциурии натошак. Уровень общего кальция в крови у пациентов со сниженной концентрационной функцией почек составил 2,83 [2,64;3,1] ммоль/л, у пациентов с сохранной концентрационной функцией — 2,68 [2,59;2,82] ммоль/л, уровень кальция в утренней моче составил 4,35 [3,4;7,3] ммоль/л у пациентов со сниженной концентрационной функцией почек и 7,1 [4,8;10] ммоль/л у пациентов с нормальной концентрационной функцией ($p<0,05$).

При расчете ранговой корреляции Спирмена выявлено, что индекс осмоляльности зависит от уровня осмоляльности утренней мочи ($r=0,98$, $p<0,05$) и не зависит от уровня осмоляльности крови ($p>0,05$). Следует отметить, что уровень осмоляльности крови не отличался между группами с нормальным и сниженным индексом осмоляльности (в обеих группах он составлял 0,29 [0,28;0,3] осм/кг), т.е. индекс осмоляльности и его снижение при ПГПТ определяются в первую очередь осмоляльностью мочи.

Обсуждение

Данные литературы по вопросу о состоянии концентрационной функции почек при ПГПТ противоречивы и не позволяют оценить истинную распространенность этого нарушения. В нашем исследовании частота нарушения концентрационной функции почек у пациентов с ПГПТ, определенная по снижению индекса, достигала 71,4% (55/77), в том числе с примерно одинаковой частотой как при манифестной форме и у пациентов с мягкой формой — 70% (16/23). Клинические признаки нарушения концентрационной функции почек имелись не у всех, а лишь у 30% пациентов. Сравнение трех групп пациентов с различными формами заболевания показало, что снижение концентрационной функции почек у пациентов с ПГПТ определяется у пациентов с мягкой формой в одинаковой степени с пациентами с манифестной формой. Это подтверждает необходимость исследования концентрационной функции почек у всех пациентов ПГПТ, даже при отсутствии соответствующих жалоб.

Остаются не вполне ясными механизм патогенеза нарушения концентрационной функции почек и факторы риска развития этого состояния. Требуются дальнейшие исследования для определения факторов снижения функции почек и для анализа возможного влияния этих нарушений на риск смерти пациентов с ПГПТ.

В нашей работе установлено, что индекс осмоляльности и его снижение при ПГПТ определяются в первую очередь осмоляльностью мочи. Это объясняется тем, что уровень осмоляльности крови поддерживается организмом в очень узком диапазоне преимущественно за счет жажды и питьевого поведения, которые в конечном итоге приводят к разбавлению мочи и снижению ее осмоляльности.

Заключение

В результате проведенного исследования получены данные о высокой распространенности снижения кон-

центрационной функции почек у пациентов с ПГПТ, в том числе с мягкой формой, что может существенно влиять на прогноз этих пациентов и требует учета при определении тактики их ведения.

В связи с широким распространением нарушений концентрационной функции почек необходимо определять осмоляльность утренней мочи или рассчитывать индекс осмоляльности у всех пациентов с ПГПТ, даже

при отсутствии клинических проявлений нарушений концентрационной функции почек.

Дополнительная информация

Конфликт интересов отсутствует. Финансирование из личных средств авторов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Литература

- Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*. 2011;70(3):246-55. doi:10.1016/j.maturitas.2011.07.021
- Lila A, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon P, Shah N. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(2):258. doi:10.4103/2230-8210.93745
- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17:N18-23.
- Bardin T, editor [Primary hyperparathyroidism. Clinical, epidemiological and histological aspects]. *Annales d'endocrinologie*; 1993.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(1):171-7.
- Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(4):485-93. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
- Bilezikian JP. Clinical spectrum of PHPT. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2000;1(4):237-45. doi:10.1023/a:1026508829397
- Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013;16(1):14-21. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.005
- Mokrysheva N. G., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., Ростомян Л.Г. и соавт. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) //Проблемы Эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №. 5. – С. 16-20.[Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, Rostomian LG, Mirnaia SS, Pronin VS, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(5):16-20] doi: 10.14341/probl201258516-20
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3561-9. doi:10.1210/jc.2014-1413
- Hedback, Oden. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *European Journal of Clinical Investigation*. 1998;28(12):1011-8. doi:10.1046/j.1365-2362.1998.00387.x
- Hedback G, Abrahamsson K, Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Clinical Investigation*. 2001;31(12):1048-53. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00926.x
- Marx SJ, Attie MF, Stock JL, Spiegel AM, Levine MA. Maximal Urine-Concentrating Ability: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Versus Typical Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;52(4):736-40. doi:10.1210/jcem-52-4-736
- Jansson S, Morgan E. Biochemical Effects from Treatment with Bisphosphonate and Surgery in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*. 2004;28(12):1293-7. doi:10.1007/s00268-004-7611-1
- van 't Hoff W, Bicknell EJ. Renal tubular function in hyperparathyroidism. *Postgraduate Medical Journal*. 1989;65(769):811-3. doi:10.1136/pgmj.65.769.811
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(2):335-9. doi:10.1210/jc.2008-1763
- Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: Гэотар-медиа; 2013.[Kishkun A. A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. Moscow: Geotar-media; 2013. (In Russ).]
- Моисеев В. С. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции //Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 8. – С. 7-37. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD et al. Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014(8):7-37.]

Мирная Светлана Сергеевна

аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Мамедова Елизавета Октаевна

аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Мокрышева Наталья Георгиевна

д.м.н., заместитель директора Центра по общим вопросам
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Рожинская Людмила Яковлевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России, Москва