

# Атипичическая аденома околощитовидной железы у пациентки с хронической болезнью почек

Клиническое наблюдение и обзор литературы

**О.Н. Ветчинникова<sup>1,2\*</sup>, Е.И. Прокопенко<sup>1,2\*\*</sup>, И.А. Воронкова<sup>3\*\*\*</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>3</sup> Патологоанатомическое отделение ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

## Atypical parathyroid adenoma in patient with chronic kidney disease

Case report and literature review

**O.N. Vetchinnikova<sup>1,2\*</sup>, E.I. Prokopenko<sup>1,2\*\*</sup>, I.A. Voronkova<sup>3\*\*\*</sup>, E.V. Bondarenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Surgical Department of Kidney Transplantation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical Education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pathology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, первичный гиперпаратиреоз, атипичическая аденома околощитовидной железы, синдром «голодной кости»

### Резюме

Атипичическая аденома околощитовидных желез (ОЩЖ) – редкая причина первичного гиперпаратиреоза (ГПТ), диагноз устанавливается при морфологическом исследовании удаленной железы. В опубликованной литературе не обнаружено ни одного описания первичного ГПТ, вызванного атипичической аденомой ОЩЖ, при хронической болезни почек (ХБП). Представляем клиническое наблюдение молодой женщины, у которой заболевание дебютировало гипертоническим кризом (АД 210/130 мм рт.ст.), протеинурией нефротического уровня и при биохимическом исследовании крови креатинин составил 169 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 37 мл/мин), при нефробиопсии – фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Диагностирована ХБП 3 стадии, рекомендована нефропротективная терапия. Результаты обслед-

*Адрес для переписки:* Елена Ивановна Прокопенко  
e-mail: renalnephron@gmail.ru

*Corresponding author:* Dr. Elena I. Prokopenko  
e-mail: renalnephron@gmail.ru

\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>

дования через 8 лет (в связи с планированием беременности): креатинин 156 мкмоль/л (pСКФ 40 мл/мин), ионизированный кальций 1,37 ммоль/л, фосфор 1,01 ммоль/л, паратиреоидный гормон (ПТГ) 91 пг/мл, ультразвуковое исследование (УЗИ) передней поверхности шеи: в проекции ОЩЖ дополнительные образования отсутствуют. Еще через год во время беременности креатинин крови 137 мкмоль/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций 2,89 ммоль/л, ПТГ 47 пг/мл. После успешных родов прогрессирование ХБП и перевод на лечение перитонеальным диализом. Регистрировались ПТГ 1613 пг/мл, общий кальций 2,92-2,67 ммоль/л, фосфор 2,12 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы 857 ед/л (норма 3-258); УЗИ передней поверхности шеи: образование правой нижней ОЩЖ (26×15×13 мм). Выполнена селективная паратиреоидэктомия справа. Морфологическое исследование: опухолевый узел из главных клеток с трабекулярными и периваскулярными розеткоподобными структурами; толстая фиброзная капсула с очагами опухолевых комплексов; повышенная митотическая активность. При иммуногистохимическом исследовании диффузная интенсивная экспрессия ПТГ, индекс пролиферации Ki-67 10%. Заключение: атипичская аденома ОЩЖ (pTisNx в соответствии с American Joint Committee on Cancer, 2017). В послеоперационном периоде затяжной синдром «голодной кости». Представлена краткая клиническая, биохимическая и морфологическая характеристика атипичской аденомы ОЩЖ.

### Abstract

Atypical parathyroid adenoma is a rare cause of primary hyperparathyroidism (HPT). It can be diagnosed by morphological examination of the removed gland. In the published literature, We could not find any description of the primary HPT caused by atypical parathyroid adenoma in chronic kidney disease (CKD) in literature. Here we present a clinical observation of a young woman whose disease debuted with a hypertension (BP 210/130 mm Hg), proteinuria and high blood creatinine level (169 μmol/l, eGFR – 37 ml/min). Nephrobiopsy revealed focal global and segmental glomerulosclerosis. CKD stage 3 has been diagnosed, nephroprotective therapy was recommended. Blood biochemical examination after 8 years (before pregnancy): creatinine level – 156 μmol/l (eGFR 40 ml/min), ionized calcium and phosphorus 1.37 and 1.01 mmol/l, parathyroid hormone (PTH) 91 pg/ml. Neck ultrasound revealed no additional mass in the projection of the parathyroid glands (PG). After another year during pregnancy, creatinine was 137 μmol/l, total calcium corrected for serum albumin – 2.89 mmol/l, PTH – 47 pg/ml. CKD progressed after successful delivery, patient started of peritoneal dialysis treatment. PTH was 1613 pg/ml, calcium – 2.92-2.67 mmol/l, phosphorus – 2.12 mmol/l, alkaline phosphatase activity – 857 U/l (normal 3-258). Neck ultrasound a mass (26×15×13 mm) in the right lower PG. Selective parathyroidectomy was performed. Morphological study: a tumor node from the main cells with trabecular and perivascular rosette-like structures; a thick fibrous capsule with foci of tumor complexes; increased mitotic activity. Diffuse intense expression of PTH and proliferation index Ki-67=10% found in the immunohistochemical study. Conclusion: atypical parathyroid adenoma (pTisNx in accordance with American Joint Committee on Cancer, 2017). The protracted «hunger bone» syndrome was observed in the postoperative period. A brief clinical, biochemical and morphological characteristics of the atypical parathyroid adenoma are presented.

**Key words:** *chronic kidney disease, primary hyperparathyroidism, atypical parathyroid adenoma, «hungry bone» syndrome*

Термин «атипичская аденома» околощитовидной железы (ОЩЖ) включен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в классификацию опухолей эндокринных органов в 2004 г. Атипичская аденома ОЩЖ обладает характеристиками карциномы при отсутствии достоверных признаков злокачественности: инвазивный рост и наличие документированных метастазов [1-3]. Прогноз при атипичской аденоме ОЩЖ на сегодняшний день остается не полностью определенным. В последнем пересмотре TNM-классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC, 2017) атипичские новообразования ОЩЖ или новообразования с неопределенным потенциалом злокачественности кодируются как карцинома *in situ* (Tis) [4]. В то же время ВОЗ в 4-м издании классификации опухолей эндокринных органов (2017 г.) не выделяет атипич-

ческие аденомы ОЩЖ в отдельную подгруппу, а относит их к вариантам аденом, подчеркивая, что пациенты с такой патологией имеют благоприятный клинический прогноз, но нуждаются в прицельном и длительном наблюдении [3, 5].

Атипичская аденома ОЩЖ или новообразование ОЩЖ с неопределенным злокачественным потенциалом – редкая причина первичного ГПТ [6-9]. К настоящему времени описана серия случаев первичного ГПТ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), все они были обусловлены доброкачественной аденомой ОЩЖ [10-12]. Представляем клиническое наблюдение молодой пациентки, длительно страдающей ХБП, с клинико-лабораторной симптоматикой первичного ГПТ, у которой в удаленном новообразовании ОЩЖ были выявлены признаки атипичской аденомы. Это первое сообщение об атипичской аденоме ОЩЖ при ХБП,

в доступной опубликованной литературе мы не обнаружили ни одного подобного описания.

Пациентка А. 35 лет. Со слов пациентки дебют настоящего заболевания состоялся 12 лет назад (в 23-летнем возрасте); какая-либо информация о состоянии здоровья в детском и подростковом возрасте, а также медицинская документация на тот период отсутствуют. После перенесенной острой респираторной инфекции пациентка отметила нарастающую слабость, появление головной боли, отеков на лице и конечностях. Через месяц в связи с развитием гипертонического криза (АД 210/130 мм рт.ст.) госпитализирована в реанимационное отделение по месту жительства, где выявлены протеинурия и гиперазотемия. Направлена на обследование в клиничко-диагностическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Результаты обследования. АД 180/100 мм рт.ст. Общий анализ крови: гемоглобин 119 г/л, лейкоциты  $6,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $331 \times 10^9$ /л, СОЭ 37 мм/час; общий анализ мочи: белок 5 г/л, лейкоциты 0-1-2 в п/зр., эритроциты 0-1 в п/зр.; суточная протеинурия 9,2 г. Биохимический анализ крови: креатинин 237-169 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25-37 мл/мин), мочевины 7,9 ммоль/л, общий белок 74 г/л, альбумин 42 г/л, мочевая кислота 560 мкмоль/л, фибриноген 5,3 г/л. Маркеры гепатитов В и С, антитела к ВИЧ не обнаружены. Данных за поражение почек в рамках системного заболевания не получено. УЗИ почек: контуры четкие, ровные, размеры правой 98×40 мм, левой 100×42 мм, толщина паренхимы 14 мм, диффузно повышенной эхогенности; чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не выявлены. УЗИ щитовидной железы: паренхима однородна, узловых образований отсутствуют. ЭхоКГ: выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта; гипертрофия миокарда правого желудочка, дилатация обеих предсердий; систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст.; ФВ левого желудочка 53%, нарушение диастолической функции левого желудочка; листки перикарда уплотнены, следы перикардального выпота. Диагностирован хронический гломерулонефрит, ХБП 3 ст., рекомендована нефропротективная терапия и нефробиопсия, от которой пациентка временно отказалась.

Пункционная биопсия левой почки выполнена через два года, заключение: фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Результаты клиничко-лабораторного обследования на тот период: АД 160/105 мм рт.ст.; общий анализ крови: гемоглобин 109 г/л, лейкоциты  $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $247 \times 10^9$ /л, СОЭ 4 мм/час; общий анализ мочи: белок 1,4 г/л, эритроциты 40-60 в п/зр., лейкоциты 1-3 в п/зр.; биохимический анализ крови: креатинин 258 мкмоль/л (рСКФ 22 мл/мин), мочевины 6,8 ммоль/л, мочевая кислота 451 мкмоль/л, общий белок 81 г/л, альбумин 42 г/л, кальций 2,38 ммоль/л, фосфор 1,27 ммоль/л. Пациентка продолжила наблюдение у нефролога и проведение нефропротективной терапии.

Через четыре года в связи с планированием беременности повторно обследована в клиничко-диагностическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. АД (на фоне медикаментозной терапии) 130/90 мм рт.ст. Общий анализ мочи: белок 0,53 г/л, лейкоциты 1-2-3 в п/зр., эритроциты 0-1-2 в п/зр.; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты  $1 \times 10^6$ /л, эритроциты и цилиндры отсутствуют; суточная протеинурия 0,9 г.; посев мочи: роста нет. Гемоглобин крови 123 г/л; биохимический анализ крови: общий белок и альбумин соответственно 78 и 47 г/л, холестерин 4,5 ммоль/л, мочевины 7,0 ммоль/л, креатинин 156 мкмоль/л (рСКФ 40 мл/мин), кальций ионизированный 1,37 ммоль/л (норма 1,15-1,29 ммоль/л), фосфор 1,01 ммоль/л, щелочная фосфатаза 93 ед/л (норма 3-258 ед/л), ПТГ 91 пг/мл (целевое значение ПТГ при ХБП 3 ст. 35-70 пг/мл). УЗИ почек: правая – 78×41 мм, левая – 8×37 мм, диффузные изменения паренхимы обеих почек; УЗИ передней поверхности шеи не проводилось.

Беременность наступила через полтора года после обследования, пациентка продолжила наблюдение у нефролога, а также наблюдалась акушером-гинекологом. АД 125-135/70-75 мм рт.ст. (коррекция биспрололом и амлодипином), результаты биохимического исследования крови во втором триместре: креатинин 137 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций – 2,89 ммоль/л, ПТГ 47 пг/мл. С начала третьего триместра беременности регистрировалось нарастание креатинина крови до 160-170 мкмоль/л, к 29-30-й неделе – до 195 мкмоль/л. При сроке 30 недель пациентка была госпитализирована в акушерский стационар для усиленного наблюдения и решения вопроса о досрочном родоразрешении. К 32-й неделе отмечено дальнейшее увеличение уровня сывороточного креатинина до 220 мкмоль/л. Прогрессирование почечной недостаточности явилось показанием к оперативному родоразрешению, проведеному без осложнений при сроке беременности 32 недели (родилась живая доношенная девочка массой 1810 г, длиной 43 см). Результаты обследования через неделю после родов: АД 160/100 мм рт.ст.; общий анализ крови: гемоглобин 117 г/л, лейкоциты  $8,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $264 \times 10^9$ /л, СОЭ 47 мм/час; общий анализ мочи: белок 2 г/л, эритроциты 40-60 в п/зр.; лейкоциты 6-8 в п/зр., суточная протеинурия 4,6 г; биохимический анализ крови: общий белок 60 г/л, альбумин 32 г/л, креатинин 254 мкмоль/л (рСКФ 22 мл/мин), мочевины 12,2 ммоль/л, мочевая кислота 764 мкмоль/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций 2,78 ммоль/л, параметры коагулограммы в пределах нормальных значений.

Ухудшение состояния через год после родов: слабость, тошнота, рвота, плохо контролируемая артериальная гипертензия. Госпитализирована в нефрологическое отделение: креатинин крови 1100 мкмоль/л. В течение двух недель проводилось лечение гемодиализом, затем пациентка переведена на лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Тест перитонеального равно-

весия — «средне-низкий транспортер», остаточный диурез 1000-1100 мл/сут, подобранная программа перитонеального диализа адекватна, переносимость удовлетворительная; проводилась гипотензивная и антианемическая терапия, коррекция диеты, назначены фосфат-связывающие и антипаратиреодные препараты (табл. 1). Пациентка продолжила амбулаторное наблюдение в отделении перитонеального диализа. Учитывая выраженные минерально-костные нарушения — гиперкальциемия и гиперфосфатемия, высокую плазменную концентрацию ПТГ и высокую активность щелочной фосфатазы (общей) крови, не корригируемые медикаментозной терапией, пациентка направлена на УЗП передней поверхности шеи, при котором выявлено: размеры и структура щитовидной железы без особенностей; позади нижней половины её правой доли определяется неоднородное гипохогенное образование 26×15×13 мм, с четкими контурами; других дополнительных образований и увеличенных измененных лимфатических узлов достоверно не выявлено. Заключение: образование правой нижней ОЩЖ.

Пациентка консультирована хирургом-эндокринологом, выставлен диагноз: первичный ГПТ, новообразование правой нижней ОЩЖ; рекомендовано плановое оперативное лечение. В феврале 2019 г. произведена операция — селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) справа. Во время операции при ревизии мест типичного расположения ОЩЖ верхние правая и левая железы нормальных размеров (5×4×3 мм), в проекции правой нижней — имеется опухолевидное образование сероватого цвета, неправильной овально-округлой формы, размерами 25×15×10 мм, которое выделено и удалено под визуальным контролем возвратного нерва. Материал направлен в патоморфологическую лабораторию.

Патоморфологическое исследование удаленного образования. Макроскопическое описание: фрагмент овоидной формы, желто-коричневого цвета, размерами 22×12×10 мм; на разрезе определяется пестрый узел за счет чередования серого, бурого и розового цветов.

Микроскопическое описание: опухолевый узел из главных клеток, формирующих трабекулярные и периваскулярные розеткоподобные структуры. Узел отделен толстой фиброзной капсулой от остатка ткани ОЩЖ, которая представлена в основном главными клетками с морфологическими признаками отсутствия функциональной активности и вакуолизированными клетками. Обнаруживаются очаги опухолевых комплексов в фиброзной капсуле. Очагово отмечается повышенная митотическая активность: 8 митозов на 50 репрезентативных полей зрения (РПЗ). Капсула и окружающие мягкие ткани представлены на большом протяжении, за исключением небольшого искусственно измененного участка. На доступном для просмотра фрагменте капсулы не выявлено достоверных признаков инвазивного роста. К образованию ОЩЖ прилежит лимфатический узел без патологических изменений. Толстая фиброзная капсула и широкие соединительнотканые тяжи могут быть следствием длительной стимуляции ОЩЖ на фоне ХБП, однако наличие остатка ткани ОЩЖ, которая представлена в основном главными клетками с косвенными морфологическими признаками отсутствия функциональной активности и уточненные клинические данные, указывающие на первичный ГПТ, позволяют рассматривать данное образование как опухоль, а не узловую гиперплазию. Высокая митотическая активность, наличие широких полос фиброза и опухолевых комплексов, заключенных в собственную капсулу, без достоверных признаков инвазивного роста дают основание трактовать данное образование, как атипичную аденому ОЩЖ.

При проведении иммуногистохимического анализа опухоль диффузно, интенсивно экспрессирует ПТГ. Иммуногистохимическое исследование с антителами к фосфогистону-3 (РРН-3): выявлено 9 митозов в 10 РПЗ. Индекс пролиферации Ki-67 составил 10% в опухолевой ткани, при этом в остатке неизменной ткани ОЩЖ индекс пролиферации Ki-67 максимально достигает 3%. Отмечалась цитоплазматическая экспрессия галектина-3 в отдельных группах клеток (менее 10% поверхности среза).

Высокая митотическая активность и индекс пролиферации Ki-67 более 5% крайне настораживают в отношении злокачественного потенциала опухоли, однако отсутствие достоверных признаков инвазии не позволяют вынести категоричного заключения, таким образом, данное новообразование можно трактовать как опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности. Заключение: атипичная аденома ОЩЖ (pTisNx в соответствии с AJCC 2017) (рис. 1).

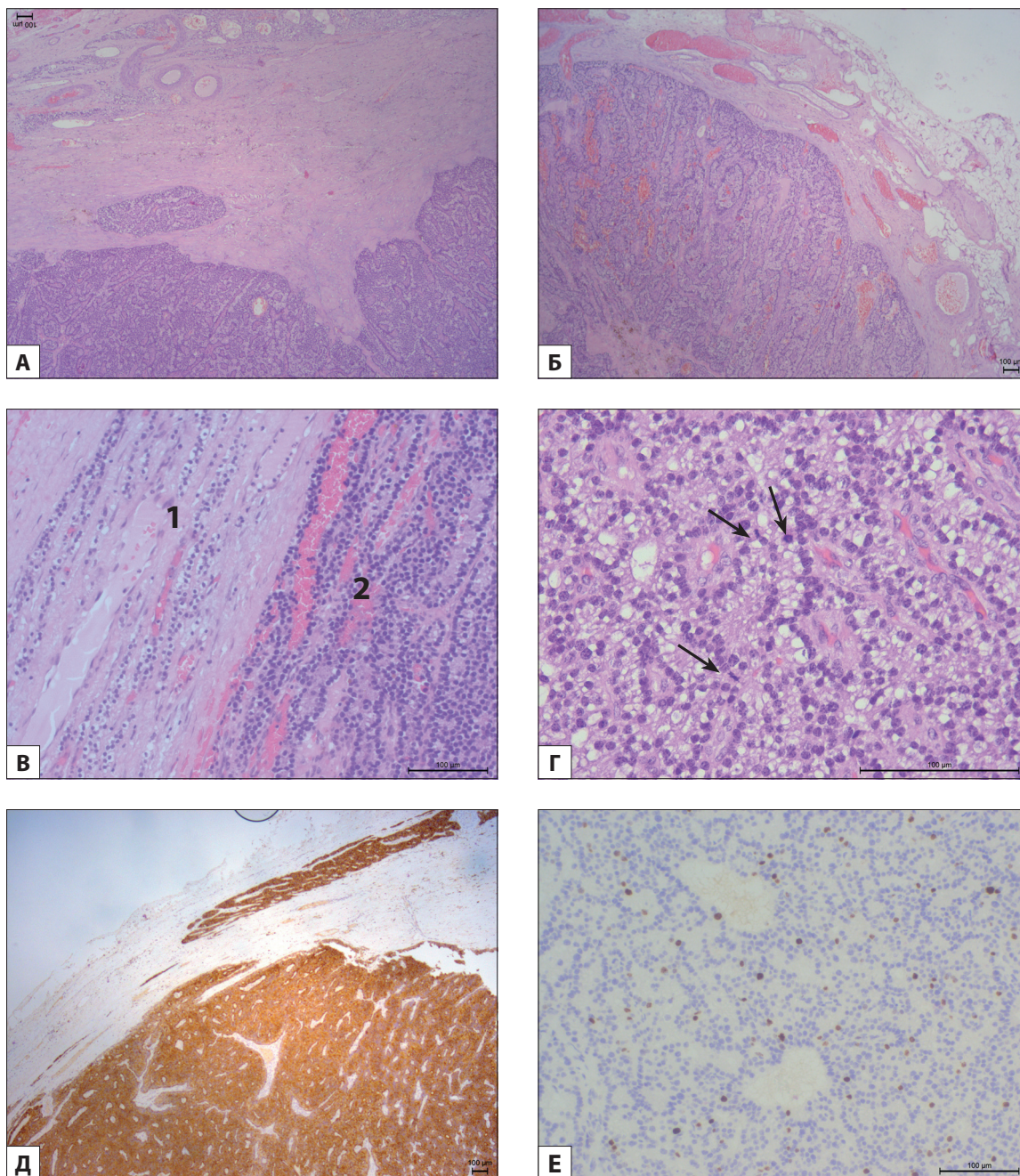
В послеоперационном периоде продолжено лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, антианемическая и гипотензивная терапия (табл. 2). Регистрировались

Таблица 1 | Table 1

Результаты динамического биохимического обследования пациентки А., на этапе лечения постоянным амбулаторным перитонеальным диализом

Laboratory parameters in patient A. during CAPD treatment

Параметр крови	2018 год		
	Август	Октябрь	Декабрь
Мочевина, ммоль/л	15,6	16,0	14,4
Креатинин, мкмоль/л	910	750	810
КТ/л, /нед.	1,9	2,0	2,1
Диурез, мл/сут	1000-1100	1000-1100	1000-1100
Гемоглобин, г/л	100	93	99
Альбумин, г/л	42	40	43
Кальций общий, ммоль/л	2,92	2,65	3,0
Фосфор, ммоль/л	2,11	2,38	2,26
Щелочная фосфатаза, ед/л (норма 3-258)	554	726	857
ПТГ, пг/мл	995	-	1690



**Рис. 1.** Микроскопическое строение атипичной аденомы околощитовидной железы пациентки А.  
 А, Б. Аденома ОЩЖ, окруженная толстой фиброзной капсулой, в толще которой очаги опухолевой ткани без достоверных признаков полного ее прорастания (гематоксилин-эозинх, x40);  
 В. Ободок остатка ткани ОЩЖ (1), главные клетки которого с морфологическими признаками отсутствия функциональной активности, отделенный от ткани аденомы (2) капсулой (гематоксилин-эозинх, x200);  
 Г. Повышенная митотическая активность клеток атипичной аденомы ОЩЖ (фигуры митозов отмечены стрелками) (гематоксилин-эозинх, x400);  
 Д. Интенсивная диффузная экспрессия ПТГ тканью аденомы (иммуногистохимическое исследование x40);  
 Е. Индекс пролиферации Ki-67 превышающий 5% (иммуногистохимическое исследование x200).

**Fig. 1.** Microscopic structure of atypical parathyroid adenoma of patient A.

A, B. Adenoma of the parathyroid gland, surrounded by a thick fibrous capsule, in the thickness of which foci of tumor tissue without reliable signs of its complete germination (hematoxylin-eosinch, x40);  
 C. The rim of the remainder of the tissue of the parathyroid gland (1), the main cells of which with morphological signs of lack of functional activity, separated from the tissue of adenoma (2) by a capsule (hematoxylin-eosinch, x200);  
 D. Increased mitotic activity of cells of the atypical adenoma of the parathyroid gland (mitosis figures are marked by arrows) (hematoxylin-eosinch, x400);  
 E. Intense diffuse expression of PTH by adenoma tissue (immunohistochemical study x40);  
 F. Ki-67 proliferation index exceeding 5% (immunohistochemical study x200).

Таблица 2 | Table 2

Лабораторные показатели пациентки А. до и после селективной ПТЭ  
 Laboratory parameters in patient A. before and after selective parathyroidectomy

Параметр	До ПТЭ	После ПТЭ	2019			
			Апрель	Июнь	Август	Октябрь
Гемоглобин крови, г/л	99	92	92	105	87	90
Мочевина, ммоль/л	22,1	19,5	18,2	22,2	22,4	12,2
Креатинин, мкмоль/л	887	840	893	980	1045	876
Диурез, мл/сут	1000-1100	400-500	250-300	250-300	250-300	100
ПТГ, пг/мл	1690	646	779	-	577	367
Кальций (ионизированный), ммоль/л (норма 1,15-1,29)	1,41	0,92	1,09	1,02	1,14	1,15
Кальций (общий/сывороточный альбумин), ммоль/л	3,0	1,87	1,92	2,14	2,39	2,31
Фосфор, ммоль/л	2,26	1,3	1,73	2,04	2,04	2,01
Щелочная фосфатаза, ед/л (норма 3-258)	849	893	814	758	645	491

Перевод на гемодиализ

судорожные подёргивание мышц конечностей, положительные симптомы Хвостека и Труссо; тяжёлая гипокальциемия (скорректированный на альбумин общий кальций 1,54-1,86-1,9-2,14 ммоль/л) регистрировалась в течение полугода, проводилась коррекция внутривенным (глюконат кальция), пероральным (карбонат кальция 3,0 г/сут) введением кальция и альфакальцидолом (0,75-1,0 мкг/сут). Отмечено снижение диуреза до 250-300 мл/сут, прибавка веса до 5-6 кг, повышение сывороточных концентраций фосфора и ПТГ. В связи с нарастающей неадекватностью программы перитонеального диализа пациентке сформирован сосудистый доступ (артериовенозная фистула) и осуществлен перевод на лечение программным гемодиализом. Повторное УЗИ передней поверхности шеи через полгода и год после ПТЭ: щитовидная железа без динамики; в проекции типичного расположения левых и правых верхней и удаленной нижней ОЩЖ дополнительных образований не выявлено.

Через год после ПТЭ выполнена трансплантация трупной почки, функция почечного трансплантата первичная, нормализация сывороточного креатинина к 4-му дню, течение раннего послеоперационного периода без осложнений. Проводилась индукционная терапия базиликсимабом, базисная иммуносупрессия такролимусом, микофенолатом натрия, преднизолоном. Через месяц после операции общий анализ крови в пределах нормы (гемоглобин 114 г/л); биохимический анализ крови: альбумин 45 г/л, кальций (общий) 2,5 ммоль/л, фосфор 0,54 ммоль/л, магний 0,58 ммоль/л, мочевины 5,9 ммоль/л, креатинин 78 мкмоль/л (рСКФ 85 мл/мин), ПТГ 93 пг/мл; общий анализ мочи нормальный, суточная протеинурия 0,3 г. Пациентка продолжает амбулаторное наблюдение в клинко-диагностическом центре МОНИКИИ им. М.Ф. Владимирского. Планируется коррекция схемы иммуносупрессивной терапии с включением mTOR-ингибитора эверолимуса и снижением экспозиции такролимуса с целью возможного уменьшения онкологического риска; регулярное (дважды в год) УЗИ и исследование функции ОЩЖ.

## Обсуждение

Итак, у нашей пациентки почечная патология дебютировала ХБП 3 ст., длительность существования которой до дебюта неизвестна, равно как неизвестна и первичная почечная патология. Отсутствие анамнестических данных и медицинской документации, а также заключение выполненной через два года от первого обращения за медицинской помощью нефробиопсии не позволили установить первичное заболевание почек; диагностированный фокально-сегментарный гломерулосклероз, скорее всего, имел вторичное происхождение.

Первое исследование ПТГ крови, выполненное через 6 лет после выявления ХБП, составило 91 пг/мл и сочеталось с повышенным сывороточным содержанием ионизированного кальция (1,37 ммоль/л). Повышенный сывороточный уровень ПТГ в одинаковой степени мог быть проявлением и первичного и вторичного ГПТ, но его сочетание с гиперкальциемией более вероятно для первичного ГПТ. Однако на тот момент УЗИ передней поверхности шеи не проводилось, а выполненное ранее – каких-либо дополнительных образований не выявило.

Стимулом в прогрессировании гормональной активности аденомы ОЩЖ могла послужить беременность. Первичный ГПТ у беременных диагностируется редко, описаны всего несколько сотен случаев, вызванных классической аденомой ОЩЖ, единичный – аденокарциномой ОЩЖ [13, 14]. Малая распространенность этой патологии, отсутствие включения скрининга сывороточного общего и ионизированного кальция в программу обязательного наблюдения за беременными, а также клиническая симптоматика классического первичного ГПТ, нередко имитирующая физиологические изменения в период гестации, объясняют трудность диагностики заболевания и факт недооценки его выявления при беременности [15, 16]. На возмож-

ность первичного ГПТ у нашей пациентки во время беременности указывает зарегистрированная гиперкальциемия – общий кальций 2,89 ммоль/л, при этом сывороточный уровень ПТТ оказался нормальным и составил 47 нг/мл. Остается неизвестным: была ли этот результат ошибкой или низкое содержания в крови ПТТ связано с чрезмерной продукцией в этот период ПТТ-связанного пептида, регулирующего кальций-фосфорный обмен [17]. Наше исследование, проведенное ранее, показало, что у беременных с ХБП 3 ст. медиана сывороточной концентрации ПТТ находится на нижней границе референсного диапазона – 13 нг/мл, у нашей же пациентки она оказалась в 3,5 раза выше [18].

Результаты обследования пациентки перед операцией, даже с учетом, что она уже в течение полугода находилась на лечении постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, в большей степени свидетельствовали в пользу первичного ГПТ. Вторичный ГПТ, являющийся закономерным осложнением ХБП, протекает с гипокальциемией и сопровождается неравномерным увеличением всех ОЩЖ. Исключить третичный ГПТ при длительном течении ХБП и гиперкальциемии оказалось сложнее [19, 20]. Диагноз первичного ГПТ был подтвержден гистологическим исследованием удаленной ОЩЖ, при котором обнаружены капсула и ободок неизменной ткани железы – основные дифференциально-диагностические критерии аденомы ОЩЖ [21, 22]. Интересной оказалась гистологическая «находка» в удаленном образовании – атипичическая аденома ОЩЖ.

Информации об атипичических аденомах ОЩЖ не столь много. В недавно опубликованном обзоре приведен анализ всего 672 случаев [23]. Согласно данным ретроспективных исследований последних лет, представленным в обзоре, среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу первичного ГПТ, частота атипичической аденомы ОЩЖ составила 0,5-4,4%; она встречается как при спорадическом, так и наследственных формах первичного ГПТ [24, 25]. В отличие от классической аденомы ОЩЖ, которая в 3-4 раза чаще диагностируется у женщин, гендерное различие для атипичической аденомы ОЩЖ менее выражено – соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:1. Возраст выявления также не совпадает: для атипичической аденомы ОЩЖ он составляет в среднем 44 года, что на 10 лет раньше, чем для классической аденомы ОЩЖ. Клиническая симптоматика, вызванная атипичической аденомой ОЩЖ, не отличается от таковой при доброкачественной аденоме и отражает поражение многих органов и систем (почки, кости, желудочно-кишечная, нервная система), наблюдаемое при первичном ГПТ. Однако степень данных проявлений может быть существеннее, чем при первичном ГПТ, вызванном классической аденомой, и напоминать таковые при карциноме ОЩЖ. Предположительно, это обусловлено более высо-

ким уровнем ПТТ и кальция в крови у пациентов с атипичическими аденомами ОЩЖ: при умеренной гиперкальциемии (в среднем 3,2 ммоль/л) может регистрироваться очень высокий, превышающий в среднем 12 раз верхнюю границу нормального диапазона, уровень ПТТ крови [23].

Предоперационная диагностика атипичической аденомы ОЩЖ практически невозможна. Косвенным интраоперационным предиктором атипичической аденомы ОЩЖ могут служить размеры и расположение опухоли. Сообщается, что атипичические аденомы ОЩЖ представляют собой более крупные образования, чем классические аденомы (средний диаметр и масса соответственно 2,5 см и 4,15 г) [23, 25]. В некоторых случаях, по мнению Dobrinja С. и соавт. [8], для прогнозирования злокачественности образования ОЩЖ помогает интраоперационный мониторинг ПТТ крови.

Диагноз «атипичическая аденома» ОЩЖ – это прежде всего морфологический диагноз. Ввиду редкости патологии и малой ее изученности, имеется ряд трудностей в патологоанатомическом исследовании и постановке диагноза «атипичическая аденома» ОЩЖ. Даже опытные патологоанатомы, специализирующиеся на патологии эндокринных органов, по-разному могут интерпретировать те или иные морфологические признаки. Верное заключение во многом зависит от внимательного просмотра серии гистологических срезов. В обзоре Cetani F. и соавт. [23] отмечены основные гистологические признаки, наиболее часто выявляемые при атипичических аденомах ОЩЖ: широкие фиброзные тяжи и трабекулярный тип строения (соответственно 76 и 67%), далее следуют митотическая активность (52%), сращение с соседними структурами, но не прорастание в них (псевдокапсулярная инвазия) (42%), клеточный полиморфизм (30%) и ядерная атипия (24%). На сегодняшний день нет четких указаний, какое количество критериев должно быть выявлено в опухоли, чтоб считать ее атипичической аденомой ОЩЖ.

В настоящее время не разработана оптимальная иммуногистохимическая панель, характерная для рака ОЩЖ, однако постоянно ведется поиск новых иммуногистохимических маркеров. Наиболее изученными маркерами для рака ОЩЖ являются величина индекса пролиферации Ki-67 и утрата экспрессии парафибромина. Индекс пролиферации Ki-67 (MIB-1) >5% настораживает относительно карциномы, однако ценность этого параметра снижается в связи с тем, что его пороговые значения в доброкачественных и злокачественных образованиях ОЩЖ часто перекрываются, что затрудняет его использование в сложных случаях. По данным разных исследований, до 67% атипичических аденом ОЩЖ имеют повышенный индекс пролиферации (Ki>5%) [26, 27]. Предложенные на сегодняшний день для дифференциальной диагностики иммуно-

гистохимические панели демонстрируют перекрывающиеся результаты в доброкачественных и злокачественных новообразованиях ОЩЖ и не могут в полной мере быть использованы при постановке диагноза, однако могут служить ориентиром для определения когорты пациентов, требующей более длительного и тщательного наблюдения. Kumari N. и соавт. [28] отметили сочетание утраты экспрессии парафибромина (парафибромин – белок, кодируемый геном-супрессором *CDC73*; мутации в гене *CDC73* приводят к утрате экспрессии парафибромина) с гиперэкспрессией галектина-3 и/или PGP9.5 (белковый продукт гена 9,5, также известный как убиквитин карбокси-терминальная гидролаза-1) как наиболее чувствительную, специфичную и прогностически точную панель. В то же время авторы считают, что первостепенное значение в диагностике патологий ОЩЖ имеют гистологические критерии, а экспрессия парафибромина в сочетании с отсутствием реакции с PGP9.5 и/или галектином-3 может быть связана с лучшим прогнозом и низким риском рецидива. В описываемом нами случае не было выявлено значимой экспрессии галектина-3.

Применение иммуногистохимического исследования с парафибромном ограничено отсутствием стандартизованного протокола исследования и метода оценки реакции, а также небольшим количеством злокачественных образований, включавшихся в исследование с данным маркером. В мета-анализе, проведенном Ну У. и соавт. [29], специфичность парафибромина как дифференциально-диагностического маркера карциномы против атипичской аденомы ОЩЖ составила 63%. В то же время, Kruijff S. и коллеги [30] показали, что утрата парафибромина в атипичской аденоме ОЩЖ может быть маркером рецидива. К сожалению, нам не было доступно исследование с антителами к данному маркеру. Однако Gill A.G. с коллегами [31], оценив иммуноэкспрессию в 815 образцах патологических ОЩЖ, отметили, что парафибромин-негативные опухоли имеют определенные морфологические характеристики: листовидное строение; выраженную разветвленную сосудистую сеть; крупные ядра при сохраненном ядерно-цитоплазматическом соотношении, грубый хроматин и четкое ядрышко; эозинофильную (но не онкоцитарную) цитоплазму и околоядерный ободок просветления. В нашем случае ни один из перечисленных критериев не был зафиксирован, что дает возможность предположить – в описываемом случае иммуногистохимический анализ не выявил бы утраты экспрессии парафибромина. Таким образом, данная опухоль ОЩЖ не входит в группу повышенного риска рецидива. Однако в настоящий момент накоплено слишком мало данных о прогнозе при атипичских аденомах ОЩЖ, а вынесение категорических суждений на основании имеющихся данных является преждевременным. Учитывая высокую митотическую активность описанного новооб-

разования и индекс пролиферации  $Ki-67 > 5\%$  было решено отнести его к опухолям с потенциально агрессивным поведением и установить длительное наблюдение за пациенткой. Следует отметить, что пока еще не разработано четких рекомендаций по ведению пациентов с атипичскими аденомами ОЩЖ в послеоперационном периоде. Одни авторы предлагают тщательное наблюдение за всеми пациентами с таким диагнозом, другие только за пациентами при опухолях больших размеров и/или полной утрате экспрессии парафибромина [25, 28-32].

Несмотря на более тяжелые клинические и биохимические проявления ПТГ, вызванного атипичской аденомой по сравнению с классической аденомой ОЩЖ, результаты её хирургического лечения – ПТЭ – оптимистичны и удовлетворительнее, чем при карциноме ОЩЖ. В послеоперационном периоде описаны несколько случаев тяжелого и затяжного течения синдрома «голодной кости», потребовавшего длительного внутривенного и перорального введения кальция [33, 34]. Подобная ситуация наблюдалась и у нашей пациентки – развитие и достаточно длительное существование (до полугода) синдрома «голодной кости» в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом течении ПТГ и может быть косвенным клиническим подтверждением атипичской аденомы ОЩЖ. Отдаленные результаты хирургического лечения атипичской аденомы ОЩЖ благоприятны. Сообщается о хорошей 5-10-летней выживаемости пациентов, достигающей 93%, ни один случай летального исхода не был связан с основным заболеванием. Общая частота рецидивов атипичской аденомы ОЩЖ составляет в среднем 3%, она существенно выше при наследственных формах первичного ПТГ. Интервал между удалением первичного очага и первым рецидивом опухоли ОЩЖ колеблется от 12 месяцев до 17 лет (в среднем 101 месяц) [6, 32].

Анализируя течение послеоперационного периода у нашей пациентки, мы обратили внимание на дальнейшее быстрое прогрессирование почечной недостаточности, приведшее к неадекватности ранее выбранной программы перитонеального диализа. В настоящее время патофизиологический механизм снижения почечной функции после ПТЭ остается не до конца ясным. Вероятными причинами ухудшения функции почек после операции предполагаются снижение концентрации в крови ПТГ, сама хирургическая манипуляция и анестезия. Экспериментальные исследования свидетельствуют о влиянии ПТГ на почечный кровоток – его сосудорасширяющий эффект противодействует различным вазопрессорным стимулам [35, 36]. В клиническом наблюдении у пациентов с пересаженной почкой, перенесших ПТЭ, в раннем послеоперационном периоде регистрировалось снижение эффективного почечного кровотока и СКФ, отражающее тесную связь гемодинамического эффекта ПТГ и почечной



функции [37]. В позднем послеоперационном периоде ухудшение почечной функции может быть связано с приемом больших доз кальция и витамина D, способствующих развитию нефрокальциноза. Очень вероятно, что похожая ситуация имела место и у нашей пациентки. Мы не сочли удаление атипичной аденомы ОЩЖ в анамнезе противопоказанием к трансплантации почки с учетом однозначно более высокой выживаемости пациентов с почечным трансплантатом по сравнению с больными, остающимися на диализной терапии, однако считаем, что пациентке необходимы индивидуализация иммуносупрессивной терапии и интенсивное прицельное наблюдение; авторы планируют внимательнейшим образом отследить её катамнез.

### Заключение

Первичный ГПТ – редко встречающаяся у пациентов с ХБП патология, представляющая определенную трудность в плане дифференциальной диагностики с вторичным/третичным ГПТ, особенно на этапе диализной терапии. Клиническое наблюдение впервые демонстрирует первичный ГПТ у молодой женщины с терминальной почечной недостаточностью, вызванной атипичной аденомой ОЩЖ, подтвержденной гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Атипичная аденома ОЩЖ имеет неопределенный потенциал злокачественности, вследствие чего конкретные рекомендации по ведению таких больных отсутствуют. Осведомленность о возможности развития атипичной аденомы ОЩЖ у пациентов с ХБП позволит курирующим их специалистам определять объем хирургического лечения, режим динамического наблюдения, сроки выполнения трансплантации почки.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. DeLellis R., Lloyd R., Heitz P., Eng C. Pathology and Genetics. Tumors of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon, France. IARC Press, 2004.
2. Rosai J., DeLellis R., Carvanguin M. et al. Parathyroid adenoma and variants. In Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands. Armed Forces Institute of Pathology; Atlas of Tumor Pathology 4th Series, 2014: 513-542.
3. DeLellis R., Larsson C., Arnold A. et al. Tumors of the parathyroid glands. In WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th ed., Eds R. Lloyd, R. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. Lyon, France: IARC Press 2017: 145-159.
4. Landry C.S., Wang T.S., Asare E.A. Parathyroid. In: AJCC Cancer Staging Manual. Springer; 2017: 903-910. doi: 10.1007/978-3-319-40618-3-75.

5. Gospodarowicz M.K., Brierley J.D., Wittekind C. (ed.). TNM classification of malignant tumors. John Wiley & Sons, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30438-2.

6. Christakis I., Busaidy N.L., Cote G.J. et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinicopathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. Int J Surg. 2016; 31: 10-16. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.05.035.

7. Ramaswamy A.S., Vijitha T., Kumarguru B.N., Mahalingashetti P.B. Atypical parathyroid adenoma. Indian J Pathol Microbiol 2017; 60: 99-101.

8. Dobrinja C., Santandrea G., Giacca M. et al. Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. Int J Surg. 2017; 41 Suppl 1: S26-S33. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.02.063.

9. Saponaro F., Cetani F., Repaci A. et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. Journal of Endocrinological Investigation 2018; 41: 1339-1348. Doi: 10.1007/s40618-018-0879-z

10. Grube M., Bech J.N., Pedersen E.B. Primary hyperparathyroidism as a cause of chronic renal failure. Ugeskr Laeger 2012; 174(8): 502-503.

11. Ветчинникова О.Н., Денисова Л.Б., Гаганов Л.Е. Трудности дифференциальной диагностики тяжелого гиперпаратиреоза, выявленного на стадии терминальной почечной недостаточности (Клиническое наблюдение). Нефрология и диализ 2015; 17 (1): 78-88.

Vetchinnikova O.N., Denisova L.B., Gaganov L.E. Trudnosti differencial'noj diagnostiki tyazhelogo giperparatireoza, vyyavlennogo na stadii terminal'noj pochechnoj nedostatochnosti (Klinicheskoe nablyudenie). Nefrologiya i dializ 2015; 17 (1): 78-88.

12. Ветчинникова О.Н., Бритвин Т.А., Гулимова С.Ю. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз: первичный и/или вторичный? Клиническая нефрология 2016; 1: 33-37.

Vetchinnikova O.N., Britvin T.A., Gulimova S.Yu. Hronicheskaja bolez'n' pochek i giperparatireoz: pervichnyj i/ili vtovichnyj? Klinicheskaja nefrologija 2016; 1: 33-37.

13. Dochez V., Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2015; 291: 259-263. DOI: 10.1007/s00404-014-3526-8

14. Кижватов С.П., Кудлай И.С., Межинская Е.М. Первичный гиперпаратиреоз у беременных (клинические наблюдения). Научный вестник здравоохранения Кубани 2017; 5 (53): 17-24.

Kizhvatov S.I., Kudlaj I.S., Mezjinskaja E.M. Pervichnyj giperparatireoz u beremennyh (klinicheskie nabljudenija). Nauchnyj vestnik zdravoohranenija Kubani 2017; 5 (53): 17-24.

15. Eastell R., Arnold A., Brandi M.L. et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (2): 340-350.

16. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (2): 335-339.

17. Kovacs C.S. Calcium and bone metabolism disorders

during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011; 40: 795-826. doi:10.1016/j.ecl.2011.08.002

18. *Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Иванова М.Ю.* Особенности костного обмена у беременных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2018; 2: 202-211. DOI: 10.28996/2618-9801-2018-2-202-211

*Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Ivanova M.Y.* Osobennosti kostnogo obmena u beremennyh s hronicheskoy bolezn'yu pochek. *Nefrologiya i dializ* 2018; 2: 202-211. DOI: 10.28996/2618-9801-2018-2-202-211

19. *Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913-921. doi: 10.2215/CJN.06040710

20. *Jamal S.A., Miller P.D.* Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2013; 16(1): 64-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>

21. *Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C.Jr.* A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.

22. *Lunn M.R., Mendoza J.M., Pasche L.J. et al.* Hyperparathyroidism with hypercalcaemia in chronic kidney disease: primary or tertiary? *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010; 3: 366-371. doi: 10.1093/ndtplus/sfq077

23. *Cetani F., Marcocci C., Torregrossa L., Pardi E.* Atypical parathyroid adenomas: Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26 (7): R441-R464. DOI: 10.1530/ERC-19-0135

24. *Marx S.J., Goltzman D.* Evolution of our understanding of the hyperparathyroid syndromes: a historical perspective. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34: 22-37. Doi: 10.1002/jbmr.3650

25. *Agarwal A., Pradban R., Kumari N. et al.* Molecular characteristics of large parathyroid adenomas. *World J Surg* 2015. DOI 10.1007/s00268-015-3380-2

26. *Hosny Mohammed K., Siddiqui M.T., Willis B.C. et al.* Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2017; 25: 731-735. Doi: 10.1097/PAI.0000000000000378

27. *Ozolin A., Narbutis Z., Vanags A. et al.* Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2016; 401: 943-951. Doi: 10.1007/s00423-015-1361-4

28. *Kumari N., Chaudhary N., Pradban R. et al.* Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2016; 27 (2): 87-96. doi: 10.1007/s12022-016-9426-7.

29. *Hu Y., Liao Q., Cao S. et al.* Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine* 2016; 54: 612-619. doi: 10.1007/s12020-016-0997-3

30. *Kruiff S., Sidhu S.B., Sywak M.S. et al.* Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (2): 426-433. doi: 10.1245/s10434-013-3288-8.

31. *Gill A.J., Lim G., Cheung V.K.Y. et al.* Parafibromin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(1): 35-46. doi: 10.1097/PAS.0000000000001017.

32. *Ryhänen E. M., Leijon H., Metso S. et al.* A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncologica* 2017; 7: 991-1003. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>

33. *Florakis D., Karakozis S., Tseleni-Balafouta S., Makras P.* Lessons Learned From the Management of Hungry Bone Syndrome Following the Removal of an Atypical Parathyroid Adenoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2019; 19 (3): 379-384.

34. *Juarez-Leon O.A., Gomez-Samano M.A., Cuevas-Ramos D. et al.* Atypical Parathyroid Adenoma Complicated With Protracted Hungry Bone Syndrome After Surgery: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol* 2015; Article ID 757951, 8 pages. doi:10.1155/2015/757951

35. *Massfelder T., Parekh N., Endlich K. et al.* Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1995-2000.

36. *Trizna W., Edwards R.M.* Relaxation of renal arterioles by parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Pharmacology* 1991; 42: 91-96.

37. *Schwarz A., Rustien G., Merkel S. et al.* Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 584-591. doi: 10.1093/ndt/gfl583

Дата получения статьи: 14.04.2020

Дата принятия к печати: 19.06.2020

Submitted: 14.04.2020

Accepted: 19.06.2020