

И.А. Баранова¹, Т.В. Клемушина², Т.А. Зыкова¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА – НЕВИДИМАЯ ЧАСТЬ АЙСБЕРГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,²ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»,

Россия, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: baranova.irina2601@gmail.com

В работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы с анализом эпидемиологии первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Отмечено, что ранее ПГПТ считался тяжелым инвалидизирующим заболеванием с развитием осложнений в виде нефролитиаза или остеопороза. Однако в последнее время благодаря данным, полученным в ряде стран Европы и в Северной Америке на базе популяционных и скрининговых исследований кальция крови, открылась «невидимая часть айсберга» – большое количество мягких (малосимптомных и бессимптомных) форм. В настоящее время, по мнению разных авторов, распространённость ПГПТ составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения, т.е. около 1%, а среди лиц старше 55 лет – около 2%. Особый интерес представляет исследование нормокальциемической формы ПГПТ, которая в последнее время диагностируется более часто. Поскольку в России анализ на кальций крови не является рутинным исследованием, то пациенты с ПГПТ получают специализированную помощь чаще всего на стадии необратимых осложнений. Поэтому в настоящее время назрела необходимость повышения осведомленности врачей об эпидемиологии и клинической картине ПГПТ и выявления групп риска этого заболевания с последующим внедрением алгоритма диагностики в повседневную практику.

Ключевые слова: гиперкальциемия, скрининг, первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз.

I.A. Baranova¹, T.V. Klemushina², T.A. Zyкова¹

EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM – INVISIBLE PART OF THE ICEBERG (LITERATURE REVIEW)

¹Northern State Medical University,²Arkhangelsk municipal clinical hospital named after E.E. Volosevich

51 Troitskaya st., Arkhangelsk, 163000, Russia. E-mail: baranova.irina2601@gmail.com

An overview of Russian and foreign literature data with an analysis of the epidemiology of primary hyperparathyroidism (PHPT) was made. It was noted, that previously PHPT was considered a severe disabling disease with the development of complications such as nephrolithiasis and osteoporosis. However, recently, the data of population-screening studies of blood calcium in several countries in Europe and North America opened the «invisible part of the iceberg» - a large number of mild (oligosymptomatic and asymptomatic) forms of the disease. According to different authors, the prevalence of PHPT is 0.5 to 34 cases per 1000 population, i.e. about 1%, and among people over 55 years – about 2%. Normocalcemic PHPT – a newly detected form nowadays is of particular interest. To date, analysis of blood calcium in Russia is not a routine biochemical test, and patients with PHPT often receive specialized care at the stage of irreversible complications. Therefore, it is necessary to increase the awareness of physicians about the epidemiology and clinical presentation of the disease, to identify risk groups of PHPT and implement the diagnostic algorithms in the daily doctor's practice.

Keywords: hypercalcemia, health screening, primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparathyroidism.



Ежегодно в мире выявляется около 4 млн человек, страдающих первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) [1,2]. В настоящее время ПГПТ является третьим по распространенности эндокринным заболеванием после сахарного диабета и патологии щитовидной железы [3,4,5]. Однако несвоевременная диагностика данного заболевания может привести к запоздалому оперативному лечению и развитию тяжелых и необратимых осложнений у населения [6, 7, 8].

Данные последних исследований демонстрируют, что у пациентов с ПГПТ имеется высокий риск преждевременной смерти и инвалидности независимо от формы заболевания. К осложнениям ПГПТ относятся низкоэнергетические переломы, рецидивирующий нефролитиаз, а также метаболические нарушения во многих органах и системах. Так, в результате ряда исследований обнаружено, что гиперпаратиреоз сопряжен с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [9,10]. Также, у этой группы пациентов отмечается повышенная частота развития ожирения и сахарного диабета второго типа [3].

Долгое время ПГПТ рассматривался во врачебной среде как редкое и тяжелое заболевание, но после ряда популяционных исследований с определением уровня кальция крови представление об эпидемиологии и клинической картине этого заболевания претерпело значительные изменения.

Большинство случаев ПГПТ составляют мягкие (малосимптомные и бессимптомные) формы, которые требуют от специалистов повышенного внимания и длительного наблюдения, а также принятия решений по тактике ведения данных пациентов (консервативное или оперативное лечение). Однако в связи с отсутствием в развивающихся странах целевой программы по скринингу ПГПТ многие случаи остаются недиагностированными, что негативно влияет на качество и продолжительность жизни этих лиц. Таким образом, сегодня все больше возрастает необходимость повышения осведомленности врачей разных специальностей об эпидемиологии и клинической картине ПГПТ, а также выявления групп риска и разработка более подробных алгоритмов обследования таких пациентов.

Мировая распространенность

В «доскрининговую эру» (1965-1973) заболеваемость ПГПТ в США (г. Рочестер) составляла 15 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Однако после внедрения анализа уровня кальция крови в алгоритм рутинного биохимического обследования в июле 1974 г. заболеваемость увеличилась более чем в 7 раз — до 112 на 100 тыс. человеко-лет [11]. Столь значительный рост новых случаев ПГПТ был обусловлен широким выявлением малосимптомных и бессимптомных форм, составляющих, по данным разных авторов, до 80% всех случаев заболевания.

Далее «эпидемия» ПГПТ началась и в странах Европы, где было выполнено несколько крупных исследований в области эпидемиологии этого заболевания [12,13].

В Шотландии в период с 1997 по 2006 гг. было проведено проспективное исследование, основанное на скрининге уровня кальция крови у всех жителей старше 20 лет [14]. В исследование включали пациентов с подо-

зрением на ПГПТ при обнаружении гиперкальциемии однократно на уровне более 2,55 ммоль/л, затем у этих лиц дополнительно определяли уровень паратормона и данные по экскреции кальция с мочой. Диагноз ПГПТ считался окончательным при наличии гистологически подтвержденной аденомы или гиперплазии паращитовидной железы, а также при выполнении сцинтиграфии с технецием-99. За десятилетний период исследования диагноз первичного гиперпаратиреоза был подтвержден у 2709 человек (1918 женщин (70,8%) и 791 мужчина (29,2%)). Распространенность диагностированного ПГПТ увеличилась более чем в 3,5 раза — с 1,82 на 1000 человек в 1997 г. до 6,72 на 1000 человек в 2006 г., что, вероятно, и было связано с улучшением диагностики. Заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 тыс. жителей. Также авторы отметили, что распространенность ПГПТ увеличивалась с возрастом, а пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами с ПГПТ составляло 2:1 в возрасте 40-49 лет и повышалось до 4:1 у лиц старше 80 лет.

Поданным Richert L. и соавт., в период с 2000 по 2004 гг. в Швейцарии были госпитализированы 3502 пациента с ПГПТ, из них первичный диагноз данного заболевания был установлен лишь в 40% случаев. Заболеваемость ПГПТ составила 3,2 на 100 тыс. жителей, а распространенность среди всех госпитализированных в связи с различными заболеваниями лиц в клинику Швейцарии в эти годы составила 43,8 случая на 100 тыс. человек. Распространенность ПГПТ увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 80 лет и старше — 63,7 на 100 тыс. жителей. У детей и подростков (от 0 до 19 лет) частота госпитализаций была самой низкой и составила 0,5 на 100 тыс. жителей, у пациентов от 20 до 49 лет — 2,1 случай на 100 тыс. жителей, а среди лиц старше 50 лет — 21,6 случаев на 100 тыс. жителей. Тенденция преобладания частоты госпитализаций была отмечена у женщин и имела место среди пациентов 50 лет и старше, где-то соотношение уже составило 3:1 (у женщин — 31,6 случая на 100 тыс. жителей и у мужчин — 9,7 случая на 100 тыс. жителей), но соотношение мужчины /женщины в группе лиц моложе 50 лет было не столь значительным (1,9 случая к 1,2 случая на 100 тыс. жителей соответственно) [15].

В Австрии в восьмилетнем исследовании (1983-1990 гг.) с участием 45217 госпитализированных пациентов устойчивая гиперкальциемия имела место у 124 (0,3%) человек. При дальнейшем клиническом и биохимическом обследовании диагноз ПГПТ был установлен у 40 человек (32%), а заболеваемость ПГПТ составила 89,6 на 100 тыс. пациентов в год. Заболеваемость ПГПТ у женщин и мужчин, так же как и в других исследованиях, значительно различалась — 124,2 против 31,5 на 100 тыс. человек соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости был обнаружен у женщин старше 66 лет (268,8 на 100 000 человек). У 19 пациентов (48%) наблюдались классические симптомы ПГПТ, 14 пациентов имели минимальную симптоматику (35%), а у 7 (17%) пациентов была установлена бессимптомная форма ПГПТ. Авторы делают заключение, что заболеваемость и симптоматика ПГПТ в Австрии соответствует таковой в других странах, и подчеркивают необходимость рутинной диагностики уровня кальция сыворотки в популяции [16].



По данным другого популяционного исследования, выполненного в Дании, к 1993 г. распространенность ПГПТ составила от 0,4 до 1% у взрослых и достигала 3% у женщин старше 60 лет. Показатель заболеваемости составил около 25-30 новых случаев на 100 тыс. взрослых в год при выполнении рутинного скрининга на гиперкальциемию. У женщин старше 60 лет заболеваемость приближалась к 200 случаям на 100 тыс. населения. Патологоанатомическое исследование позволило установить наличие заболевания паращитовидных желез в 10% случаев, но из них аденомы составили 1/3 случаев, а гиперплазии имели место в 2/3 случаев. Ежегодная частота хирургических вмешательств в Дании, тем не менее, в настоящее время находится на низком уровне — всего около 2 случаев на 100 тыс. населения [17].

Исследования, основанные на скрининге уровня кальциемии, проведенные в Швеции в 1976-2002 гг., также продемонстрировали достаточно высокую распространенность ПГПТ среди женщин в период менопаузы (55-75 лет) — около 2,1% [18].

Следует отметить, что в странах Африки и Азии распространенность ПГПТ намного меньше, чем в других странах. По данным исследования в городе Бейджинг, Китай, распространенность ПГПТ составила 0,204% [19]. В странах Южной Африки — 1 случай на 1 тыс. жителей [1]. По данным исследований в Индии и Японии, частота ПГПТ остается недооцененной в большинстве случаев это заболевание выявляется на стадии костных и почечных осложнений, однако следует иметь в виду, что манифестация заболевания наступает в этой популяции в более молодом возрасте [20, 21].

Распространенность в России

В России до начала XXI в. проблема эпидемиологии ПГПТ была малоизученной в связи с отсутствием крупномасштабных клинических исследований, а также в связи с невозможностью выполнения на регулярной основе анализа на кальций крови в процессе рутинного биохимического обследования пациентов. Долгое время большинство научных работ в России описывали лишь осложненные формы ПГПТ на базе малых групп прооперированных пациентов, что не позволяло оценить истинную распространенность заболевания. Изучению различных аспектов ПГПТ были посвящены работы Е. И. Корхова (1960), А. Л. Стуккея (1966), О. П. Тиктинского и его сотрудников (1972, 1976, 1985), О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974), А. С. Игнатьевой и соавт. (1978, 1983), Е. Г. Цариковской и соавт. (1978, 1979), А. П. Калининой и соавт. (1990, 1992).

Из 183 пациентов, направленных в клинику госпитальной хирургии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени акад. И. И. Павлова с подозрением на ПГПТ или наблюдавших в других лечебных учреждениях в период с 1961 по 1994 г., диагноз был подтвержден у 107 пациентов во время операции. Среди обследуемых также преобладали женщины (75,7%). Возраст больных колебался от 10 до 69 лет, составляя, в среднем, 45 лет [22].

Цацев Д. А. обследовал 36 пациентов с ПГПТ, поступивших в клинику хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов с курсом урологии Ставропольской государственной ме-

дицинской академии в период с 1999 по 2008 гг. В этой группе преобладали пациенты женского пола: 82,4 % в основной группе и 89,4% в контрольной. Длительность симптомов ПГПТ, в среднем, составила $6,8 \pm 3,1$ лет [23].

Пархисенко Ю. А. и соавт. в своих публикациях отметили, что в период с 2003 по 2006 гг. 1080 пациентов были направлены на консультации в областную больницу Воронежской области с предположительным диагнозом ПГПТ. У 80 пациентов был выявлен ПГПТ, из них 75% пациентов были оперированы, но до 2003 г. в этой же клинике наблюдались только 3 пациента с ПГПТ [24].

Первые объективные данные о распространенности ПГПТ в России были получены в крупном исследовании, проведенном в период 1990- 2009 гг на базе ФГУ ЭНЦ в Москве, где была создана первая электронная база данных пациентов с ПГПТ. В исследование был включен 561 пациент из Москвы, Московской обл. и 53-х регионов России. В 2010 г. по результатам анализа этой базы данных выявили, что ПГПТ наиболее часто диагностировали в Москве — 0,042 на 1 тыс. взрослого населения, а также относительно высокий уровень выявления ПГПТ был отмечен в Московской области и Краснодарском крае — 0,01 на 1 тыс. взрослого населения. В остальных регионах (Тюменская область (n=28), Томская область (n=3), Ростовская область (n=10), Республика Карелия (n=5), Ульяновская область (n=4)) распространенность ПГПТ была значительно ниже — менее 0,009 на 1 тыс. населения. Однако в ряде регионов (Иркутск, Ставрополь, Московская область, Санкт-Петербург, Воронеж) количество пациентов с ПГПТ, возможно, было несколько выше, что может быть связано с автономной активностью хирургических клиник, различных ведомственных медицинских учреждений с квалифицированной и хорошо оснащенной клинической базой [25]. По окончании этого исследования заключили, что заболеваемость ПГПТ в Москве в 2007 г. составляла 6,8 на 1 млн взрослого населения, что значительно меньше данных зарубежных исследований. Распространенность ПГПТ в Москве в 2007 г. составила 2,42 на 100 тыс. взрослого населения, в 2008 г. — 2,8 на 100 тыс., а в 2009 г. — 3,1 на 100 тыс. взрослого населения, что также не соответствует уровню заболеваемости в других странах (от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей).

Среди пациентов с ПГПТ преобладали женщины (соотношение мужчин и женщин в среднем составляло 1:8). Пик заболеваемости приходился на период 50-60 лет, средний возраст составил 54 года. Основная часть пациентов с ПГПТ в России имела манифестную форму заболевания (в целом по группе — 79%) и нуждалась в проведении хирургического лечения. Частота костной формы была 43%, а в сочетании с висцеральными нарушениями — 46% [26].

Во многих областях России «эпидемия» ПГПТ еще не началась, поэтому требуется повышенное внимание врачей и проведение популяционных исследований для выявления истинной частоты ПГПТ в российской популяции.

Эпидемиология малосимптомных и бессимптомных форм ПГПТ. Одним из актуальных вопросов настоящего времени является изучение распространенности мягких (малосимптомных и асимптомных) форм ПГПТ. В большинстве случаев мягкие формы характеризуют-



ся отсутствием выраженных клинических признаков и развитием легкого остеопенического синдрома без переломов. Особый интерес к этим формам возник в связи с большей доступностью анализов на кальций и паратгормон, а также повсеместному активному скринингу на раннюю диагностику остеопороза, благодаря чему стали выявляться новые случаи и ПГПТ.

Распространенность мягких форм ПГПТ среди всех диагностируемых случаев в странах Западной Европы и Северной Америки до 1965 г. составляла не более 5%, однако к 1975 г., после введения в клиническую практику определения уровня кальция крови, частота выявления увеличилась до 25%, а в 1990 г. достигла 80% [1]. В России, по мнению некоторых авторов, вплоть до 2000 г. практически не выявляли и не лечили малосимптомные формы, в то время как манифестные наблюдали у 85-90% оперированных пациентов с ПГПТ.

В исследовании Мокрышевой Н. Г. доля пациентов с мягкой формой с 2004 по 2009 гг. достигала 31,8 (7% в предыдущие годы). В 7% случаев наблюдалась асимптомная форма ПГПТ. При мягкой и асимптомной формах не было значимых половых и возрастных особенностей [3].

По мере изменений в клиническом профиле ПГПТ в сторону бессимптомного течения возник вопрос о том, является ли паратиреоидэктомия необходимой рекомендацией для всех пациентов с этим заболеванием. Поэтому, в 1990 г. на конференции Национального института здоровья США были определены показания к хирургическому лечению таких пациентов: возраст моложе 50 лет, превышение уровня общего кальция в крови более, чем на 1,6 мг/дл выше верхней границы нормы (выше 3 ммоль/л), кальциурию более 400 мг/сутки, снижение клиренса креатинина более чем на 30%, наличие висцеральных осложнений ПГПТ, таких как нефролитиаз, а также снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при остеоденситометрии более, чем на -2 SD по Z-критерию в любом отделе скелета (позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости, лучевой кости), и невозможность полноценного динамического наблюдения, а также тяжелые психоневрологические расстройства [27]. Таким образом, при отсутствии медицинских показаний к операции устанавливалась мягкая форма ПГПТ.

В некоторых исследованиях были получены данные о возможности длительного доброкачественного течения мягкой формы ПГПТ у большинства пациентов, однако у другой части пациентов с течением времени наблюдалось прогрессирование клинических проявлений. Это обусловило необходимость пересмотра некоторых критериев в 2002 г., а затем и в 2008 г.: критичный уровень кальцеирии был определен не более, чем как на 1 мг/дл. (0,25 ммоль/л) превышающий верхнюю границу нормы, СКФ — не менее 60 мл/минуту и снижение МПКТ — более, чем на -2,5 SD по T-критерию в любом отделе скелета. Возраст старше 50 лет и наличие висцеральных осложнений, таких как нефролитиаз, остались неизменными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ [28].

Являются ли мягкие формы самостоятельным заболеванием или начальной стадией течения ПГПТ, на данный момент неясно. Требуется проведение продолжительных исследований для выявления более точной распространенности мягких форм в популяции и возможных предикторов прогрессирования заболевания.

Нормокальциемический вариант ПГПТ

Особый интерес в последнее время представляют нормокальциемические формы ПГПТ (нПГПТ). За последние 10-20 лет исследователи стали отмечать, что имеются пациенты с повышенным паратгормоном и стойко нормальным уровнем кальция крови при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза. Как правило, нормокальциемический вариант ПГПТ выявляется либо при подробном обследовании пациента для выяснения причины остеопороза или нефролитиаза, либо при случайных находках увеличенных паращитовидных желез на УЗИ.

Несколько последних исследований в данной области заслуживают особого внимания. В исследовании Mr. Os (The Osteoporotic Fractures in Men Study) выполнили определение остеопоротических переломов у мужчин, а также оценили распространенность нормокальциемического гиперпаратиреоза, которая составила 0,4% в популяции из 2364 мужчин, в то время как в DHS (Dallas Heart Study) в популяции 3450 лиц мужского и женского полов этот показатель составил 3,1 % [29].

В рамках исследования BOZ MONICA 1995 года, 608 мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет были выбраны в случайном порядке. В этой группе распространенность нПГПТ составила 2,0%. При повторном обследовании этой группы в 2008 г., в возрасте уже 38-79 лет, нПГПТ был выявлен у 45 из 410 пациентов (11%) [30].

В исследовании Vignali E. et al. в Италии в 2010 г. с участием 1046 человек частота нПГПТ составила — 0,44% [31].

По данным ФБГУ ЭНЦ, за период с 2004 по 2009 гг. были обнаружены 68 случаев ПГПТ с нормальным уровнем общего кальция. 22% человек имели стойкое повышение уровня ионизированного кальция, который является более чувствительным маркером гиперкальциемии. В 9% случаев на фоне ПГПТ наблюдались нормальные уровни и общего, и ионизированного кальция. Динамическое наблюдение в течение 6-24 месяцев продемонстрировало спонтанное повышение уровня общего кальция у 30% пациентов [3].

К сожалению, в настоящее время в большинстве эпидемиологических работ, основанных на скрининге кальциемии, не учитывается наличие нормокальциемической формы ПГПТ [32, 33]. Выполнение дополнительных исследований с целью установления частоты этой формы ПГПТ позволило бы выяснить, является ли нормокальциемический вариант заболевания начальным этапом гиперкальциемического варианта или самостоятельным заболеванием.

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования истинная распространенность ПГПТ до сих пор остается малоизученной, а само заболевание принято считать редким, но с наличием тяжелых осложнений. В свете существенной распространенности мягких форм ПГПТ вопрос об адекватной тактике ведения таких пациентов с выбором лечебной тактики между оперативным вмешательством против консервативного лечения диктует необходимость разработки более подробных алгоритмов, определяющих этот выбор, и их внедрение в амбулаторные и стационарные учреждения. Таким образом, своевременная диагностика и лечение ПГПТ не только является одной из проблем для врачей-эндокринологов, но и требует повышения знаний в этой проблеме у врачей различных специальностей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe // *J Bone Miner Res.* – 2002; Nov 17(2): 1118 – 1123.
2. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century // *J ClinEndocrinolMetab.* – 2002; Dec 87(12): 5353–61.
3. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореф. дис. ...докт.мед.наук/ ФГУ Эндокринологический Научный Центр Минздрава РФ. – Москва, 2011. – 44 с.
4. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желёз // *Вестник хирургии им. И.М. Грекова.* – 2006. – №2. – С. 37–40.
5. Баранова И.А., Зыкова Т.А. Распространенность первичного гиперпаратиреоза// *Бюллетень СГМУ.* – Архангельск. – 2013. – №2. – С. 8–9.
6. Белобородов В.А., Маньковский В.А., Олифирова О.С. Поздняя диагностика первичного гиперпаратиреоза // *Современные аспекты хирургической эндокринологии / Материалы первого Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием.* – Украина, 2006. – С. 103–104.
7. Кузнецов Н.С., Рожинская Л.Я., Лысенко М.А. Тяжелое течение гиперпаратиреоза у пожилых. Клинические наблюдения // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – № 1. – С. 33–36.
8. Салиба М.Б. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ...канд.мед.наук/ Первый Моск. Гос. Мед. Университет им. И.М. Сеченова. – Москва, 2014. – 24 с.
9. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // *Остеопороз и остеопатии.* – 2006. – № 2. – С. 33–41.
10. Anderson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review// *European Heart Journal.* – 2004; Vol. 25 (20): 1776–1787.
11. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J., Hodgson S.F., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992// *Ann Intern Med.* – 1997; Vol. 126(6): 433–440.
12. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Rubin M., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features // *Journal of Internal Medicine.* – 2005, 257: 6–17.
13. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.H., et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperthyroidism: a perspective for the 21st century// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2002; 87: 5353–5361.
14. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J., Leese G.P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK// *ClinEndocrinol (Oxf).* – 2009; Vol. 71(4): 485–93.
15. Richert L., Trombetti A., Herrmann F.R., Triponez F., Meier C., Robert J.H., Rizzoli R. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy// *Swiss Med Wkly.* – 2009; Vol.139 (27–28): 400–4.
16. Niederle B., Stamm L., Längle F., Schubert E., Woloszczuk W., Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria: results of an 8-year prospective study, 1992;16(4):777–82
17. Blichert-Toft M., Mollerup C.L., Feldt-Rasmussen U.F., Dagaard H., Engel U.H. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark? *UgeskrLaeger.* – 1993. – Vol. 155(11): 765–9.
18. Lundgren E., Hagström E.G., Lundin J., Winnerbäck K., Roos J., Ljunghall S. et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago// *World J Surg.* – 2002; 26(8):931–6.
19. Yan S.T., Tian H., Li C.L., Zong W.Y., Shao Y.H., Zhong W.W. et al. A preliminary survey of primary hyperparathyroidism in middle-aged and elderly Beijing Chinese// *ZhonghuaNeiKeZaZhi.* – 2007;46(8):651–3.
20. Yamashita H., Noguchi S. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism // *Nihon GekaGakkaiZasshi.* – 2005; 106(8):468–71.
21. Bhansali A., Masoodi S.R., Reddy K.S., Behera A., das Radotra B., Mittal B.R. et al. Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. *Ann Saudi Med.* – 2005;25(1):29–35.
22. Голохвастов Н.Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ...докт. мед.наук / Санкт-Петербург, 1995. – 36 с.
23. Цаидиев Д.А. Диагностика и оперативное лечение первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ...докт.мед.наук/ Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития. – Ставрополь, 2010. – 24 с.
24. Пархисенко Ю. А., Струкова О. Н., Струков Д. А. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза// *Сетевое электронное издание научно-практический журнал «Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья».* – 2007. – № 29.
25. Ростомян Л. Г., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г., Кирдянкина Н. О., Мирная С. С. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза// *Лечащий врач.* – 2010. – №11. – С.50–56.
26. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Ростомян Л.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) // *Проблемы эндокринологии.* – 2011. – №3. – С. 3–9.
27. NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement // *Ann Intern Med.* – 1991; 114:593–597.
28. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L., Peacock M., Rubin M.R. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2009;94(2):351–65.
29. Cusano N.E., Naim M.M., Wang P.Y., Zhang C., Cremers S.C., Haney E.M., et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2013; 98(7): 2734–41.
30. Kontogeorgos G., Trimpou P., M. Laine C., Oleröd G. et al. Normocalcaemic, Vitamin D-sufficient Hyperparathyroidism// *Clinical Endocrinology.* – Gothenburg, Sweden. – 2015; 83(2): 277–284.
31. Vignali E., Cetani F., Chiavistelli S. et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy// *Endocrine connections.* – 2015 (4): 172–178.
32. Котова И.В., Титова Н.В. Бессимптомный и нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Проблемы эндокринной патологии.* – Украина, 2003. – №1. – С.8–12.
33. Palmer M., Jakobsson S., Akerstrom G., Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values // *Eur J Clin Invest.* – 1988; 18(1): 39–46.