

Первичный гиперпаратиреоз при карциноме паращитовидной железы

(Описание случая и обзор литературы)

Е.В. Захарова^{1,2}, Н.А. Михайлова², И.Н. Лебединский¹, А.И. Евсиков¹, А.В. Власенко¹, Д.А. Шестаков¹, С.П. Логинов¹, Ж.В. Шейх¹, А.В. Горожанин¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина»

Департамента Здравоохранения г. Москвы,
125284, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Россия

Primary hyperparathyroidism in parathyroid carcinoma

(Case report and review)

E.V. Zakharova^{1,2}, N.A. Mykhailova², I.N. Lebedinsky¹, A.I. Evsikov¹, A.V. Vlasenko¹, D.A. Shestakov¹, S.P. Loginov¹, J.V. Sheykh¹, A.V. Gorozhanin¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5 Second Botkinsky proezd, 5125284 Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrykadnaya str., 125993, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, карцинома паращитовидной железы, гиперкальциемия, острое почечное повреждение, нефрокальциноз

Реферат: Первичный гиперпаратиреоз занимает третье место среди болезней эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. По современным оценкам этой патологией страдает 0,4-1% взрослой популяции, среди ее причин на долю карциномы паращитовидной железы приходится от 1 до 5,2% случаев, что, с учетом распространенности первичного гиперпаратиреоза, делает эту патологию не столь редкой, как считалось ранее. Однако трудности диагностики, как объективные, так и связанные с недостаточной информированностью врачей, нередко приводят к запоздалому распознаванию и неадекватному лечению карцином паращитовидной железы. Мы приводим клиническое наблюдение – случай карциномы паращитовидной железы с редкой интратиреоидной локализацией, представлявшей серьезные диагностические проблемы и потребовавшей повторных оперативных вмешательств. Течение заболевания за период почти 3-летнего наблюдения характеризовалось метастазированием в регионарные лимфатические узлы, кости черепа, лимфатические узлы средостения и пищевод и тяжелым гиперпаратиреозом с гиперкальциемией, приведшей первоначально к возникновению острого почечного повреждения, а затем и к развитию нефрокальциноза и хронической почечной недостаточности. С привлечением современных данных литературы мы обсуждаем генетические, клинические, лабораторные и морфологические особенности карцином паращитовидной железы, трудности диагностики и дифференциальной диагностики, методы лечения этого заболевания, исходы и прогноз.

Abstract: Primary hyperparathyroidism is known to be the third most common endocrine abnormality, yielding only diabetes mellitus and thyroid gland diseases. Its prevalence in adult population is currently estimated as 0.4-1%, with 1-5.2% out of these cases recognized as parathyroid carcinoma, which makes

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова

Телефон: +7 ((495) 945-17-56 E-mail: helena.zakharova@gmail.com

the latter becoming not that rare disease, as it used to be thought previously. However, diagnostics is difficult not least because insufficient information about this disease, leading to the late diagnosis and lack of the adequate timely treatment. We present a case of parathyroid carcinoma with rare intra-thyroid localization, representing many difficulties in differential diagnostics and demanding multiple surgical treatments. The course of the disease during almost 3-year follow-up is characterized by metastatic lesions of regional and mediastinum lymph nodes, cranial bones and esophagus with severe hyperparathyroidism and hypercalcemia, leading originally to acute kidney injury, and subsequently to nephrocalcinosis and chronic kidney disease. Based on current literature we discuss genetics, clinical course, labs and pathology of parathyroid carcinoma, its diagnostics and differential diagnostics, prognosis and outcomes.

Key words: hyperparathyroidism, parathyroid carcinoma, hypercalcemia, acute kidney injury, nephrocalcinosis

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) занимает третье место среди болезней эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1, 4]. По современным оценкам ПГПТ страдает 0,4-1% взрослой популяции [35, 54, 15]. Среди причин ПГПТ на карциному паращитовидной железы (КПЩЖ) приходится от 1 до 5,2% случаев [33, 16, 43], что, с учетом распространенности ПГПТ, делает эту патологию не столь редкой, как считалось ранее. Однако трудности диагностики (как объективные, так и связанные с недостаточной информированностью врачей) нередко приводят к запоздалому распознаванию и неадекватному лечению КПЩЖ. Опухоль, как правило, медленно растет и поздно метастазирует, но, в то же время, обладает высокой секреторной активностью, что приводит к быстрому нарастанию уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), тяжелой гиперкальциемии и связанной с ней интоксикации. Именно биохимический дисбаланс, а не прорастание опухолевой ткани в жизненно важные органы, является основной причиной смерти. Следует отметить, что КПЩЖ резистентна к химио- и лучевой терапии, единственным методом лечения является хирургическое вмешательство. Дифференциальная диагностика между КПЩЖ и аденомой паращитовидной железы (АПЩЖ) очень важна, т.к. исход заболевания во многом зависит от полноты удаления опухоли в момент первого оперативного вмешательства. До сих пор в большинстве случаев диагноз КПЩЖ ставится ретроспективно, когда после операции рецидивирует гиперкальциемия из-за локально не удаленной опухоли или отдаленных метастазов [9, 21]. Дополнительные трудности в диагностике и оперативном лечении КПЩЖ связаны с частым (до 20% случаев) атипичным расположением новообразований паращитовидных желез – в средостении, тимусе, щитовидной железе (ЩЖ), у основания черепа и др. [3, 5, 52], а также с отсутствием четких патогномоничных гистологических признаков, однозначно разграничивающих КПЩЖ и АПЩЖ. Оценка адекватности оперативного вмешательства опирается на метод интраоперационного контроля динамики ПТГ (снижение на 50-70% от исходного в течение

10 мин после удаления опухоли) [36]. Однако и этот критерий не дает 100%-ной гарантии от рецидива [22, 25]. Указанные особенности течения заболевания и трудности в его диагностике и терапии приводят к тому, что 5-летняя выживаемость составляет, по разным данным, от 60,5% до 85%, десятилетняя – 49-77% [21, 38].

Приводим клиническое наблюдение – случай КПЩЖ с редкой интратиреоидной локализацией, представлявшей серьезные диагностические проблемы и потребовавшей повторных оперативных вмешательств.

Больной О., 53 лет, поступил в отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина с жалобами на слабость, отсутствие аппетита, сухость во рту, тошноту, рвоту, боли в спине и ногах, одышку, потерю в весе до 10 кг в течение 4-5 месяцев. Направительный диагноз – «хроническая почечная недостаточность».

Анамнез заболевания: в феврале 2012 заметил появление объемного образования правой половины шеи, амбулаторно выполнена биопсия образования, заподозрен рак щитовидной железы. В марте 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН выполнена тиреоидэктомия. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование не дали однозначного ответа на вопрос о природе новообразования (изменения клеток опухоли, типичные для С-светлоклеточного рака, отсутствовали), однако больной был выписан с диагнозом: «Рак щитовидной железы, состояние после тиреоидэктомии». При выписке уровень креатинина крови 130 мкмоль/л, ионизированный кальций 1,94 ммоль/л. После выписки принимал L-тироксин 100 мг/сутки.

В ноябре 2012 г. заметил быстро увеличивающееся в размерах образование левой половины шеи. В апреле 2013 г. появились тошнота, рвота, стал терять в весе. При повторном обращении в РОНЦ в мае 2013 г. выполнена биопсия образования шеи слева, изменения расценены как метастаз рака щитовидной железы. Сцинтиграфия щитовидной железы выявила очаги повышенного накопления РФП в области нижней трети шеи слева и в проекции яремной вырезки, которые также были трактованы как метастазы рака щитовидной железы в лимфатические узлы. Сцинтиграфия скелета не обнаружила признаков очагового поражения костной системы метастатического характера, однако МСКТ

органов брюшной полости выявила наличие очаговых образований печени, расцененных как метастатические, а также образование в левом надпочечнике и изменения в телах поясничных позвонков (возможно, дегенеративного характера). Повышение креатинина крови до 460 мкмоль/л и прогрессирующая гиперкальциемия (кальций общий 3,68 ммоль/л, ионизированный 2,43 ммоль/л) рассматривались как следствие хронической почечной недостаточности (ХПН). Выписан с прежним диагнозом, рекомендовано проведение заместительной почечной терапии, оперативное лечение не планировалось. Состояние быстро ухудшалось, и 29.05.2013 г. больной был госпитализирован в ГКБ им С.П. Боткина бригадой скорой медицинской помощи.

При поступлении: состояние тяжелое. В сознании, вялый, заторможен, грубой очаговой неврологической симптоматики нет. По передней поверхности шеи пальпируются два образования: справа до 4 см, слева до 1,5 см в диаметре, плотные, безболезненные. Умеренная артериальная гипертензия (АД 150/80 мм рт.ст.), полиурия до 3,5 л/сут; в остальном при физикальном обследовании – без существенных особенностей.

При лабораторном обследовании (см. Таблицу 1) отмечены прогрессирование гиперазотемии, выраженная гиперкальциемия, повышение щелочной фосфатазы, снижение относительной плотности мочи, минимальная протеинурия при скудном мочевом осадке. ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенография органов грудной клетки, ЭГДС – без существенной патологии. УЗИ органов брюшной полости –

гемангиома печени, надпочечники без особенностей. УЗИ почек не выявило патологии, за исключением увеличения размеров (до 130×56 мм). По данным УЗИ шеи – щитовидная железа оперативно удалена, увеличены лимфоузлы шейной области от 10 мм до 55 мм.

На первом этапе обследования, учитывая ранее диагностированный в РОНЦ рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи, большие размеры почек, динамику уровня креатинина и указания в анамнезе на рвоту и анорексию, ситуация была расценена как острое повреждение почек (ОПП) прerenального генеза у больного с онкологическим заболеванием, а гиперкальциемия – как возможное следствие метастатического поражения костей. Однако поскольку скитинграфия скелета, выполненная незадолго до госпитализации, не выявила признаков специфического поражения костной системы, а инфузионно-корригирующая терапия кристаллоидными растворами хотя и позволила добиться увеличения и некоторого снижения сывороточного креатинина, но не привела к улучшению состояния пациента, и гиперкальциемия продолжала нарастать (см. Таблицу 1) – заподозрен гиперпаратиреоз. Исследован паратгормон (ПТГ), который оказался повышен в 14 раз – 1324 (норма до 72) пг/мл. Уровни Т-3, Т-4, ТТГ были снижены, кортизола и кальцитонина – в пределах нормы. Хромогранин А резко повышен – 62 нмоль/л (при норме < 3 нмоль/л).

На основании крайне высокого уровня ПТГ высказано предположение о наличии секретирующей опухоли пара-

Таблица 1

Лабораторные показатели больного О. за период с марта 2012 г. по июль 2013 г.

Показатель/ дата	28.3.12	20.5.13	30.5.13	6.6.13	17.6.13	28.6.13	31.6.13	1.7.13	2.7.13	11.7.13	23.7.13
Нб г/л			127	107	113	120	97	96			82
Креатинин мкмоль/л	130	460	520	376	414	350	560	400		380	244
Мочевина ммоль/л			20,5	9,2	10,0	18,0		19,3			7,7
Са ммоль/л		3,68	4,1	4,3	4,8	3,8	5,1	2,4	2,17	2,2	2,2
Са++ ммоль/л	1,94	2,43	2,65				2,65	1,6		1,3	1,4
Р ммоль/л			1,6	1,4	1,5	1,7		1,3			0,94
К ммоль/л			4,5	4,6	4,3	3,9		4,2	4,3		4,5
Na ммоль/л			133	136	131	136		134	142		141
рН			7,3	7,3	7,3	7,3					7,2
ЩФ Ед/л			170								234
ПТГ пг/мл				1324		1635		1014- 293		521	443
Отн. плотность мочи			1012	1009		1010					1008
Белок мочи г/л			0,09	0,32		0,5					нет
Эритроциты в п/зр			0-1	2-3		0-1					нет

цитовидной железы с развитием ОПП вследствие гиперкальциемии. Сцинтиграфия с T99 подтвердила наличие очага повышенного накопления РФП больших размеров (5,1×3,0 см) в проекции визуализируемой асимметрии подчелюстной области (верхних отделов шеи слева), после чего стеклопрепараты (операционный материал от марта 2012 г.) были пересмотрены в отделении патологической анатомии МНПОН им П.А. Герцена, и ретроспективно установлен диагноз светлоклеточного рака интраперионеально расположенной парацитовидной железы. Соответственно, образования шеи расценены как метастазы рака парацитовидной железы.

В связи с прогрессирующей гиперкальциемией назначен цинакальцет в дозе 60, а затем 90 мг/сутки, преднизолон 60 мг/сутки в/в, что позволило добиться некоторого снижения уровня кальция, несмотря на дальнейшее нарастание уровня ПТГ (см. Таблицу 1). Было принято решение об оперативном лечении, для определения объема операции запланировано дообследование: МСКТ шеи и средостения, трахеоскопия. Однако дальнейшее нарастание гиперкальциемии (общий кальций — до 5,1 ммоль/л) и прогрессивно ухудшающееся состояние больного — нарастание общезлобовой симптоматики, более в мышцах, клонические судороги мышц передней брюшной стенки и нижних конечностей — затрудняли проведение необходимого предоперационного обследования и увеличивали риски операции. После эпизода психомоторного возбуждения и генерализованных судорог больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где проводилась медикаментозная седация, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и процедуры гемодиализа. Это позволило добиться снижения уровня ионизированного кальция до 1,6 ммоль/л, стабилизировать состояние больного, выполнить фибробронхоскопию (ФБС), при которой выявлен парез правой половины гортани, и наложить трахеостому.

02.07.2013 по жизненным показаниям выполнена операция — экстирпация лимфатических узлов шеи слева. Интраоперационно отмечено снижение уровня ПТГ в 3,5 раза. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз светлоклеточного рака ПЩЖ. Постоперационное УЗИ и МСКТ выявили измененные лимфоузлы и образование размерами 29×19×60 мм в проекции ПЩЖ справа, данных за наличие отдаленных метастазов не получено.

Продолжена инфузионная терапия, заместительная терапия L-тироксином, в связи с развитием анемии — противоанемическая терапия эритропоэз-стимулирующими средствами и препаратами железа в/в. На 4 сутки послеоперационного периода восстановилось сознание и адекватное самостоятельное дыхание, судороги не возобновлялись. ИВЛ прекращена, на 9 сутки больной был деканюлирован и вновь переведен в нефрологическое отделение. Креатинин крови снизился, уровень кальция нормализовался (см. Таблицу 1), диурез — до 3 л/сутки. Однако при динамическом контроле отмечен постепенный рост уровня ПТГ (до 6-7 норм), в связи с чем возобновлена терапия цинакальцетом в дозе 60-30 мг/сутки. Самоочувствие боль-

ного было удовлетворительным, что позволило выписать его на короткое время с рекомендацией повторной госпитализации для следующего этапа оперативного лечения.

С августа 2013 по январь 2015 года пациент неоднократно госпитализировался в нефрологическое и хирургические (эндокринной хирургии, нейрохирургии) отделения ГКБ имени С.П. Боткина. Выполнено в общей сложности еще 6 оперативных вмешательств (см. Таблицу 2).

При гистологическом исследовании операционного материала (фулярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи справа) — из 2 узловых образований более крупное представлено опухолевой тканью солидно-альвеолярного строения с наличием грубоволокнистых соединительнотканых септ и крупных микрокальцинатов. Клетки крупные, полигональной формы, со светлой или слабозинтофильной цитоплазмой и выраженным полиморфизмом ядер, с мелкогранулярным хроматином, или гиперхромные. Отмечается наличие неравномерно выраженной капиллярной сети, видны участки инвазии в строму. Новообразование меньшего размера представлено опухолевой тканью, по строению сходной с вышеописанной, но состоящей преимущественно из крупных клеток с «водянистой» цитоплазмой и наличием в капсуле лимфоидной ткани с вторичными лимфоидными фолликулами. Гистологическая картина соответствует КППЩЖ. Консультация стеклопрепаратов в отделении ПА МНПОН им. П.А. Герцена: лимфатические узлы с метастазами карциномы парацитовидной железы с редкими фигурами митоза. В дальнейшем при гистологических исследованиях операционного материала получали аналогичные данные.

Повторные оперативные вмешательства сопровождались адекватным интраоперационным снижением уровня ПТГ, однако каждый раз в послеоперационном периоде уровень ПТГ и кальция вновь повышались (см. Таблицу 3), и при обследовании обнаруживались новые быстро растущие метастазы разнообразной локализации: в лимфатических узлах шеи, теменно-затылочной области с экстра- и интракраниальным ростом, лимфатических узлах средостения и пищеводе (рис. 1-3). Объем оперативных вмешательств определялся главным образом техническими трудностями, обусловленными рубцовыми изменениями тканей шеи после ранее перенесенных вмешательств, и опасностью повреждения сосудов шеи, интимно прилежащих к удаляемым образованиям.

С августа 2014 г. терапия цинакальцетом была отменена в связи с непереносимостью препарата, ежемесячно проводилась в/в инфузия бифосфонатов, что позволяло контролировать уровень кальция крови в пределах допустимых значений и не вызывало ухудшения функции почек (см. Таблицу 3), однако при УЗИ почек выявлены признаки нефрокальциноза. При последней на момент написания данной статьи госпитализации выявлены метастазы в лимфатические узлы средостения и пищевода, в связи с чем планируется очередное оперативное вмешательство.

Таким образом, у пациента с КППЩЖ на протяжении почти 3 лет наблюдения заболевание характеризуется первоначально интраперионеальным ростом с последую-

Таблица 2

Оперативные вмешательства у больного О. за период с марта 2012 г. по январь 2015 г.

№ вмешательства	Дата	Наименование операции
1	03.2012	Тиреоидэктомия
2	01.07.2013	Трахеостомия
3	02.07.2013	Экстирпация лимфатических узлов шеи слева
4	28.08.2013	Футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи справа
5	26.12.2013	Футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи слева
6	18.06.2014	Экстирпация лимфатических узлов шеи справа
7	03.08.2014	Экстирпация лимфатических узлов шеи слева
8	27.08.2014	Костно-резекционная трепанация черепа в правой теменно-затылочной области, удаление объемного образования правой теменно-затылочной локализации с экстра- и интракраниальным ростом, пластика костного дефекта пластиной «Конмет»
9	25.12.2014	Экстирпация лимфатических узлов шеи справа

щим метастазированием в регионарные лимфатические узлы, кости черепа, лимфатические узлы средостения и пищевод и протекает с тяжелым гиперпаратиреозом и гиперкальциемией, приведшей к сначала к возникновению ОПП, а затем и к развитию нефрокальциноза и ХГН.

Клинический диагноз сформулирован следующим образом:

Рак паращитовидной железы, интра-тиреоидный рост, состояние после тиреоидэктомии от 03.2012 г., медикаментозный эутиреоз. Множественные метастазы в шейные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения, кости черепа, пищевод. Гиперпаратиреоз тяжелой степени, гиперкальциемия. ОПП от мая 2013 г., неолитическая форма, состояние после 2 процедур гемодиализа, неполное восстановление функции

почек. Состояние после множественных оперативных вмешательств: экстирпация лимфатических узлов слева от 02.07.2013 г.; футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи справа от 28.08.2013 г.; футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи слева от 26.12.2013 г.; экстирпация лимфатических узлов шеи справа от 18.06.2014 г.; экстирпация лимфатических узлов шеи слева от 13.08.2014 г.; удаление объемного образования правой теменно-затылочной области с экстра- и интракраниальным ростом от, пластика костного дефекта пластиной «Конмет» от 27.08.2014 г.; экстирпация лимфатических узлов справа от 25.12.2014 г. Нефрокальциноз, ХГН, консервативно-курабельная стадия (ХБП 3 стадии). Анемия легкой степени. Паралич правой половины гортани. Состояние после трахеостомии.



Рис. 1 А.

Компьютерная томограмма шеи. Аксиальный срез на уровне верхней трети шеи. Конгломерат лимфатических узлов с неровными контурами и обширной полостью распада в центральных отделах, расположенный в левой половине шеи, позади сосудистого пучка.

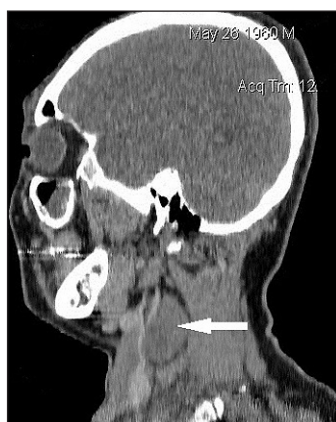


Рис. 1 Б.

Компьютерная томограмма шеи. Мультипланарная реформация в сагиттальной плоскости. Конгломерат увеличенных лимфатических узлов, оттесняющий кпереди левую яремную вену.

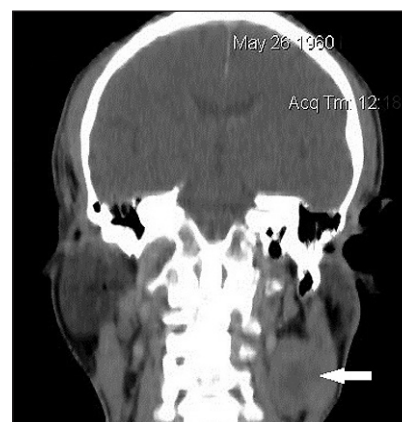


Рис. 1 В.

Компьютерная томограмма шеи. Мультипланарная реформация в коронарной проекции. Интимное прилегание конгломерата увеличенных лимфатических узлов к внутренней поверхности левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Лабораторные показатели больного О. за период с августа 2013 г. по январь 2015 г.

Показатель/ дата	20.8.13	16.9.13	3.12.13	6.1.14	16.6.14	14.7.14	3.8.14	26.8.14	29.8.14	25.9.14	12.12.14	26.12.14	21.01.15
Нб г/л	108	108	119	108	119					104	115		100
Креатинин мкмоль/л	264	215	204	228	250					180	177		184
Мочевина ммоль/л	14,2	8,7	10,1		9,4					6,3	9,1		8,2
Са ммоль/л	2,68	1,7	2,4	1,9	3,2	3,0			2,5	2,3	3,2		3,0
Са ⁺⁺ ммоль/л	1,43	0,92	1,21	1,08	1,42					1,47	1,88	1,47	1,6
Р ммоль/л	0,99	1,4			0,87					0,59			0,61
К ммоль/л	4,5	5,2			4,5					4,8			4,3
рН	7,3	7,3			7,3								7,2
ЩФ Ед	228	319			153					246			360
ПГТ мг/мл	519	102	241	383	491	1250	417	685	506	562	1260	355	1341
Отн. плотность мочи	1011	1010	1011	1010	1009					1009			1015
Белок мочи г/л	нет	нет	нет	нет	нет					нет			0.4
Эритроциты в п/зр	0-1	0-2	нет	нет	нет					0-2			нет

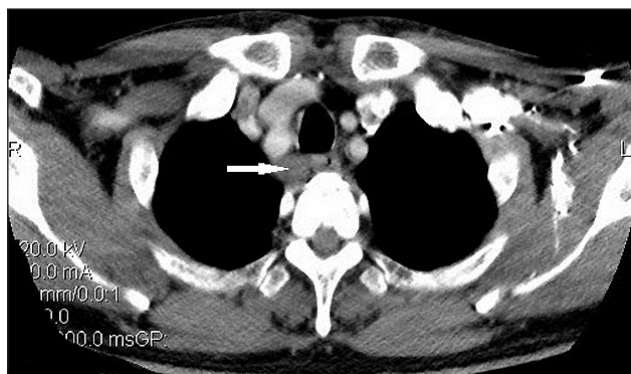


Рис. 2. Компьютерная томограмма средостения. Аксиальный срез на уровне грудно-ключичных сочленений. Метастатическое поражение солитарного лимфатического узла заднего средостения справа.



Рис. 3. Компьютерная томограмма головного мозга. В правой теменной кости визуализируется очаг деструкции литического характера округлой формы с интра- и экстракраниальным распространением, умеренно накапливающий контрастное вещество.

Обсуждение

КПЩЖ – одна из причин ПГПТ, представляющая определенные трудности в диагностическом и лечебном отношении. Специфические факторы риска развития КПЩЖ не определены [41]. По современным представлениям развитие КПЩЖ, как и многих других злокачественных новообразований, связано с мутациями генов, влияющими на клеточный цикл. Гиперэкспрессия онкогенов провоцирует онкогенез, а мутация генов-супрессоров опухолей создает условия для бесконтрольного митоза опухолевых клеток. Среди основных претендентов на роль таких генов называют HRPT2 (супрессор опухоли, расположенный в 1q25-1q32 хромосоме) [48, 19, 44], Циклин D1 (CD1) или PRAD1 (PaRathyroid Adenoma 1) – онкоген, расположенный в 11q13 [20, 32, 50, 51], RB (ген-супрессор ретинобластомы, расположенный на 13 хромосоме) [11]. Впрочем, остается неясным, имеется ли здесь причинно-следственная, а не ассоциативная связь, и могут ли эти гены быть целью таргетной терапии. В целом, ряд исследований свидетельствует о присутствии гена-супрессора опухоли в длинном плече 13 хромосомы, мутация или подавление которого критически важны для развития КПЩЖ [30]. Поскольку КПЩЖ и АПЩЖ имеют сходную клиническую картину, но принципиально различаются по тактике оперативного вмешательства, крайне важно дифференцировать характер новообразования, однако эта задача настолько трудна, что некоторые авторы считают невозможной точную диагностику карциномы до хирургического вмешательства [43].

В целом, в пользу диагноза КЩЦЖ свидетельствуют следующие особенности:

1. Отличительными чертами КЩЦЖ являются отсутствие гендерной ассоциации заболевания (соотношение мужчин и женщин 1:1, в отличие от АЩЦЖ, где оно составляет 1:4 и даже 1:5), а также в среднем более молодой возраст больных (40-50 лет в отличие от 50-60 при АЩЦЖ). Эти особенности малоприменимы для дифференциальной диагностики в отдельном случае, но все же следует отметить, что в нашем случае больной мужчина был сравнительно молод (53 года).
2. В отличие от доброкачественной гиперплазии паращитовидной железы (ГЩЦЖ) или аденомы (АЩЦЖ), карцинома практически не бывает бессимптомной и сопровождается как биохимическими отклонениями, так и висцеропатиями [27]. Основными клиническими чертами, которые должны толковаться в пользу диагноза КЩЦЖ, являются:
 - Пальпируемая масса опухоли на шее, присутствующая в 30-76% случаев, что совершенно не характерно для АЩЦЖ [37]. У нашего пациента именно быстро растущая опухоль на шее была первым клиническим проявлением заболевания, заставившим обратиться к врачу;
 - Ярко выраженная гиперкальциемия: обычно не менее чем на 1 ммоль/л выше верхней границы нормы, в отличие от доброкачественного ПГПТ, при котором гиперкальциемия часто носит эпизодический характер и не превышает верхней границы нормы более чем на 0,4 ммоль/л. Гиперкальциемия ответственна за такие клинические проявления, как утомляемость, мышечная слабость, анорексия, тошнота, рвота, похудание, полиурия и полидипсия. [31, 53]. Наш больной страдал от тяжелой гиперкальциемии, ставшей причиной острой почечной недостаточности, поражения ЦНС (бессонница, раздражительность, тремор, в дальнейшем – эпизод спутанного сознания и генерализованных судорог), диспепсии (анорексии, тошноты и, как следствие, значительной потери веса);
 - Повышение уровня ПТГ в 3-10 раз, в то время как при доброкачественном ПГПТ повышение обычно укладывается в 2 нормы [43]. В нашем случае максимальный уровень ПТГ превышал норму в 14 раз;
 - Показатели резорбции кости, в том числе и щелочная фосфатаза резко повышены при КЩЦЖ и практически не изменены при ПГПТ вследствие АЩЦЖ [45]. По данным лабораторного обследования у пациента ЩФ была повышена в 2 раза, другие показатели обмена кости не исследовались;
 - Инфильтративный характер новообразования при КТ и паралич возвратного гортанного нерва у больных без предшествующего хирургического вмешательства на шее [47]. В описываемом случае паралич гортанного нерва был выявлен при обследовании в нашей клинике, возможность его наличия до выполнения тиреоидэктомии не доказана. Инфильтративный характер опухоли был зафиксирован при КТ и подтвержден при повторных операциях;
3. Опухоль медленно растет и поздно метастазирует, наиболее часто в легкие (40%), цервикальные лимфоузлы (30%) и печень (10%). Описаны метастазы в кости, поджелудочную железу, плевру и перикард. Впрочем, при всей медлительности, КЩЦЖ имеет достаточно «цепкий» характер и часто рецидивирует после операции в месте первичного очага [16]. В приведенном клиническом наблюдении ошибочный первичный диагноз послужил причиной неадекватного оперативного лечения и рецидива опухоли. Диагноз был поставлен ретроспективно, что подтверждает опубликованные данные о трудности диагностики КЩЦЖ [9, 21].

стении, в щитовидной железе (ЩЖ), у основания черепа, в вилочковой железе [3, 5, 52]. Эта аномалия, имеющая отношение к эмбриогенезу 3 и 4 жаберных мешков, особенно часто поражает нижние ПЩЖ. Однако внутри ЩЖ чаще эктопируют верхние ПЩЖ. Частота такой эктопии составляет 0,2% – наиболее редкий вариант [24]. Локализация КЩЖ в ЩЖ наблюдается еще более редко. За последние 15 лет в англоязычной литературе описано только 8 подобных случаев [8, 10, 14, 28, 29, 40, 42, 49]. Все авторы отмечают серьезные трудности в постановке диагноза и определении оперативной тактики лечения. Спорные результаты гистологического исследования узла (в том числе и интраоперационное исследование криостатных срезов) приводили к неправильной диагностике (карцинома ЩЖ, доброкачественный узел ЩЖ) в половине описанных случаев, несмотря на наличие гиперкальциемии и повышение уровня ПТГ у всех описанных больных (что должно было настораживать в отношении паратиреоидной природы новообразования). Такой высокоспецифичный метод диагностики образований ПЩЖ, как скинтиграфия с ^{99m}Tc оказалась неинформативной в 2-х из описанных случаев [42, 14]. Соок и соавт. предлагают в таких ситуациях проводить 2 радиоизотопных исследования: одно с ^{99m}Tc , который быстро поглощается и длительно удерживается ПЩЖ, и второе – с изотопом, который поглощается только ЩЖ [8]. При первоначальном ошибочном диагнозе и неадекватном оперативном лечении возникает необходимость в повторных операциях в связи с развитием отдаленных метастазов в дальнейшем [40]. В нашем случае перед первым оперативным вмешательством скинтиграфия с ^{99m}Tc не проводилась, т.к. патология ПЩЖ не предполагалась. Лишь при обследовании в нашей клинике скинтиграфия с ^{99m}Tc была проведена и подтвердила диагноз КЩЖ.

Особые трудности представляет морфологический дифференциальный диагноз. Макроскопически АПЩЖ в типичном случае представляет собой округлое или овальное образование мягкой консистенции красно-коричневого цвета. КЩЖ описывается как лобулярная по структуре, плотная (иногда каменной плотности) опухоль. В 50% случаев она окружена плотной серой фиброзной капсулой, которая тесно прилегает к окружающим тканям или прорастает в них, что затрудняет выделение опухоли. В случае прорастания в лимфоузлы, пищевод, ЩЖ, нервы и мышцы диагноз не представляет трудностей, но столь характерная картина – редкость. Гистологическое определение доброкачественной или злокачественной природы опухоли так же затруднительно (как и в большинстве других эндокринных опухолей). В 1973 г. Schantz и Castleman выделили ряд морфологических черт, более характерных для КЩЖ: однообразные пласты (обычно главных)

клеток, организованных в дольки, разделенные плотными фиброзными трабекулами, капсулярная или васкулярная инвазия, фигуры митоза внутри опухолевых паренхимальных клеток, которые отличаются от митоза эндотелиальных клеток. Однако ни один из этих критериев не является специфическим и может наблюдаться так же при АПЩЖ [41]. Капсулярная и васкулярная инвазии наиболее часто коррелируют с рецидивами. Электронная микроскопия выявляет нуклеарные и митохондриальные изменения и признаки повышенной секреторной активности, но это тоже не является специфической чертой злокачественности [18]. Определенное диагностическое и прогностическое значение имеет оценка диаметра ядер и содержание ДНК в них: более крупные ядра с большим содержанием ДНК, а так же частая анеуплоидность (изменение кариотипа, при котором число хромосом в клетках не кратно гаплоидному набору, что отражает патологический митоз или мейоз) ассоциируется с повышенным инвазивным потенциалом опухоли и худшим прогнозом. К сожалению, и эти черты не являются патогномоничными для КЩЖ [7]. Иммуногистохимическое окрашивание на содержание Rb протеина, синаптофизина, кальцитонина, Ki-67, обнаружение высокой энзимной активности клеток опухоли, и, особенно, макрофагов и фибробластов, расположенных на границе опухолевой ткани, так же могут быть полезны в диагностике злокачественности [2, 13]. Большое значение имеет сочетание гистологических критериев с яркой клинической картиной. Таким образом, имеются объективные причины для частых ошибок при морфологическом подтверждении диагноза КЩЖ. По сути, морфологический диагноз ставится на основании оценки баланса в преобладании тех или иных патоморфологических признаков. В нашем случае эти трудности ярко представлены. Только повторные пересмотры биопсийного и интраоперационно полученного материала высококвалифицированными онкоморфологами позволили подтвердить диагноз и правильно определить тактику оперативного лечения и прогноз.

Многочисленные повторные операции с целью радикального удаления опухоли, которым подвергался описываемый больной, являются единственным эффективным лечением, поскольку КЩЖ не поддается лучевой и химиотерапии. План операции разрабатывается индивидуально и может включать помимо удаления опухоли en block и обязательной ревизии всех ПЩЖ, ипсилатеральную гемитиреоидэктомию с перешейком или тотальную тиреоидэктомию, тимэктомию, скелетирование трахей и т.д. Тем не менее, рецидивы возникают часто и локализуются обычно на шее [26]. В связи с тем, что радикальность удаления опухоли имеет критическое значение для дальнейшего течения заболевания, а решение о прекращении ревизии в момент

операции должно опираться на объективные критерии, с 1988 г. (после введения метода определения коротко живущих форм ПТГ с периодом полувыведения 3-4 мин) применяется интраоперационный контроль динамики снижения ПТГ. Обычным критерием адекватности паратиреоидэктомии служит снижение уровня ПТГ на 50-70% через 10 мин после удаления опухоли [36]. Интраоперационное исследование ПТГ помогает в большинстве случаев определить эффективность хирургического вмешательства при ПТГТ, но описаны ложноположительные результаты, при которых интраоперационно ПТГ снижался до нижней границы нормы, но в течение нескольких дней после операции возникал рецидив ПТГТ, связанный с активизацией «спящей» опухоли. При единичном поражении ложноположительные результаты составляют 0,4%, при множественном заболевании – 22%-47% [22, 25]. При мультиаденоматозном поражении гиперкальциемия, вызванная гиперсекрецией основной опухоли, подавляет до поры секреторную активность другой, которая активизируется при постоперативном снижении уровня кальция [56, 57]. Такой вариант чаще всего наблюдается при множественных опухолях в рамках синдрома множественных нейроэндокринопатий 1 типа (МЭН1) [56], семейном типе КЩЖ [23] и при спорадической множественной КЩЖ [39]. В описываемом нами случае первое из оперативных вмешательств, выполненных в нашей клинике, сопровождалось адекватным снижением уровня ПТГ интраоперационно, что и явилось основанием для окончания вмешательства. Однако в течение 2 мес уровень ПТГ стал нарастать, отражая рецидив опухоли (или, возможно, быстрый рост дополнительной «спящей» КЩЖ). При повторных вмешательствах достаточного снижения уровня ПТГ не отмечалось, но серьезная угроза жизни пациента при расширении области вмешательства не позволяла радикально удалить метастазы опухоли.

В конечном итоге у нашего пациента сложилась ситуация, когда прогноз дальнейших оперативных вмешательств ухудшается (практически формируется неоперабельная КЩЖ) и основное внимание уделяется борьбе с гиперкальциемией. Лечение гиперкальциемии при КЩЖ включает обычные меры в виде обильной гидратации в сочетании с петлевыми диуретиками, но эта терапия, как правило, малоэффективна вследствие высокой активности ПТГ. Применяются также различные антирезорбтивные препараты, способные замедлить выход кальция из кости: бисфосфонаты, паликацид, нитрат галлия. Однако все они обладают нефро- и гепатотоксичностью и противопоказаны при снижении функции почек. Препаратом выбора является цинакальцет, позволяющий в большинстве случаев снизить уровень кальция крови, хотя нормализация достигается не более чем у 40% больных [46]. К сожалению, в нашем случае у больного развилась непереносимость

цинакальцета, что резко ограничивает возможности консервативной терапии. Описано успешное лечение КЩЖ с уменьшением размеров метастазов и нормализацией уровня кальция при иммунизации смесью бычьего и человеческого рекомбинантного ПТГ [6] и при терапии сорафенибом (низкомолекулярным мультикиназным ингибитором, обладающим противоопухолевой активностью в отношении костных метастазов почечно-клеточного и печеночно-клеточного рака) [12], но в арсенале отечественной медицины эти средства отсутствуют.

Приходится констатировать, что прогноз заболевания для данного больного неблагоприятен. Основными причинами смерти при КЩЖ являются гиперкальциемия, ОПН, аритмия и острый панкреатит. По данным различных авторов 5-летняя выживаемость составляет 60,5%-85%, десятилетняя – 49-77%. [21, 38]. Чем выше уровень кальция крови и количество используемых кальций-снижающих препаратов до операции (что косвенно свидетельствует об агрессивности опухоли), тем выше риск метастазирования и смерти. Возраст, раса и размер опухоли не влияют на выживаемость [17]. У нашего пациента длительность наблюдения от дебюта заболевания к настоящему времени составила 3 года, а от момента установки диагноза – 1 год и 9 месяцев.

Заключение

Эпидемиологические данные показывают, что КЩЖ является не столь редким заболеванием, как представлялось ранее, и любой клиницист имеет реальный шанс встретить больного с данной патологией в своей практике. Однако в практике нефролога эта возможность особенно велика, так как болезнь часто манифестирует гиперкальциемией с развитием ОПН. Прогноз и исход заболевания критически зависят от своевременной диагностики и радикальности первой операции, что требует от врача знания клинических и лабораторных признаков КЩЖ и постоянной настороженности при обнаружении любых признаков гиперплазии ПЩЖ. Надеемся, приведенный нами случай послужит дополнительным источником необходимых знаний о данной патологии.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Голохвастов Н.Н., Эммануэль В.А., Рыбакова Г.В., Мягков А.В. Скрининг кальция крови стационарных больных для выявления первичного гиперпаратиреоза. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск. 1997: 82-85.
2. Новожилова Е.Н., Шулак М.Ю., Главацкий С.В., Жуков А.Г. Первичный гиперпаратиреоз в онкологиче-

ской клинике. Онкохирургия. 2011. 4: 9-12.

3. Чернышов В.А., Хамидуллин Р.Г., Болотенко П.В. и др. Первичный гиперпаратиреоз при эктопированных аденомах и опухолях околощитовидных желез. Ярославль, 2004: 272-275.
4. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002. 17(2): N18-N23.
5. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984. 95:14-21.
6. Betae D, Bradwell A. R., Harvey T. C. et al. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* July 2004. 89(7): 3413-3420.
7. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993. 17: 820-829.
8. Cook MI, Qureshi YA, Todd CEC, Cummins RS. An unusual ectopic location of a parathyroid carcinoma arising within the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(6): 1829-1833.
9. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA, et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg.* 1998. 175: 52-55.
10. Crescenzo DG, Shababang M, Garvin D, Evans SR. Intrathyroid parathyroid carcinoma presenting as a left neck mass. *Thyroid.* 1998. 8:597-599.
11. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, et al. Loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1994. 330: 757-761.
12. Etzrodt-Walter G, Walter S, Etzrodt H. Parathyroid cancer: sorafenib may be an option for treatment. *Endocr Rev.* 32(03_Meeting Abstracts): P3-51.
13. Farnebo F, Auer G, Farnebo LO, et al. Evaluation of retinoblastoma and Ki-67 immunostaining as diagnostic markers of benign and malignant parathyroid disease. *World J Surg.* 1999. 23: 68-74.
14. Foppiani L, Del Monte P, Sartini G et al. Intrathyroid parathyroid carcinoma as a cause of hypercalcaemia and pitfall of localization techniques: clinical and biologic features. *Endocr Pract.* 2007. 13: 176-181.
15. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009. 374: 145-158.
16. Givi B, Shab JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010. 22: 498-507.
17. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G et al. Parathyroid Carcinoma: A 43-Year Outcome and Survival Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. 96(12): 3679-3686.
18. Holck S, Pedersen N. Carcinoma of the parathyroid gland. A light and electron microscopic study. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1981. 89: 297-302.
19. Howell VM, Haven CJ, Kabnoski K et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumors. *J Med Genet.* 2003. 40: 657-663.
20. Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996. 81: 1736-1739.
21. Hundabl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1999. 86: 538-544.
22. Inabnet WB. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World J Surg.* 2004. 28: 1212-1215.
23. Iacobone M, Masi G, Barzon L et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindreds. *Langenbecks Arch Surg.* 2009. 394: 817-825.
24. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007. 188: 1706-1715.
25. Karakousis GC, Han D, Kelz RR et al. Interpretation of intra-operative PTH changes in patients with multi-glandular primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007. 142: 845-850.
26. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001. 136: 878-885.
27. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2001. 2: 347-354.
28. Kirstein LJ, Ghosh BC. Intrathyroid parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2001. 77: 136-138.
29. Kruljac I, Pavic I, Matesa N et al. Intrathyroid parathyroid carcinoma with intrathyroidal metastasis to the contralateral lobe: source of diagnostic and treatment pitfalls. *Jpn J Clin Oncol.* 2011. 41: 1142-1146.
30. Kytola S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol.* 2000. 157: 579-586.
31. Levin K, Galante M, Clark O. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery.* 1987. 101: 647-660.
32. Mallya SM, Arnold A. Cyclin D1 in parathyroid disease. *Front Biosci.* 2000. 5: D367-D371.
33. Mendoza V, Hernandez AF, Marquez ML et al. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *Arch Med Res.* 1997. 28: 303-306.
34. Nguyen BD. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *Radiographics.* 1999. 19: 601-614. discussion 615-616.
35. Ning-Yu I, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical Endocrinology.* 2009. 71: 485-493.
36. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988. 104: 1121-1127.
37. Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg.* 2009. 33: 2343-2354.
38. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck.* 2011. 33: 429-436.
39. Pollack RM, Abadi MA, Schubart UK. Parathyroid carcinoma involving multiple parathyroid glands. *Endocr Rev.* 2013. 34 (03_MeetingAbstracts): MON-209.

40. *Reis MTA, Mendonca BB, Menezes MR et al.* Unusual clinical presentation of intrathyroidal parathyroid carcinoma. *Endocr Rev.* 2013. 34(03_MeetingAbstracts): MON-207.
41. *Schantz A, Castleman B.* Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer.* 1973. 31: 600-605.
42. *Schmidt JL, Perry RC, Philippsen LP, Wu HH.* Intrathyroidal parathyroid carcinoma presenting with only hyperglycaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002. 127: 352-353.
43. *Shane E.* Clinical review 122: parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. 86: 485-493.
44. *Shattuck TM, Valimaki S, Obara T et al.* Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 2003. 349: 1722-1729.
45. *Silverberg S, Shane E, Jacobs T, et al.* Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990. 89: 327-334.
46. *Silverberg S J., Rubin M R., Faiman C. et al.* Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92: 3803-3808.
47. *Stark DD, Gooding GA, Moss AA et al.* Parathyroid imaging: comparison of high-resolution CT and high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1983. 141: 633-638.
48. *Szabo J, Heath B, Hill VM, et al.* Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet.* 1995. 56: 944-950.
49. *Temim L, Sinowatz F, Hussein WI et al.* Intrathyroidal parathyroid carcinoma: a case report with clinical and histological findings. *Diagn Pathol.* 2008. 3: 46-48.
50. *Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, et al.* Expression of PRAD1/cyclinD1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int.* 1999. 55: 1375-1383.
51. *Vasef MA, Brynes RK, Sturm M et al.* Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 1999. 12: 412-416.
52. *Wang G, Xiao H, Gu Z, Zhao T.* A case of primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma in the thymus, accompanied with vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* June 2013. 98(6): 2218-2222.
53. *Wei CH, Harari A.* Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012. 13: 11-23.
54. *Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ 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: 171-177.
55. *Wynne A, Heerden JV, Carney J, Fitzpatrick L.* Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine.* 1992. 71: 197-205.
56. *Yavuz S, Simonds WF, Weinstein LS.* Sleeping Parathyroid Tumor: Rapid Hyperfunction after Removal of the Dominant Tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* June 2012. 97(6): 1834-1841.
57. *Zettinig G, Kurtaran A, Prager G et al.* Suppressed double adenoma – a rare pitfall in minimally invasive parathyroidectomy. *Horm Res.* 2002. 57: 57-60.

Дата получения статьи: 9.03.2015

Дата принятия к печати: 7.04.2015