

Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Гиперпаратиреоз — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) в главных клетках околощитовидных желез (ОЩЖ). В зависимости от причины возникновения этого заболевания, выделяют первичный (ПГПТ), вторичный (ВГПТ) и третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ). При ВГПТ уменьшение количества кальций-чувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и развитию гиперплазии ОЩЖ. Лечение ВГПТ витамином D показало свою эффективность не только в нормализации клинико-лабораторных показателей, но и в обратном развитии изменений в ОЩЖ. В данной статье представляется разбор клинического случая пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D, объемным образованием околощитовидной железы более 1 см в диаметре, с положительной динамикой уровня ПТГ, а также полной редукцией образования ОЩЖ на фоне длительной пероральной терапии активными метаболитами витамина D.

Ключевые слова: клинический случай, гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D, гиперплазия, кальцийчувствительный рецептор (CaSR), витамин-D-чувствительный рецептор (VDR).

Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism

Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Kovaleva E.V.*

Endocrinology Research Centre; Moscow, Russia

Hyperparathyroidism is a disease characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) in the chief cells of parathyroid glands. There are three types of hyperparathyroidism: primary, secondary, and tertiary depending on the cause of this disease. By the secondary hyperparathyroidism calcium-sensing receptors (CaSR) and vitamin D receptors (VDR) lead to disturbance of phosphorus-calcium exchange and to development of a parathyroid glands hyperplasia. Treatment of secondary hyperparathyroidism with vitamin D showed the efficiency not only in normalization of clinical laboratory indicators but also in involution of changes in parathyroid glands. We represent the clinical case of a patient with secondary hyperparathyroidism caused by hypovitaminosis D, parathyroid hyperplasia more than 1 cm. The long-term oral therapy with active vitamin D led to the positive dynamics of PTH levels, as well as complete reduction of parathyroid lesion.

Keywords: case report, hyperparathyroidism, parathyroid hormone (PTH), vitamin D, hyperplasia, calcium-sensing receptor (CaSR), vitamin D receptor (VDR).

*Автор для переписки/Correspondence author — parathyroid.enc.@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2017348-53

Актуальность

Гиперпаратиреоз — клинический синдром, возникающий вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного генеза. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) возникает в результате автономной продукции ПТГ опухолью ОЩЖ и сопровождается повышением уровня кальция сыворотки крови. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является результатом компенсаторного повышения продукции ПТГ в ответ на снижение уровня кальция в сыворотке крови. Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ) возникает

в результате автономного избыточного выделения ПТГ при прогрессировании ВГПТ.

Наиболее частыми причинами вторичного гиперпаратиреоза являются: хроническая болезнь почек (ХБП), дефицит витамина D или нарушение его метаболизма, синдром мальабсорбции при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дефицит витамина D, по данным Российских клинических рекомендаций, определяется как концентрация 25(ОН)витамина D менее 20 нг/мл (5 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50—75 нмоль/л), адекватные уровни — 30—100 нг/мл (75—150 нмоль/л).

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза — сложный и многофакторный процесс. Ведущими фак-

торами, приводящими к развитию ВГПТ, являются дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальцийчувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов в ОЩЖ, резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов 23 (FGF-23) и др.

При ВГПТ, в случае длительного некомпенсированного течения, развивается гиперплазия клеток ОЩЖ [1]. Первоначально наблюдается диффузный, поликлональный рост клеток (диффузная гиперплазия). При длительной гиперстимуляции происходит активация моноклонального роста быстро пролиферирующих клеток (узловая, нодулярная гиперплазия) [2]. Отдельные группы клеток ОЩЖ пролиферируют более активно, формируя небольшие узелковые образования, которые продолжают увеличиваться в объеме и в последующем инкапсулируются. Данные узелковые образования формируются из более плотно, чем при диффузной гиперплазии, сгруппированных клеток с крупными ядрами и большим количеством секреторных гранул [2]. Диффузная гиперплазия прогрессирует в узловую через стадию диффузной гиперплазии с ранними узловыми изменениями, характеризующуюся формированием мелких узелков без фиброзной ткани. Считается, что узловая гиперплазия является результатом прогрессирования диффузной гиперплазии и характеризуется более агрессивной пролиферацией клеток, сходной с аденоматозными изменениями при ПГПТ [3].

Развитие гиперплазии не только приводит к увеличению объема ОЩЖ, но также меняет свойства железы, ведущие к нарушению нормальной продукции и секреции ПТГ. Уже при диффузной гиперплазии при ВГПТ отмечено статистически значимое уменьшение плотности CaSR и рецепторов витамина D (VDR) по сравнению со здоровой тканью [4].

Стоит отметить, что CaSR, открытый в 1993 г. в лаборатории Brown and Hebert, представляет собой поверхностный рецептор белковой природы, состоящий из 1078 аминокислот и относящийся к суперсемейству G-белков сопряженных рецепторов [5]. Поверхностный домен CaSR ответственен за взаимодействие с ионами кальция сыворотки крови, что приводит к активации рецептора. VDR является членом семейства стероидных (ядерных) рецепторов. В ОЩЖ активация кальцитриолом VDR приводит к снижению синтеза ПТГ и опосредованно – к снижению его секреции [6]. С другой стороны, активация VDR на главных клетках ОЩЖ повышает экспрессию кальцийчувствительных рецепторов через повышение транскрипции гена CaSR [7].

Узловая пролиферация ассоциируется с более значимым снижением экспрессии этих рецепторов и снижением чувствительности к ингибирующему действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ [8, 9]. Вследствие низкой экспрессии CaSR в ОЩЖ снижается способность внеклеточного кальция к подавлению секреции ПТГ и увеличивается синтез гормона [10]. Снижение количества и чувствительности VDR приводит к подавлению супрессивного эффекта кальци-

триола на синтез и секрецию ПТГ, что сопровождается развитием гиперсекреции ПТГ и уменьшением количества CaSR [11]. Патогенез формирования диффузной и узелковой гиперплазии ОЩЖ при ВГПТ представлен на рис. 1.

Важное место в развитии гиперпластических процессов в клетках ОЩЖ в настоящее время отводится увеличению экспрессии в паратиреоидной ткани трансформирующего фактора роста α и его рецепторов [13], а также рецепторов эпидермального фактора роста [14].

В связи с развитием гиперплазии ОЩЖ при ВГПТ мы часто сталкиваемся с ошибочной диагностикой ПГПТ, так как четких топических различий аденома и гиперплазия ОЩЖ не имеют, а большие размеры выявляемых образований часто расцениваются врачами как признак аденомы. В исследовании А.М. Артемовой и соавт. было показано, что у 3 пациентов из 80 обследуемых с ВГПТ на фоне ХБП по данным эхографии выявлено значительное преобладание в размерах одной или двух ОЩЖ над остальными, при этом наибольший размер был более 2 см [15]. Таким образом, постановка диагноза ПГПТ не должна основываться только на выявлении повышенного содержания ПТГ в сочетании с признаками объемного образования ОЩЖ. Диагностическими критериями ПГПТ в первую очередь должны быть лабораторные показатели – гиперкальциемия в сочетании с повышением паратиреоидного гормона. При этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем один раз, прежде чем больному будет назначено расширенное обследование. Следует помнить, что повышенный уровень общего кальция может быть следствием гемоконцентрации, например, при гиперальбуминемии, и сопровождаться при этом нормальным уровнем ионизированного кальция [16].

Для дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза проводится пробное лечение препаратами нативной или активной формы витамина D. При вторичном гиперпаратиреозе это лечение приводит к нормализации уровня ПТГ на фоне восполнения недостатка кальция в крови и в моче. ПГПТ не будет характеризоваться значительными изменениями ПТГ, но существует риск развития или прогрессирования гиперкальциемии [17].

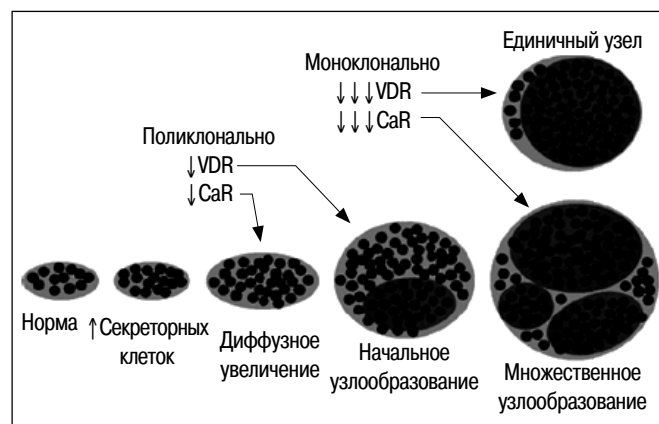


Рис. 1. Развитие диффузной и узелковой гиперплазии ОЩЖ (по материалам [12])

С целью лечения ВГПТ применяется терапия активным витамином D и/или его активными метаболитами. Дозы зависят от тяжести заболевания, риска возникновения побочных эффектов и их подбирают индивидуально. Возможно использование различных режимов введения: постоянный (ежедневный) и интермиттирующий (большие дозы препарата дискретно). Интермиттирующий режим в свою очередь может осуществляться как пероральными формами, так и препаратами для внутривенного введения. Целью терапии являются достижение нормокальциемии и нормофосфатемии, нормализация или оптимизация — при ХБП уровня ПТГ, а также снижение пролиферации клеток ОЩЖ [18].

В работе М. Fukagawa и соавт. было показано, что назначение активных метаболитов витамина D в интермиттирующем режиме — по 4 мкг кальцитриола 2 раза в неделю — приводит к уменьшению объема околощитовидных желез на 40% от исходного уровня до начала лечения. Исследование проводилось у пациентов с ВГПТ вследствие ХБП5, находящихся на гемодиализе, в течение 12 нед. Через 12 нед терапии зафиксировано значимое снижение уровня ПТГ (с $108,0 \pm 13,8$ пмоль/л до $44,1 \pm 8,3$) и объема ОЩЖ (с $0,87 \pm 0,32$ см³ до $0,51 \pm 0,23$). [19] Эти данные подтверждают, что применение активных метаболитов витамина D у пациентов с ВГПТ может приводить не только к снижению уровня ПТГ, но и к регрессу гиперплазии ОЩЖ. При этом необходимо учитывать, что увеличение объема железы более 0,5 см³ (более 1 см в диаметре) в ряде случаев может быть сопряжено с резистентностью к лечению, так как в большинстве случаев уже имеется узелковая (нодулярная) гиперплазия ОЩЖ с меньшим количеством экспрессируемых VDR. [20]

В клинической практике встречаются случаи, когда проведение дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гиперпаратиреозом вызывает немалые трудности. Представляем клинический случай пациентки с диагнозом вторичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита витамина D, объемным образованием правой нижней ОЩЖ более 1 см в диаметре, с положительной динамикой уровня ПТГ, а также полной редукцией образования ОЩЖ на фоне длительной пероральной терапии активными метаболитами витамина D.

Описание случая

Больная С., 67 лет, в 2004 г. обратилась к врачу с жалобами на жажду, учащенное мочеиспускание, боли в спине, выраженную слабость. В анамнезе: наличие мочекаменной болезни (МКБ), длительно существующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При обследовании зафиксировано однократное повышение ПТГ до 277 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), общего кальция — до 3,17 ммоль/л (норма 2,15–2,55 ммоль/л). По результатам допол-

нительного инструментального обследования выявлены: ультразвуковые признаки образования правой нижней ОЩЖ размерами 1,9×1,5×1,5 см, пониженной эхогенности; остеопороз в шейке бедра со снижением минеральной плотности кости (МПК) до -2,5 SD по Т-критерию по данным рентгеновской денситометрии, микронефролитиаз (гиперэхогенные включения диаметром 2–4 мм с акустическими тенями) по данным УЗИ почек. Эндокринологом по месту жительства заподозрен диагноз ПГПТ, костно-висцеральной формы, остеопороза смешанного генеза (гиперпаратиреоидный, постменопаузальный). С целью лечения была назначена терапия этидроновой кислотой (Ксидифон) 20% 50 мл, 2 курса. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения рекомендована консультация хирурга-эндокринолога.

В январе 2007 г. на фоне сохраняющихся жалоб на выраженную жажду, полиурию, никтурию, боли в спине, сильную слабость, повышенное потоотделение, боли в костях и суставах для оценки динамики на фоне консервативного лечения бисфосфонатами пациентка госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ. По результатам обследования подтверждено наличие гиперпаратиреоза (ПТГ 184,6 пг/мл) с нормокальциемией (кальций общ. 2,39 ммоль/л, кальций ион. 1,03 ммоль/л (норма 1,03–1,29 ммоль/л)) и нормофосфатемией (фосфор 0,95 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л)) в сочетании со сниженной экскрецией кальция в суточной моче (1,12 ммоль/сут (норма 2,5–8,0 ммоль/сут)). Маркеры костного метаболизма находились в пределах референсных значений (остеокальцин 16,6 нг/мл (норма 15,0–46,0 нг/мл), β-кросс Лапс 0,2 нг/мл (норма 0,01–0,6 нг/мл), щелочная фосфатаза (ЩФ) 237 ед/л (норма 0–270 ед/л)). С целью топической диагностики выполнено УЗИ ОЩЖ — эхографические признаки объемного образования правой нижней ОЩЖ размером 1,9×1,5×1,5 см. При скintiграфии с ⁹⁹Tc выявлен очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата правой нижней ОЩЖ. Для оценки динамики костных нарушений на фоне консервативного лечения бисфосфонатами (этидроновая кислота) выполнена остеоденситометрия 3 отделов скелета: в проксимальном отделе бедренной кости отмечалось наличие положительной динамики по сравнению с исследованием в 2004 г. (neck -0,9 SD; total 0,0 SD по Т-критерию), в поясничном отделе позвоночника снижения костной массы выявлено не было (L1-L4 -0,5 SD), однако обнаружен остеопороз в лучевой кости, ранее не обследованной (radius 33% -2,8 SD; total -1,6 SD). При анализе степени выраженности висцеральных нарушений подтверждено наличие у пациентки язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, при этом нарушений со стороны почек выявлено не было — креатинин 71 мкмоль/л (СКФ по EPI 75,19 мл/мин/1,73 м²), указания на нефрокальциноз и нефролитиаз по данным УЗИ и КТ почек отсутствуют.

Таким образом, диагноз ПГПТ в процессе госпитализации был отвергнут, и диагностирован ВГПТ. С целью его подтверждения начато лечение препаратами активных метаболитов витамина D — альфа-

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Показатели	N	2004 г.	2007 г.	2008 г. (на фоне приема Альфакальцидола 1 мкг)	2009 г. (при отмене препарата на 6 мес)	2015 г. (на фоне терапии альфакальцидолом 1 мкг + кальция карбонат 1500 мг)
ПТГ, пг/мл	15–65	277	184,6	42,3	165,1	33,4
Кальций общ., ммоль/л	2,15–2,55	3,17	2,39	2,3	2,29	2,49
Кальций ион., ммоль/л	1,03–1,29		1,03	1,14	1,01	1,14
Фосфор, ммоль/л	0,87–1,45		0,95	0,89	0,8	1,01
ЩФ, ед/л	0–270		237		349,8	
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	2,5–8,0		1,12	7,77	1,11	4,33
L1–L4, %			+2		–5	+16
Femur total, %			+6	+3	–3	+12
Femur neck, %			+3	+3	–2	+8
Radius total, %			–3	+8	–5	+6

Таблица 2

Динамика размеров образования ОЩЖ по данным УЗИ.

Годы	2006	2007	2008	2009	2011	2012	2015
Размеры образования, мм	19*15*15	17*14*13	16*14*13	13*12*8	13*10*7	11*7*5	Не визуализируется

кальцидол 1 мкг в сутки под контролем показателей биохимического анализа крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, ЩФ, креатинин с расчетом СКФ 1 раз в месяц). Лечение бисфосфонатами (этидроновая кислота) было прекращено.

При динамическом контроле, через 6 мес от начала приема альфакальцидола, отмечено улучшение общего состояния пациентки, проявляющееся в уменьшении интенсивности болей в костях и суставах, проявлений инсипидарного синдрома. В это же время при лабораторном контроле определялась нормализация уровней ПТГ (16,5 пг/мл), уровень общего кальция был несколько повышен до 2,59 ммоль/л (кальций ион. 1,18 ммоль/л), сохранялась нормофосфатемия (фосфор 1,2 ммоль/л), восстановился нормальный уровень экскреции кальция (кальций в суточной моче 7,77 ммоль/сут), креатинин 75 мкмоль/л (СКФ 69,88 мл/мин/1,73 м²). Показатели костного обмена в референсном диапазоне (остеокальцин 13,7 нг/мл, β-кросс Лапс 0,02 нг/мл, ЩФ 212 ед/л). По данным УЗИ ОЩЖ отмечалась небольшая положительная динамика размеров образования – 1,7×1,4×1,3 мм. По денситометрии в целом динамики не было: в проксимальном отделе бедренной кости (neck -0,7 SD; total 0,4 SD), в поясничном отделе позвоночника (L1–L4 -0,4 SD) и в лучевой кости (radius 33% -2,7 SD; total -2,0 SD).

Учитывая эффективность применения активных метаболитов витамина D (клиническую и лабораторную) – достижение нормального содержания ПТГ, подтвержден диагноз ВГПТ на фоне дефицита витамина D и рекомендовано продолжить терапию – альфакальцидол 1 мкг в сутки.

До 2008 г. сохранялась компенсация основного заболевания (ПТГ 42,3 пг/мл). В июле 2009 г. пациентка дважды перенесла тяжелую пневмонию и в связи с тяжестью состояния самостоятельно прекратила прием препаратов активных метаболитов витамина D (не принимала в течение 6 мес). При отмене препарата вновь развился гиперпаратиреоз на фоне гипокальциемии – повышение ПТГ до 165,1 пг/мл при сохранении

нормокальциемии (кальций общ. 2,29 ммоль/л, кальций ион. 1,01 ммоль/л), нормофосфатемии (фосфор 0,8 ммоль/л). При обращении к эндокринологу эпизод был расценен как компенсаторная реакция организма на сниженное поступление кальция на фоне дефицита витамина D и рекомендовано возобновление терапии альфакальцидолом в прежней дозировке 1 мкг в сутки, к терапии были добавлены препараты кальция (кальция карбонат в дозе 1500 мг/сут).

В период с 2011 по 2015 гг. пациентка амбулаторно продолжала наблюдаться в ФГБУ ЭНЦ. Уровень ПТГ (24–47,8–33,4 пг/мл), а также показатели фосфорно-кальциевого обмена находились в пределах референсных значений, нормализовался уровень кальция в суточной моче (3,46–4,33 ммоль/сут) (табл. 1). При оценке динамики размеров образования околощитовидной железы при помощи УЗИ была выявлена существенная положительная динамика с ежегодным уменьшением размера образования до полного отсутствия его визуализации на УЗИ ОЩЖ в 2015 г. (табл. 2). По данным ежегодного контроля МПК при помощи рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (DEXA) также зафиксирована положительная динамика с приростом МПК в дистальном отделе лучевой кости (DEXA 2015: radius total -1,4 SD; radius 33% -2,0 SD), в поясничном отделе позвоночника до +0,6 SD по Т-критерию и в проксимальном отделе бедренной кости до +0,2 во всем бедре и -1,2 SD по Т-критерию в шейке бедра – данных за остеопороз не обнаружено.

В настоящий момент пациентка продолжает наблюдаться в ФГБУ ЭНЦ, активной клинической симптоматики не наблюдается, терапия продолжается в прежнем объеме.

Обсуждение

За годы наблюдений у данной пациентки на фоне терапии активными метаболитами витамина D изменялся размер образования – уменьшение на 2–3 мм в год (по данным УЗИ ОЩЖ от 2012 г.). Нормализация уровня паратиреоидного гормона, а также регрессия образования ОЩЖ связаны с восполнением дефи-

цита витамина D, что, вероятнее всего, привело к восстановлению количества и чувствительности VDR и CaSR, активации ингибирующего влияния кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ, восстановлению нормального уровня кальция крови и подавлению им выработки ПТГ. Несмотря на большие размеры образования (около 2 см на момент выявления), сочетание с мочекаменной и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в данном клиническом случае речь шла не об истинной аденоме околощитовидной железы, а о гиперплазии на фоне хронической гиперстимуляции продукции ПТГ.

Закключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует прежде всего необходимость неоднократного подтверждения гиперкальциемии, с исключением всех возможных вторичных причин ее развития, до постановки диагноза ПГПТ.

Неверная постановка диагноза может привести к применению необоснованного хирургического вме-

шательства и возникновению послеоперационного рецидива гиперпаратиреоза при отсутствии патогенетического лечения.

В данном случае своевременное (пусть и отсроченное) грамотное дообследование и лечение позволило не только предотвратить применение неверной тактики, но и добиться регресса имевшейся гиперплазии ОЩЖ.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Л и т е р а т у р а

1. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2534-2540. doi: 10.1172/jci118701.
2. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(6):1141-1152.
3. Demiralay E. Comparison of Proliferative Activity in Parathyroid Glands in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Acta Endocrinologica (Bucharest).* 2011;7(4):513-522. doi: 10.4183/aeb.2011.513.
4. Latus J, Lehmann R, Roesel M, et al. Analysis of a-Klotho, Fibroblast Growth Factor-, Vitamin-D and Calcium-Sensing Receptor in 70 Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(1):84-94. doi: 10.1159/000343403.
5. Kifor O, Diaz R, Butters R, et al. The Calcium-sensing Receptor Is Localized in Caveolin-rich Plasma Membrane Domains of Bovine Parathyroid Cells. *J Biol Chem.* 1998;273(34):21708-21713. doi: 10.1074/jbc.273.34.21708.
6. Silver J, Naveh-Manny T, Mayer H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 1986;78(5):1296-1301. doi: 10.1172/jci112714.
7. Canaff L, Hendy GN. Human Calcium-sensing Receptor Gene. *J Biol Chem.* 2002;277(33):30337-30350. doi: 10.1074/jbc.M201804200.
8. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997;51(1):328-336. doi: 10.1038/ki.1997.41.
9. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000;58(5):1980-1986. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00370.x.
10. Canadillas S. Calcium-Sensing Receptor Expression and Parathyroid Hormone Secretion in Hyperplastic Parathyroid Glands from Humans. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2190-2197. doi: 10.1681/asn.2004080657.
11. McCann LM, Beto J. Roles of Calcium-Sensing Receptor and Vitamin D Receptor in the Pathophysiology of Secondary Hyperparathyroidism. *J Ren Nutr.* 2010;20(3):141-150. doi: 10.1053/j.jrn.2010.01.004.
12. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996;5(4):336-341. doi: 10.1097/00041552-199607000-00008.
13. Dusso AS, Sato T, Arcidiacono MV, et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int.* 2006;70:S8-S11. doi: 10.1038/sj.ki.5001595.
14. Артемова А.М., Сморошок В.Н., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Возможности УЗ-томографии в диагностике вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности. // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3. – № 2. – С. 147-161. [Artemova AM, Smorshchok VN, Kuznetsov NS, Bel'tsech DG. Vozmozhnosti UZ-tomografii v diagnostike vtorichnogo giperparatireoza pri khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. *Nefrologiya i dializ* 2001;3(2):147-161. (In Russ.)]
15. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., и др. Клинические рекомендации Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №6. – С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2017;62(6):40-77. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662640-77
16. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): Дис. ... док. мед. наук. – Москва; 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyi giperparatireoz (epidemiologiya, klinika, sovremennyyeprintsipydiagnostikiilecheniya) [dissertation]. Moscow; 2011. (In Russ.)]
17. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of Calcium and 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Proliferation and Proto-Oncogene Expression in Primary Cultures of Bovine Parathyroid Cells*. *Endocrinology.* 1989;125(2):935-941. doi: 10.1210/endo-125-2-935.
18. Regression of Parathyroid Hyperplasia by Calcitriol-Pulse Therapy in Patients on Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 1990;323(6):421-422. doi: 10.1056/nejm199008093230617.
19. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al. Serial Evaluation of Parathyroid Size by Ultrasonography Is Another Useful Marker for the Long-Term Prognosis of Calcitriol Pulse Therapy in Chronic Dialysis Patients. *Nephron.* 2008;68(2):221-228. doi: 10.1159/000188261.

DOI: 10.14341/OMET2017348-53

Информация об авторах [Authors Info]

Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva]; адрес: Российская Федерация, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Dmitriy Ul'yanov street, Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com.

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokryshevan@yandex.ru. Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com. Мирная Светлана Сергеевна, аспирант [Svetlana S. Mirnaya, postgraduate student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Цитировать:

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С.48-53. doi: 10.14341/OMET2017348-53

To cite this article:

Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Kovaleva EV. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):48-53. doi: 10.14341/OMET2017348-53