Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза

Акад. РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ, Т.О. ВАСИЛЬЕВА, д.м.н. Л.Я. РОЖИНСКАЯ, к.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА*

Epidemiology of primary hyperparathyroidism

I.I. DEDOV, T.O. VASILIEVA, L.YA. ROZHINSKAYA, N.G. MOKRYSHEVA

Эндокринологический научный центр, Москва

До середины 70-х годов XX века первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) считали крайне редким заболеванием. После введения в клиническую практику исследования уровня кальция крови, представления о его распространенности и многообразии клинических признаков претерпели значительные изменения. Представленный обзор литературы демонстрирует результаты немногочисленных исследований эпидемиологии ПГПТ, проведенных в различных странах.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, эпидемиология.

Up to the mid-1970s, primary hyperparathyroidism (PHPT) was considered to be a rare pathology. The introduction of methods for the measurement of blood calcium levels into the clinical practice substantially extended knowledge about diverse forms of PHPT and its prevalence. The present review presents results of those sparse epidemiological investigations of PHPT that were carried out in different countries.

Key words: primary hyperparathyroidism, epidemiology

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) и гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТГ).

ПГПТ — наиболее частая причина гиперкальциемии, вторичного остеопороза и патологических переломов. В последние 10 лет показано, что распространенность ПГПТ и количество осложнений, возникающих на его фоне, значительно выше, чем считали ранее. По результатам последних исследований, риск внезапной смерти при ПГПТ значительно превышает популяционный. Так, в исследовании G. Hedback, A. Oden [1] выявлено, что у пациентов, перенесших хирургическое лечение ПГПТ, снижение скорости клубочковой фильтрации на 1 мл/мин повышает риск смерти на 1,2%, увеличение возраста на момент операции на 1 год — на 7%, увеличение объема удаленной опухоли на одну логарифмическую единицу — на 20%, мужской пол — на 58%, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета повышает риск смерти на 74 и 98% соответственно. Это обусловливает высокую актуальность ранней диагностики заболевания на начальных этапах до развития выраженных нарушений, что возможно только при реальной оценке масштабов проблемы и проведении адекватных эпидемиологических мероприятий. Однако эпидемиологическая ситуация с ПГПТ долгое время не была ясна даже в странах с высоким уровнем развития здравоохранения. В России вопросы распространенности ПГПТ никогда не изучались.

Предлагаемый обзор литературы позволит составить представление о результатах немногочисленных работ по исследованию распространенности и заболеваемости ПГПТ и даст возможность планировать аналогичные работы в нашей стране.

Наиболее часто к развитию ПГПТ приводит одиночная аденома ОЩЖ (в 75—85% случаев), реже — их гиперплазия (около 10—15%), одновременное развитие двух аденом (до 4%) и паратиреоидная карцинома (менее 1%) [2, 3].

ПГПТ чаще развивается у лиц в возрасте старше 50 лет, при этом заболеваемость повышается до 2% и более. Средний возраст на момент установления диагноза составляет 54—59 лет. Женщины страдают ПГПТ в 2—3 раза чаще, чем мужчины, причем наибольшие различия отмечают в группе пациентов старше 50 лет, тогда как среди молодых людей они практически отсутствуют [2, 4—6].

Изучение ПГПТ началось немногим более 100 лет назад. Впервые ОЩЖ были описаны у животных (в 1852 г.), при вскрытии индийского носорога, умершего в Лондонском зоопарке. Первое описание этих желез у человека относится к 1880 г., однако их функция оставалась неизученной. В 1896 г. Vassale и Generali продемонстрировали, что паратиреоидэктомия индуцирует тетанию у собак, а в 1906 г. MacCallum и Voegtlin обнаружили, что подобную тетанию можно излечить внутривенным введением кальция. ПТГ был частично получен из бычьих ОЩЖ в 1923 г., а в 1925 г. J. Collip с успехом использовал это вещество для лечения пациента с тетанией. Однако до 1959 г. не удавалось получить полностью очищенный гормон, а также описать его свойства. Его первичная структура была впервые описана Аурбахом (1970, 1972) [7].

© Коллектив авторов, 2010

*E-mail: nm70@mail.ru

Радиоиммунологический анализ для определения содержания в крови паратиреоидного гормона был впервые применен в 60-х годах XX века, и его методика подвергается усовершенствованию по настоящее время. Первое поколение методов радиоиммунологического анализа имело ряд недостатков, так как при этом использовали мультивалентные антитела, связывающиеся не только с ПТГ, но и с С-концевыми фрагментами молекулы ПТГ. Последние вырабатываются при хронической гиперкальциемии любой этиологии, следовательно, указанные методы не позволяли провести дифференциальную диагностику между ПГПТ и другими состояниями, характеризующимися повышением уровня кальция крови. Методы второго и третьего поколения лишены этого недостатка.

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия — специфическое поражение костей вследствие патологического действия повышенного уровня ПТГ — была впервые описана G. Engel в 1864 г., а в дальнейшем — F. Recklinghausen в 1891 г. В 1904 г. M. Askanazy описал пациента с паратиреоидной остеодистрофией и опухолью ОЩЖ, предположив, таким образом, связь между нарушениями в скелете и ОЩЖ. О первом случае успешного лечения заболевания костей путем удаления опухоли ОЩЖ доложил в 1925 г. венский хирург F. Mandl [7].

До середины 70-х годов XX века ПГПТ рассматривали как редкое нарушение фосфорно-кальциевого обмена, сопровождающееся специфическими симптомами. Обязательным для данного заболевания считали поражение органов-мишеней — почек (с развитием нефролитиаза) и костей (с возникновением гиперпаратиреоидной остеодистрофии). В исследованиях, посвященных эпидемиологии первичного гиперпаратиреоза, отмечали его низкую распространенность. Крупнейшее на тот период исследование было проведено в клинике Мейо, Рочестер (США). В исследование включали всех жителей города с подтвержденным диагнозом ПГПТ. Заболеваемость в среднем в 1965—1974 гг. составляла 7,8±1,2 на 100 000 жителей. В 60% случаев заболевание манифестировало патологией почек, в 25% — костными нарушениями, в 2% случаев наблюдалась бессимптомная форма. Критериями постановки диагноза были гистологически подтвержденная гиперплазия или аденома ОЩЖ, гиперкальциемия (уровень кальция > 2,52 ммоль/л при референсных значениях 2,22—2,52 ммоль/л) [8].

Существенные изменения в представлениях об эпидемиологии произошли после введения в 1974 г. определения уровня кальция крови в стандартное биохимическое исследование в странах Западной Европы и Северной Америки [8]. Было обнаружено, что истинная распространенность ПГПТ в популяции значительно превосходит предполагавшуюся ранее за счет мягких (мало- и бессимптомных) форм, имеющих стертую симптоматику и не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. В результате эффекта наверстывания («catch-up» эффект) в 1974 г. наблюдался пик заболеваемости ПГПТ в США, которая составила 129 на 100 000 жителей в год. При этом доля мягких и бессимптомных форм возросла с 18 до 52% [8, 9]. В последующем число впервые выявленных случаев ПГПТ значительно снизилось: в период с 1974 по 1982 г. определяли 82,5 случаев на 100 000 жителей, с 1983 по 1992 г. — 29,1 случев на 100 000 жителей. К 2001 г. выявляли в среднем 15,7 случаев на 100 000 жителей, что, по всей вероятности, и отражает истинную эпидемиологическую ситуацию [8, 9].

Увеличение доли мягких форм объясняется их преобладанием в структуре заболеваемости ПГПТ. Однако в отсутствие скрининговых исследований по определению кальция большая часть подобных случаев остается недиагностированной, поскольку зачастую единственным симптомом заболевания служит гиперкальциемия. Так, в исследовании, проведенном в клинике Мейо, с момента введения скрининговых исследований по определению кальция 92% пациентов с ПГПТ начали обследовать вследствие обнаружения у них повышенного уровня кальция, а не клинических признаков заболевания [8].

В настоящее время нет сомнений в широкой распространенности ПГПТ — он занимает 3-е место среди патологии эндокринной системы после сахарного диабета [10] и заболеваний щитовидной железы [11]. Но отсутствие крупных многоцентровых международных исследований, основанных на единых критериях диагностики, приводят к широким колебаниям эпидемиологических данных в разных странах. В настоящее время распространенность в разных странах составляет от 0,5 до 34 на 1000 жителей [5, 12, 13].

Например, в США распространенность составляет от 1 до 4 на 1000 жителей [8], в Европе 3—4 на 1000 жителей [14], а по результатам исследований в Дании распространенность — от 4 до 10 случаев на 1000 жителей [13]. В Европе в среднем соотношение женщин и мужчин составляет 5:1 [14], в Швеции около 3% женщин в постменопаузе, а в Германии 2% всего населения старше 55 лет имеют диагноз ПГПТ. В Норвегии распространенность ПГПТ в популяции лиц моложе 76 лет составляет 0,17% у мужчин и 0,45% у женщин [15]. Заболеваемость в Дании среди женщин в постменопаузе составляет 30 на 1000 [13]. В США регистрируемая заболеваемость ПГПТ составляет 33 на 100 000 жителей в год [8].

В последние годы проведено несколько крупных, заслуживающих внимания, исследований, посвященных эпидемиологии ПГПТ в различных странах [5, 16].

Так, в Швейцарии с 2000 по 2004 г. ретроспективно исследовали распространенность ПГПТ сре-

ди госпитализированных пациентов [17]. Данные о всех случаях госпитализации по поводу этого заболевания как в частные, так и в государственные клиники были получены из Швейцарского национального бюро статистики. За указанный период выявлены 3052 случая ПГПТ, из них в 1381 произведено хирургическое вмешательство. При этом частота госпитализации составила в среднем 8,3 случая на 100 000 жителей. В связи с возрастными различиями распространенности ПГПТ показатель госпитализации оценивался среди пациентов различных возрастных групп. Как было показано в ранее проведенном в Дании исследовании [13], средний возраст пациентов за период 1980—1999 гг. увеличился, что свидетельствует об изменении возрастной структуры данного заболевания. У детей и подростков (от 0 до 19 лет) этот показатель составил 0,5 на 100 000, среди пациентов от 20 до 49 лет — 2,1 на 100 000, лиц старше 50 лет — 21,6 на 100 000. Наибольший показатель госпитализации был отмечен среди пациентов старше 80 лет: у женщин он составил 50,4 на 100 000, у мужчин — 23,8 на 100 000. Значимые различия по частоте госпитализации среди женщин и мужчин были отмечены у пациентов в возрасте старше 50 лет (31,6 случаев на 100 000 для женщин и 9,7 на 100 000 у мужчин). Для пациентов моложе 50 лет соотношение женщины/мужчины было небольшим (1,9 и 1,2 на 100 000 соответственно).

Распространенность ПГПТ среди всех пациентов, госпитализированных в связи с различными заболеваниями в клиники Швейцарии в указанные годы, составила 61,2 на 100 000 у женщин и 22,7 на 100 000 у мужчин. В среднем этот показатель составил 43,8 на 100 000 человек. Среди пациентов старше 50 лет распространенность у женщин значительно превышала таковую у мужчин (108,6 и 32,3 на 100 000 человек соответственно). У 45,2% всех включенных в исследование пациентам было проведено хирургическое лечение заболевания. Результаты этого исследования представляют большой интерес для понимания масштабов проблемы. Однако, учитывая его ретроспективность, нельзя исключить возможность системной ошибки в результате оценки различных баз данных, в которых учитывались все случаи болезни, закодированные как E 21.0 по МКБ. Недостатком также является отсутствие данных о частоте обнаружения мягких и нормокальциемических форм заболевания [16].

Десятилетнее проспективное исследование эпидемиологии ПГПТ было проведено в Великобритании [5]. В отличие от описанного выше швейцарского исследования, в котором изучали все случаи госпитализации пациентов по поводу ПГПТ и соотносили их с общим числом госпитализированных по разным причинам пациентов, в указанное исследование были включены все жители одного округа Шотландии старше 20 лет. У всех пациентов при выявлении гиперкальциемии (однократное повышение уровня кальция в сыворотке крови более 2,55 ммоль/л) исследовали уровень ПТГ в крови, кальция и креатинина в моче. При этом формировали группу обследуемых, у которых предполагали ПГПТ. Критериями включения в эту группы были увеличение уровня кальция больше 2,55 ммоль/л в 2 измерениях при ПТГ >3 пмоль/л (референсные значения 2—6,9 пмоль/л) или при увеличении уровня кальция >2,55 ммоль/л в одном измерении и увеличении ПТГ >6,9 пмоль/л. Затем всех пациентов, у которых предполагали ПГПТ, обследовали более тщательно для того, чтобы подтвердить или опровергнуть диагноз. Окончательно доказанным диагноз считали при наличии одного или нескольких из следующих критериев: гистологически подтвержденной аденомы или гиперплазии ОЩЖ, положительного результата сцинтиграфии с технецием-99, наличии подтверждающих диагноз медицинских документов или сведений о хирургическом вмешательстве по поводу ПГПТ. Кроме того, диагноз считали подтвержденным при соотношении клиренс кальция/клиренс креатинина в моче >0,03 в сочетании с гиперкальциемией или при экскреции кальция с мочой более 7 ммоль/сут. Исследование содержания кальция в моче использовали также для исключения семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Результаты этого исследования представляются большой интерес, так как демонстрируют распространенность ПГПТ, анализированную на генеральной совокупности. К сожалению, оно не содержит сведений о распространенности мягких и, тем более нормокальциемических вариантов заболевания. В нем также отсутствуют данные о числе пациентов, принимавших антиостеопоротическую терапию, способную искажать показатели фосфорно-кальциевого обмена. В результате исследования за 10 лет были выявлены 2709 пациентов с ПГПТ, из них 1918 (70,8%) женщин и 791 (29,2%) мужчин. Средний возраст мужчин составлял 64 года, женщин — 68 лет. Более 90% пациентов были старше 40 лет, риск развития заболевания повышался с увеличением возраста. Соотношение женщины/мужчины возросло от 2 (для пациентов 40—49 лет) до 4 (для исследуемых старше 80 лет). В результате заболеваемость ПГПТ составляла в разные годы от 4,13 до 11,3 случая на 10 000 жителей. Распространенность в разные годы составляла от 1,82 до 6,72 случаев на 1000 жителей. При этом данных по степени тяжести и доле нормокальциемических форм в результатах этого исследования также не содержится.

Таким образом, результаты указанных исследований подтверждают основные особенности эпидемиологии ПГПТ, одной из которых является высокая распространенность среди женщин старших возрастных групп [5, 17].

Первым этапом для постановки диагноза при исследовании эпидемиологии ПГПТ служит определение гиперкальциемии, так как ПГПТ является ее самой частой причиной [16]. При обнаружении гиперкальциемии требуются дополнительные исследования (определение уровня ПТГ, выделения кальция с мочой и инструментальные методы исследования для топической диагностики). Дифференциальный диагноз проводят с целым рядом заболеваний, также характеризующихся наличием гиперкальциемии. В частности, она развивается в 20—30% случаев всех злокачественных новообразований.

Выделяют несколько механизмов увеличения уровня кальция крови при онкологических заболеваниях. Гиперкальциемия может быть обусловлена активизацией процессов костной резорбции, особенно при множественной миеломе и раке молочной железы. Разрушение костной ткани происходит в результате метастатического поражения костей, а также под воздействием секреции опухолевыми клетками факторов, стимулирующих образование или повышающих активность остеокластов. Плоскоклеточные карциномы (пищевода, легких и т.д.), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и некоторые другие злокачественные новообразования способны выделять белок, родственный паратгормону, приводящий к гиперкальциемии не только путем активации резорбции костной ткани, но и увеличения реабсорбции кальция в канальцах почек. Эктопическая продукция 1,25-дигидроксивитамина D лимфомами некоторых типов и овариальными дисгерминомами также приводит к увеличению уровня кальция в крови. Известны около 10 случаев секреции ПТГ клетками злокачественных опухолей [18].

Гиперкальциемия характерна для семейной гипокальциурической гиперкальцемии, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, надпочечниковой недостаточности, синдрома Бернетта (или молочно-щелочного синдрома), интоксикации витамином D [19].

Важным и малоизученным остается вопрос о распространении мягких (малосимптомных и бессимптомных) форм ПГПТ, которые в большинстве своем приводят к развитию легкого остеопенического синдрома без переломов и ярких клинических признаков. Уже более 30 лет известно, что их распространенность в популяции превышает частоту выявления форм с клиническими проявлениями [20], но до настоящего времени не существует полноценных эпидемиологических исследований, позволяющих составить истинную картину. Работы, описывающие эпидемиологию этих форм ПГПТ, крайне немногочисленны, а их данные гораздо более противоречивы. Согласно результатам одного из исследований [4], распространенность мягких форм ПГПТ среди всех диагностируемых случаев в странах Западной Европы и Северной Америки в 1965 г. составляла 5%, но после введения в клиническую практику определения кальция в крови составила 25% (в 1975 г.). В последующем доля мягких форм увеличивалась, составив к 1990 г. 80%. Однако стоит иметь в виду, что диагностика ПГПТ была затруднена в связи с использованием методов радиоиммунологического анализа первого поколения, и лишь в 1987 г. стали доступны методы второго поколения, позволяющие более точно проводить дифференциальную диагностику ПГПТ с другими состояниями, характеризующимися гиперкальциемией.

При установленном диагнозе ПГПТ необходимо учитывать возможность наличия у пациента синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го и 2-го типа (МЭН-1 и МЭН-2), который наблюдается в 5% случаев [21, 22]. При МЭН-1 паратирома развивается практически во всех случаях, к 50 годам распространенность ПГПТ среди пациентов с синдромом МЭН достигает практически 100% [23], при МЭН-2 ПГПТ возникает в 10—20% случаев [24].

Синдром МЭН — редкая патология, только 2—4% случаев ПГПТ являются частью МЭН 1-го типа [23—25]. ПГПТ при этом синдроме служит первым клиническим признаком заболевания и развивается в отличие от остальных случаев ПГПТ, преимущественно в раннем возрасте (20—25 лет) [23, 26].

Пока не определены причины мягких форм ПГПТ — являются ли они началом или самостоятельной формой заболевания. До настоящего времени не обнаружено ни одного надежного предиктора прогрессирования заболевания [2]. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного (пожизненного) доброкачественного течения мягкой формы ПГПТ у большинства пациентов, но несмотря на это вопрос подбора адекватного лечения для них постоянно пересматривается в сторону ограничения группы, для которой безопасна консервативная тактика. Вопрос тактики ведения пациентов с мягкими формами ПГПТ требует детальной оценки высокого риска внезапной смерти, который по результатам отдельных работ у пациентов с манифестными формами выше популяционного, даже после радикальной паратиреоидэктомии [1]. Причиной этого могут быть как уже известные нарушения функции почек, высокий риск развития низкотравматичных переломов, так и развитие других заболеваний в результате возможных метаболических нарушений, нарушения сердечно-сосудистой системы и других систем, не оцениваемых при использовании стандартного алгоритма диагностики ПГПТ. Отдельные исследования [10], проводимые по данному вопросу, включали лишь пациентов с клинически выраженным ПГПТ.

Риск прогрессирования ПГПТ может быть связан с полиморфизмом определенных генов. Напри-

мер, наличие A990G полиморфного варианта гена кальцийчувствительного рецептора в 13 раз повышает риск развития гиперкальциурии у пациентов с мочекаменной болезнью и в 4 раза — риск развития нефролитиаза.

В России до недавнего времени исследованию ПГПТ не уделяли серьезного внимания. Его широкая распространенность стала привлекать внимание только в последние годы, что явилось следствием улучшения информированности эндокринологов и хирургов, а также благодаря активной работе по лечению и профилактике остеопороза, повышению доступности исследования уровня кальция и ПТГ. До 2000 г. практически не диагностировали бессимптомные и малосимптомные формы ПГПТ, а клинически проявляющиеся формы, часто на этапе тяжелых осложнений, диагностировали в 85—90% случаев. По предварительным данным ЭНЦ, где создана база данных пациентов с ПГПТ, доля мягких форм, при которых не требуется госпитализация пациента и которые можно вести консервативно, достигает 20—30% и сопоставима с долей крайне тяжелых случаев, требующих значительно больших экономических и медицинских затрат. Это свидетельствует о необходимости проведения в России крупных и продолжительных эпидемиологических исследований, позволяющих определить объемы необходимой и наиболее рациональной высокоспециализированной медицинской помощи и диагностировать заболевание на начальных этапах, до развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hedback G., Oden A.* Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. Eur J Clin Inv 1998;28:1011—1018.
2. The American Association of clinical endocrinologists and The American Association of endocrine surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocrine Pract 2005;11:1.
3. *DeLellis R.A., Mazzaglia P., Mangray S.* Primary hyperparathyroidism: a current perspective. Arch Pathol Lab Med 2008;132:8:1251—1262.
4. *Adami S., Marcocci C., Gatti D.* Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res 2002;17:Suppl 2:N18—N23.
5. *Ning Yu, Peter T. Donnan, Michael J. Murphy and Graham P. Leese.* Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. J Clin Endocrinol 2009;71:485—493.
6. *Heath H., Hodgson S.F., Kennedy M.A.* Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. New Engl J Med 1980;302:189—193.
7. How to treat. Hyperparathyroidism. Australian doctor 2002;4—8.
8. *Wermers R.A., Atkinson E.J, Achenbach S.J. et al.* Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993—2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res 2006;21:1:171—177.
9. *Melton L.J. 3rd.* Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965—1992. Ann Int Med 1997;126:6:433—440.
10. *Morris A.D., Boyle D.I., MacAlpine R. et al.* The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration. Br Med J 1997;315:524—528.
11. *Flynn R.W., Macdonald T.M., Jung R.T. et al.* Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metabol 2006;91:2159—2164.
12. The Mattson Jack Group. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen. 2003.
13. *Blichert-Toft M., Mollerup C.L., Feldt-Rasmussen U.F. et al.* [Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark. Ugeskr Laeger 1993;155:765—769.
14. *Nilsson I.L., Yin L., Lundgren E. et al.* Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe —nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. J Bone Miner Res 2002;17:Suppl 2:N68.
15. *Jorde R., Bonaa K.H., Sundsfjord J.* Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. J Clin Epidemiol 2000;53:1164—1169.
16. *Palmér M., Jakobsson S., Akerström G., Ljunghall S.* Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. Eur J Clin Inv 1988;18:1:39—46.
17. *Richerta L., Trombettia A., Herrmanna F.R. et al.* Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. Swissmedwkly 2009;139:27—28.
18. *Rubin M.R., Bilezikian J.P., McMahon, D.J. et al.* The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metabol 2008;93:3462—3470.
19. *Polyzois Makras, Socrates E.* Papapoulos Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones 2009;8:2:83—95.
20. *Bilezikian, JP, Silverberg, SJ, Shane*, E, et al. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1991;6:Suppl 2:S85.
21. *Khan Bilezikian.* Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 2000;163:2.
22. *Trump D., Farren B., Wooding C. et al.* Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MENI). Q J Med 1996;89:653—669.
23. *Beers M.H., Berkow R.* (Eds.). The Merck manual of diagnosis and therapy. 17th ed. West Point, PA. Merck & Co Inc 1999.
24. *Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86.
25. *Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al.* Screening of the MEN1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. Cancer Res 2000;60:5553—5557.
26. *Marx S.J.* Multiple endocrine neoplasia type 1. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. 8-th. New York: McGraw-Hill 2001;943—966.