

АНЕМИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Горбачева А. М.¹, Шкляев С. С.^{1,2}, Еремкина А. К.¹, Братчикова А. А.^{1*}, Мокрышева Н. Г.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, Москва, Россия

²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из осложнений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является анемия. В патогенезе ПГПТ-ассоциированной анемии принимают участие как ассоциированное с основным заболеванием ингибирование пролиферации клеток эритроидного ростка, так и неспецифические факторы (кровопотеря, хроническая болезнь почек), однако однозначного понимания патогенетических механизмов развития такого рода анемии нет.

Цель — представить клиническое наблюдение больной ПГПТ со сложным многокомпонентным генезом анемии.

Основные сведения. Имеются указания на возможные взаимосвязи между ПГПТ и анемиями, однако отсутствуют большие клинические исследования, на основании которых могли бы быть сформированы алгоритмы ведения больных. Генез анемии в представленном клиническом случае имел многофакторный характер, не позволяющий исключить ПГПТ как одну из этиологических причин.

Ключевые слова: анемия, первичный гиперпаратиреоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горбачева А.М., Шкляев С.С., Еремкина А.К., Братчикова А.А., Мокрышева Н.Г. Анемия при первичном гиперпаратиреозе. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 514–526. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>

ANAEMIA IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Gorbacheva A. M.¹, Shklyayev S. S.^{1,2}, Eremkina A. K.¹, Bratchikova A. A.^{1,*}, Mokrysheva N. G.¹

¹National Research Center for Endocrinology, 117036, Moscow, Russian Federation

²A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, 125284, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Anaemia is a complication of primary hyperparathyroidism (PHPT). Pathogenesis of PHPT-induced anaemia involves inhibited erythroid cell proliferation associated with the underlying disease and non-specific factors (blood loss, chronic kidney disease). However, its specific mechanisms remain unclear.

Aim. Clinical description of a PHPT case with multifactorial complicating anaemia.

Main findings. With putative evidence existing on relationships between PHPT and anaemia, no large clinical trials substantiated suitable algorithms for such patients' management. The genesis of anaemia reported in this case was multifactorial and not decisively excluding PHPT from putative causes.

Keywords: anaemia, primary hyperparathyroidism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gorbacheva A.M., Shklyayev S.S., Eremkina A.K., Bratchikova A.A., Mokrysheva N.G. Anemia in primary hyperparathyroidism. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 514–526 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) и приводящее к поражению костной, мочевыводящей, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. Распространенность ПГПТ составляет, по разным данным, от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения, заболеваемость — 0,4–18,8 случая на 10 тыс. населения в год. Несмотря на совершенствование лабораторных и инструментальных методов исследования, своевременная диагностика ПГПТ и ассоциированных с ним осложнений все еще остается актуальной проблемой [1–5].

Наиболее яркими клиническими проявлениями ПГПТ являются симптомы поражения костной системы и почек. Иные проявления ПГПТ, такие как кар-

диоваскулярные и психоневрологические нарушения, миалгии и миастении, артропатии, изменения параметров крови, могут рассматриваться как сопутствующие заболевания, нехарактерные для этой нозологической формы [5].

Впервые сочетание анемии и ПГПТ было описано в 1930-х годах D. Hunter [6] и J. C. Aub и соавт. [7]. По их данным, а также по результатам более поздних работ, анемия при ПГПТ встречается с частотой от 5 до 38 %. Чаще наблюдались нормоцитарный и нормохромный варианты анемии, протекающие с ретикулоцитопенией [8–11], при этом считали, что лимфоидный и тромбоцитарный ростки кроветворения не подвержены каким-либо изменениям [11, 12]. Тем не менее некоторые публикации свидетельствуют о том, что ПГПТ может вызывать и тромбоцитопению [13, 14].

В основном сочетание повышенного уровня ПТГ и анемии рассматривается в контексте вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек [15–18]. Исследования, посвященные влиянию ПГПТ на эритропоэз, крайне немногочисленны и будут рассмотрены далее.

Ухудшение почечной функции и эрозивное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ при манифестном течении ПГПТ могут выступать в качестве этиопатогенетических факторов развития анемии. В клинических случаях, описанных J. M. Falco и соавт. [12] и В. Kumbasag и соавт. [19], у больных с тяжелыми висцеральными проявлениями ПГПТ после нормализации концентрации ПТГ в крови и купирования осложнений основного заболевания достигалось постепенное уменьшение проявлений анемии. При этом в работе J. M. Falco и соавт. [12] анемия определялась лишь у 5 из 100 больных, и только у 2 из них она не была обусловлена другими причинами, такими как алиментарный дефицит железа или фолатов.

С другой стороны, имеются данные о выявлении анемии у больных ПГПТ с сохраненной фильтрационной функцией почек и отсутствием признаков кровопотери [20]. Важным механизмом развития анемии при ПГПТ является фиброз в костном мозге вследствие фиброзно-кистозного остейта, что опосредуется эффектами цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α), секретируемых остеокластами и резорбированной костной тканью [21, 22], и повышенной пролиферацией в костном мозге адипоцитов, а миелофиброз и нарастающая жировая дегенерация существенно сужают плацдарм для продукции клеток эритроидного роста [23].

В исследовании S. K. Bhadada и соавт. [24] в 15 (53,3%) из 28 случаев манифестного течения ПГПТ была обнаружена анемия. При этом у 75% больных, которым была выполнена трепанобиопсия костного мозга, был диагностирован миелофиброз. После успешного хирургического лечения, приведшего к нормализации показателей кальция и ПТГ в сыворотке крови, было достигнуто не только повышение концентрации гемоглобина крови, но и уменьшение выраженности миелофиброза. Повышение концентрации гемоглобина крови определялось только у больных с морфологически верифицированным миелофиброзом. Авторы не выявили взаимосвязи между выраженностью миелофиброза и длительностью течения ПГПТ, повышением сывороточных концентраций кальция и ПТГ.

В ретроспективном исследовании M. Vohar и соавт. [11] у 17 (5,1%) из 332 больных ПГПТ была диагностирована анемия без сопутствующих нейтропении и/или тромбоцитопении. У 5 из 17 вышеупомянутых больных была выполнена трепанобиопсия костного мозга, по результатам которой у 4 больных был ди-

агностирован миелофиброз различной степени выраженности, а у одного — его начальные проявления. При этом ни у одного из больных не наблюдалось признаков миелофтиза, оцениваемого авторами по мазкам периферической крови, и/или гепатоспленомегалии, характерных для префибротической фазы первичного миелофиброза. Примечательно то, что в группе больных с анемией определялись значимо более высокие сывороточные концентрации ПТГ, щелочной фосфатазы и ионизированного кальция. Ионы кальция являются важным регулятором эритропоэза. Индуцированное ПТГ увеличение поступления ионов Ca^{2+} внутрь клеток является одним из клеточных механизмов влияния ПТГ на эритропоэз при гиперпаратиреозе, поскольку это приводит к увеличению, превышающему физиологические значения, концентрации Ca^{2+} в эритроидных предшественниках, что в свою очередь негативно влияет на пролиферацию клеток [25]. ПТГ увеличивает выше физиологических концентраций приток Ca^{2+} в эритроциты, что делает клетки осмотически менее устойчивыми и, как следствие, активирует гемолиз и сокращает срок жизни эритроцитов [26].

В качестве другого патогенетического фактора развития анемии при ПГПТ рассматривается не прямое взаимодействие ПТГ и эритропоэтина (ЭПО). ЭПО секретируется клетками почек и пресинусоидальными клетками печени и регулирует количество эритроцитов, производимых органами гемопоэза. Сама по себе продукция ЭПО регулируется тканевой концентрацией кислорода вокруг ЭПО-продуцирующих клеток [26]. Для выживания и роста клеток-предшественников эритроидного ряда необходима экспрессия ими рецепторов к ЭПО (рЭПО). Такую зависимость от наличия в среде ЭПО клетки-предшественники приобретают, вероятно, непосредственно перед стадией унипотентной гемопоэтической клетки, полностью коммиттированной в эритроидную линию или в колониобразующие единицы эритропоэза (КОЕ-Э). На этом этапе ЭПО блокирует апоптоз и, таким образом, контролирует продукцию красных клеток крови за счет числа выживших клеток-предшественников. На молекулярном уровне эффект ЭПО реализуется за счет стимуляции синтеза РНК, индукции синтеза белков и активации транспорта глюкозы в клетки эритроидного ряда [26, 27]. Одним из первых экспериментальных исследований, посвященных влиянию ПТГ на эритропоэз при ВГПТ на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН), была работа D. Meytes и соавт. [25]. Авторы оценили эффекты как интактных молекул ПТГ, так и различных фрагментов молекулы ПТГ на эритроидные клетки-предшественники человека, находящиеся на стадии бурст-образующих единиц эритроцитов (БОЕ-Э), и на КОЕ-Э на модели костного мозга мышей. Они показали, что интактный

ПТГ в концентрациях 7,5–30 Ед/мл не только подавлял пролиферацию БОЕ-Э, но и уменьшал количество выживших колониеобразующих единиц в культуре, что свидетельствовало о том, что интактный ПТГ в повышенных по сравнению с физиологическими концентрациях ингибирует созревание эритроцитов. Фрагменты ПТГ 1–34 и 53–84 такими эффектами не обладали. Добавление в культуру более высоких (> 2,5 раза) концентраций ЭПО позволяло восстановить нормальный эритропоэз. При этом интактный ПТГ не оказывал никакого эффекта на эритропоэз на стадии КОЕ-Э. Авторы [25] отмечают, что механизмы развития анемии при ПГПТ и ВГПТ существенно различаются, поскольку в случае ВГПТ при повышенных концентрациях ПТГ в крови при ХПН наблюдается абсолютный или относительный дефицит эндогенного ЭПО, что нехарактерно для ПГПТ.

В исследовании J. Caro и соавт. [28] у больных с ХПН, не требующей лечения гемодиализом, и нормальным гематокритом обнаружили, что высокая концентрация ЭПО в сыворотке крови ассоциирована с повышением содержания ПТГ в крови. Это позволяет предположить, что ингибирующее действие ПТГ на эритропоэз преодолевается в том числе за счет более высокого содержания ЭПО в крови. D. S. Rao и соавт. [29] так же показали, что больные с нарушенной функцией почек и с трехкратным увеличением содержания ПТГ в крови нуждаются в трехкратно более высокой дозе ЭПО для адекватной коррекции анемии. Хотя при заболеваниях почек развитие нефрогенной анемии вызвано не самим гиперпаратиреозом, а уменьшением количества функционирующих нефронов, повышением порога чувствительности кислородного сенсора, снижением экскреторной функции почек и, в части случаев, повышением почечной экскреции ЭПО.

Избыточное количество ПТГ приводит к уменьшению экспрессии рЭПО на эритроидных клетках-предшественниках, делая их нечувствительными к влиянию ЭПО. Развитие анемии при ПГПТ лишь у относительно небольшого числа больных обусловлено компенсаторным повышением выработки ЭПО. При уменьшении синтеза ЭПО (например, при хронической болезни почек) его эффект как митогена и ингибитора апоптоза не реализуется, и повышение сывороточной концентрации ПТГ дополнительно усугубляет нарушения эритропоэза, создавая замкнутый порочный круг [26].

Имеются данные о вовлечении ПТГ в регуляцию экспансии кроветворных клеток. Повышение концентрации ПТГ или активация рецепторов к ПТГ (PTH1R) на остеобластах активирует экспансию гемопоэтических стволовых клеток [30, 31]. При этом у трансгенных мышей с конституционально активным PTH1R наблюдается уменьшение количества стволовых кро-

ветворных клеток в костном мозге и увеличение их количества в селезенке [32].

Влияние ПТГ на эритропоэз неоднозначно. В исследовании J. Foldes и соавт. [33] после донации крови у доноров выявлялось значимое повышение концентрации ПТГ, сопровождавшееся повышением количества ретикулоцитов. Схожая картина наблюдалась и у крыс, перенесших кровотечение: восстановление количества эритроцитов происходило на фоне повышения концентрации ПТГ и Ca^{2+} в сыворотке крови. У животных, которым околотитовидные железы были предварительно удалены, восстановление пула красных клеток крови происходило медленнее [34]. Влияние избыточной секреции ПТГ на эритропоэз реализуется за счет нескольких механизмов: ингибирования эритроидных клеток-предшественниц и прямого подавляющего эффекта на синтез ЭПО, а также непосредственного усиления гемолиза [26]. Гемолиз индуцируется избыточным поступлением Ca^{2+} в клетку, в то время как подавление клеток-предшественников, вероятнее всего, не зависит от концентрации кальция, так как коррелирует с уровнем ЭПО [25].

Вклад в развитие анемии за счет повышенной кровопотери вносит и тромбоцитопатия, так как повышение концентрации ПТГ индуцирует уменьшение агрегации тромбоцитов [23, 35]. Кроме того, значительное снижение аппетита, низкое содержание витамина D [36] и связанный с ПГПТ хронический панкреатит, приводящий к нарушению усвоения питательных веществ, также способствуют развитию анемии.

Имеется также антагонизм витамина D и синтезируемого гепатоцитами ключевого гормона, регулирующего метаболизм железа, — гепсидина [36–38]. При уменьшении в сыворотке крови содержания гормонально активной формы витамина D кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$) возможно повышение содержания гепсидина [39]. Гепсидин ухудшает доступность железа для клеток организма и, соответственно, синтез гемоглобина [40]. Несмотря на то, что ПТГ стимулирует образование кальцитриола, при дефиците витамина D может развиваться дефицит и кальцитриола, что посредством гепсидина отрицательно влияет на кроветворение. Таким образом, механизм развития анемии при ПГПТ носит многофакторный характер.

Целью данной работы является представление клинического наблюдения больной ПГПТ со сложным многокомпонентным генезом анемии.

Клиническое наблюдение

Больная Б., 30 лет, проживающая в одном из регионов Северного Кавказа, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2019 г. с жалобами на отсутствие сгибания в правой нижней конечности; наличие «шишек» на левой голени и в области нижних ребер справа; боли в поясничном отде-

ле позвоночника; головокружения; уменьшение массы тела на 10 кг за 1,5 года.

За 6 месяцев до госпитализации в результате падения с высоты собственного роста перенесла оскольчатый перелом обеих бедренных костей в средней трети со смещением отломков. Был проведен накостный остеосинтез левой бедренной кости, внеочаговый остеосинтез правой бедренной кости с помощью аппарата Илизарова. Менее чем через 2 недели после операции выявлены несостоятельность внешней фиксации, инфицирование спицевых ран и пролежни, выполнен демонтаж аппарата Илизарова. Впоследствии проведена закрытая репозиция и блокируемый интрамедуллярный остеосинтез. После остеосинтеза больную в течение нескольких месяцев беспокоила сильная тошнота, несколько раз возникала рвота желчью, преимущественно в утренние часы.

При дальнейшем обследовании по месту жительства при мультиспиральной компьютерной томографии были выявлены обширные очаги остеолита за счет мягкотканного компонента плотностью до 29–30 НУ, преимущественно в костях таза (слева — с поражением переднего края вертлужной впадины), а также несколько меньших по размеру очагов в ребрах. По данным биопсии костной ткани было подтверждено наличие фиброзного остеоита, на фоне незрелых костных балок и очаговой пролиферации эндоста определялись разрастание фиброретикулярной ткани и очаги некроза.

Впервые концентрация ПТГ крови была исследована летом 2019 г. и составила 135,3 пмоль/л (1,7–6,4). Одновременно у больной были выявлены гиперкальциемия (сывороточная концентрация общего кальция — 3,9 ммоль/л, ионизированного кальция — 2,05 ммоль/л) и дефицит 25(ОН) витамина D (концентрация в сыворотке — меньше 8 нг/мл). Был назначен колекальциферол в дозе 15 000 МЕ/сут, что привело к нарастанию гиперкальциемии (сывороточная концентрация ионизированного кальция увеличилась до 2,26 ммоль/л), в связи с чем через 2 недели препарат был отменен. Был заподозрен первичный гиперпаратиреоз. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализированы три увеличенных околощитовидных железы.

Учитывая молодой возраст больной и множественное поражение ОЩЖ, проведено обследование с целью исключения синдромов множественных эндокринных неоплазий, исследована кровь больной на содержание гормонов: пролактин — 13 нг/мл (норма — 3,4–17,7 нг/мл), кортизол — 670 нг/мл (норма — 260–720 нг/мл), адренкортикотропный гормон — 201 пг/мл (норма — 10–30 пг/мл), тиреотропный гормон — 3 мМЕ/л (норма — 0,17–4,05 мМЕ/л), Т4 свободный — 16,9 пМ/л (норма — 11,5–23 пМ/л), инсулиноподобный фактор роста 1-го типа — 9,37 нмоль/л (норма — 10,5–29,2 нмоль/л), лютеинизирующий гормон — 7,17 МЕ/л (норма — 12–58 МЕ/л), фолликулостимулирующий

гормон — 5,53 мМЕ/л (норма — 18–153 мМЕ/л), тестостерон — 0,45 нг/мл (норма — 0,07–0,65 нг/мл), кальцитонин — 0,62 нмоль/л (норма — 0–3,36 нмоль/л). По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга без контрастирования и УЗИ брюшной полости патологии выявлено не было. Больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состояние больной было средней тяжести, отмечались легкая заторможенность, выраженная слабость, в пространстве и времени была ориентирована. Обращали на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, астеническое телосложение (масса тела — 40 кг, рост — 157 см, индекс массы тела — 16,2 кг/м²), выраженное ограничение подвижности в нижних конечностях вплоть до полного ее отсутствия в правом коленном суставе, передвижение только при помощи кресла-каталки. В проекции левой большеберцовой кости и нижних ребер слева пальпировались два безболезненных объемных образования костной плотности размерами до 9 и 3 см соответственно. В остальном по органам и системам — без особенностей.

При сборе анамнеза установлено, что менструальный цикл у больной был регулярным, за последние 5 лет наступило 3 беременности, 3 родов, дети здоровы. Однако в течение последних 6 месяцев больная отметила появление нарушения по типу опсоолигоменореи. При расспросе данных за отягощенную наследственность не получено.

По результатам лабораторного обследования установлена выраженная гиперкальциемия (скорректированная по альбумину сывороточная концентрация кальция составила 3,94 ммоль/л) в сочетании со значительно повышенной до 1423 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл) сывороточной концентрацией ПТГ. Суточная кальциурия составила 7,9 ммоль/сут. Учитывая риск гиперкальциемического криза, была выполнена инъекция деносумаба 60 мг п/к, назначен цинакальцет с титрацией дозы до 60 мг/сут, начата инфузионная регидратационная терапия. В результате была достигнута положительная динамика в виде уменьшения концентрации кальция сыворотки крови до 2,94 ммоль/л и улучшения общего самочувствия больной. По результатам комплексной топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ)) визуализировано объемное образование правой нижней ОЩЖ размерами 3,0 × 1,6 × 1,3 см (рис. 1А, Б).

Из осложнений ПППТ диагностирован двусторонний микролитиаз (эхопозитивные включения в паренхиме почек диаметром до 11 мм), не сопровождавшийся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (124 мл/мин/1,73 м²). По данным сцинтиграфии

АА



БВ

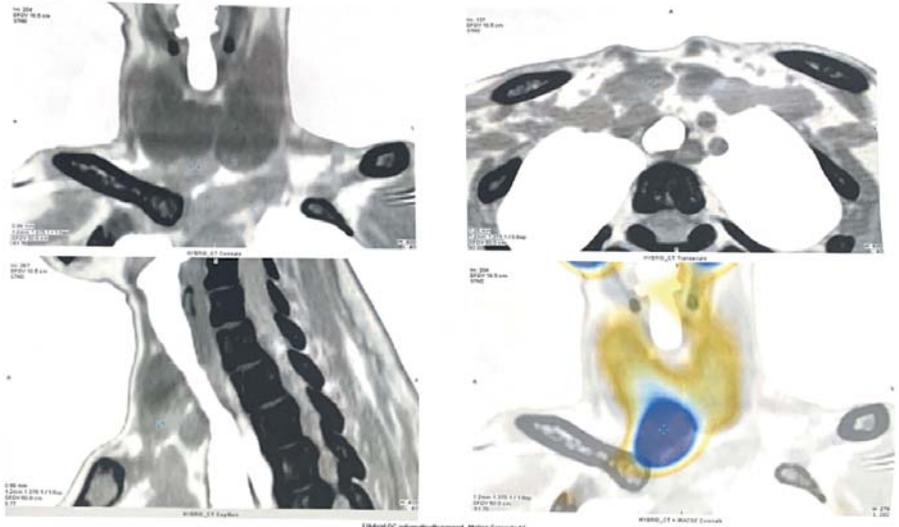
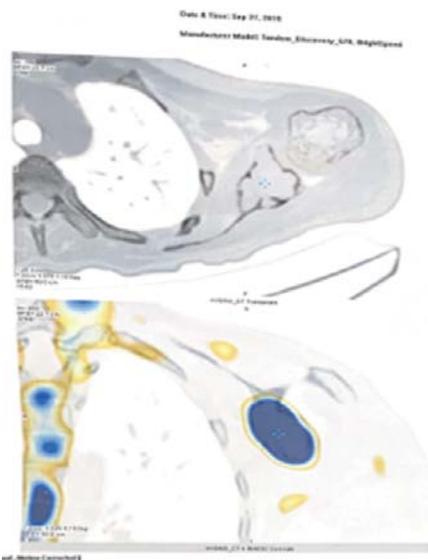


Рисунок 1. А — ультразвуковое изображение объемного образования правой нижней околощитовидной железы; Б — визуализация этого же образования по данным сцинтиграфии + ОФЭКТ

Figure 1. A — ultrasound imaging of sizable formation on right lower parathyroid gland; B — SPECT scintigraphy of same formation

АА



БВ



Вс



Рисунок 2. А — сцинтиграфия + ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом. В структуре тела левой лопатки образование мягкой тканной плотности, размером 25 × 30 × 27 мм, неоднородной плотности, с неравномерным истончением кортикального слоя, неравномерно накапливающее радиофармпрепарат — «бурая опухоль». Б — рентгенография органов грудной клетки, определяется кистозно-дистрофическая перестройка левой лопаточной впадины диспаратиреоидного генеза; обособленные кисты 6 и 14 мм в акромиальном конце левой ключицы и в подбугорной зоне левой плечевой кости. В — рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, визуализируется мелкокистозно-дистрофическая перестройка структуры ребер и позвонков

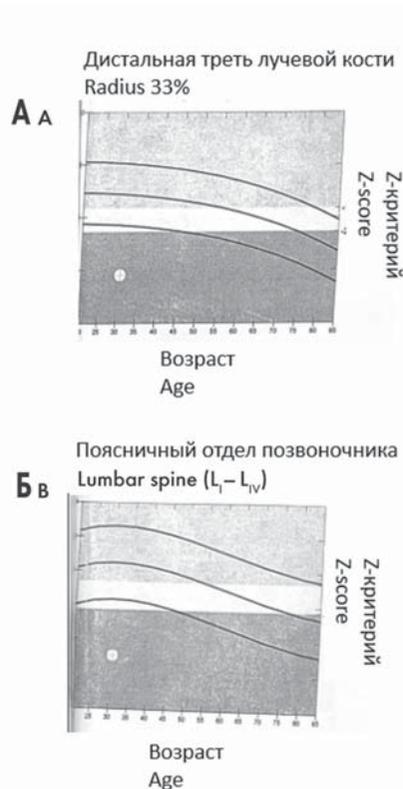
Figure 2. A — SPECT scintigraphy with ^{99m}Tc-technetium. Soft-tissue formation in left scapula body, 25 × 30 × 27 mm, inhomogeneous with uneven thinning of cortical layer, uneven accumulation of radiopharmaceutical, "brown tumour". B — chest X-ray, cystic-dystrophic restructuring of left scapular cavity of disparathyroid genesis; isolated 6 and 14 mm cysts in acromial end of left clavicle and in tubercle area of left humerus. C — lateral lumbar spine X-ray, small-cystic-dystrophic restructuring of ribs and vertebrae

определялась картина фиброзно-кистозного остеоита (рис. 2А). Схожая картина наблюдалась и по данным рентгенографии (рис. 2Б, В). При рентгеновской денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до уровня тяжелого остеопороза (максимально до $-5,2$ SD в дистальной трети лучевой кости по Z-критерию, см. рис. 3).

Учитывая молодой возраст больной, выраженную гиперкальцемию и наличие тяжелых осложнений

гиперпаратиреоза, методом выбора являлось срочное хирургическое лечение. Однако, по данным клинического анализа крови, у больной была обнаружена микроцитарная гипохромная анемия средней степени тяжести (табл. 1).

Проведен поиск источников возможной хронической кровопотери. При эзофагогастроуденоскопии признаков эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта не выявлено. При УЗИ органов



Отдел лучевой кости Radius	Минеральная плотность кости (г/см ³) Bone mineral density (g/sm ³)	Z-критерий, SD Z-score, SD
Дистальная треть Radius 33	0,380	-5,1
Лучевая кость Radius total	0,325	-4,6

Отдел позвоночника Lumbar spine	Минеральная плотность кости (г/см ³) Bone mineral density (g/sm ³)	Z-критерий, SD Z-score, SD
L _I	0,537	-4,1
L _{II}	0,551	-4,3
L _{III}	0,502	-5,3
L _{IV}	0,455	-5,5
L _I -L _{IV}	0,506	-4,9

Рисунок 3. А — данные рентгеновской денситометрии лучевой кости, В — поясничного отдела позвоночника
Figure 3. A — radius X-ray densitometry, B — lumbar spine image

малога таза выявлены аденомиоз, фолликулярная киста правого яичника. Анализ кала на скрытую кровь был отрицательным. Таким образом, явных причин железодефицитной анемии, кроме гинекологического анамнеза больной (3 родов), не обнаружено. По результатам УЗИ органов брюшной полости обнаружена умеренная спленомегалия (11,3 × 4,5 см). От проведения пункции костного мозга для исследования миеограммы и иммунофенотипирования клеток костного мозга больная отказалась.

В результате проведенного обследования был установлен диагноз: «Основное заболевание: ПГПТ, объемное образование правой нижней околощитовидной железы. Осложнения: Тяжелый остеопороз с максимальным снижением МПК в L_I-L_{IV} до -4,9 SD по Z-критерию. Фиброзно-кистозный остеоит. Перелом обеих бедренных костей, металлостеосинтез. Двусторонний нефролитиаз. Вторичная гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: дефицит витамина D, дефицит массы тела (индекс массы тела — 16,2 кг/м²). Аденомиоз. Фолликулярная киста правого яичника».

С целью коррекции анемии и подготовки больной к операции была назначена противоанемическая терапия: железа карбоксимальтозат по 100 мг внутривенно капельно 3 раза в неделю (10 инъекций), рекомбинантный эритропоэтин альфа 2000 МЕ подкожно 3 раза в неделю (10 инъекций), две транс-

фузии изогруппной эритроцитной взвеси суммарным объемом 636 мл. После достижения целевой концентрации гемоглобина 124 г/л было проведено хирургическое лечение ПГПТ. Исследованная во время операции сывороточная концентрация ПТГ составила 122,8 пг/мл, через сутки после операции — 4,47 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл), что свидетельствовало о радикальности проведенного вмешательства. Макроскопически удаленное объемное образование представляло собой инкапсулированный бурый узел неопределенной формы с синюшной капсулой размерами 3,0 × 1,5 × 1,5 см, на разрезе — серо-коричневый с белесыми пятнами в центре диаметром до 0,3 см, сливавшимися между собой. При гистологическом исследовании верифицирована аденома ОЩЖ альвеолярно-солидного строения из главных клеток с преобладанием светлых со слабо выраженным полиморфизмом.

В раннем послеоперационном периоде у больной развились клинические признаки гипокальциемии — судороги и ощущения покалывания в мышцах конечностей, подтвержденные лабораторно: концентрация общего кальция в сыворотке крови составила 2,08 ммоль/л (норма — 2,15–2,55 ммоль/л). Была назначена терапия активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 2 мкг/сут), карбонатом кальция (3000 мг/сут), колекальциферолом в насыщающей дозе с достижением нормокальциемии.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований до хирургического лечения
Table 1. Pre-surgery clinical profile

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	Единицы измерения <i>Units</i>	Референсный интервал <i>Reference interval</i>
Общеклинический анализ крови <i>Clinical blood test</i>			
Гемоглобин <i>Haemoglobin</i>	77	г/л g/L	112–153
Гематокрит <i>Haematocrit</i>	25,8	%	35–46
СОЭ <i>ESR</i>	39	мм/час mm/h	2–20
МСV	75	Фл fL	82–98
МСН	22,4	Пг pg	27–34
МСНС	298	г/л g/L	314–356
Эритроциты <i>Red blood cells</i>	3,44	10 ¹² кл/л 10 ¹² cells/L	3,8–5,2
Лейкоциты <i>White blood cells</i>	5,49	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	3,4–10,8
Тромбоциты <i>Platelets</i>	345	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	152–372
Ретикулоциты <i>Reticulocytes</i>	149,2	10 ⁹ кл/л 10 ⁹ cells/L	20–105
Биохимический и гормональный анализ крови <i>Biochemical and hormonal blood test</i>			
Билирубин общий <i>Bilirubin total</i>	8,7	мкмоль/л μmol/L	3,4–20,5
Железо <i>Ferrum</i>	2,5	мкмоль/л μmol/L	9–30,4
Трансферрин <i>Transferrin</i>	2,7	г/л g/L	1,8–3,82
Насыщение трансферрина железом <i>Iron transferrin saturation</i>	3,67	%	15–50
Ферритин <i>Ferritin</i>	198	нг/мл ng/mL	15–160
Белок общий <i>Total protein</i>	80	г/л g/L	64–83
Альбумин <i>Albumen</i>	39	г/л g/L	35–50
Эритропоэтин <i>Erythropoietin</i>	35,5	мЕд/мл mU/mL	4,3–29
Витамин В₁₂ <i>Vitamin B₁₂</i>	223	пг/мл pg/mL	187–883
Общеклинический анализ мочи <i>Clinical urine test</i>			
Белок общий <i>Total protein</i>	0,1	г/л g/L	0–0,15

В настоящее время продолжается наблюдение за состоянием больной, которое остается стабильным, имеется тенденция к дальнейшему улучшению (табл. 2). В результате лечения в послеоперационном периоде препаратами активных метаболитов витамина D и кальция удалось избежать тяжелой гиперкальциемии вследствие

«синдрома голодных костей», достигнуты целевые показатели кальциево-фосфорного обмена. Стабилизация показателей гемограммы в послеоперационном периоде достигнута без дополнительной терапии. Планируется ортопедическая коррекция после стабилизации показателей минеральной плотности костной ткани.

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований крови через 3 месяца после паратиреоидэктомии
Table 2. Clinical profile 3 months past parathyroidectomy

Параметр Parameter	Значение Value	Референсный интервал Reference interval
Кальций общий Calcium total	2,3	2,1–2,55
ПТГ PTH	5,85	1,6–6,9
Гемоглобин, г/дл Haemoglobin, g/dL	13,7	11,7–15,5
Гематокрит, % Haematocrit, %	40	35–45
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	3	< 20
МСV, Фл MCV, fL	85,5	81–100
МСН, Пг MCH, pg	29,3	27–34
МСНС, г/дл MCHC, g/dL	34,3	32–36
Эритроциты, × 10¹²/л RBC, × 10 ¹² /L	4,68	3,8–5,1
Лейкоциты, × 10⁹/л WBC, × 10 ⁹ /L	6,65	4,5–11
Тромбоциты, × 10⁹/л Platelets, × 10 ⁹ /L	201	150–400

Обсуждение

В клинических рекомендациях по обследованию и ведению больных ПГПТ большое внимание уделяется классическим осложнениям заболевания: поражению почек, костной ткани и ЖКТ. В то же время такие осложнения ПГПТ, как анемия, зачастую остаются без должного внимания [41–43]. При этом наличие у больных ПГПТ анемии значимо увеличивает их общую заболеваемость [44, 45], что обуславливает важность своевременной диагностики и лечения этого состояния.

Анемия при ПГПТ может развиваться в силу нескольких причин. Основными и, вероятно, наиболее частыми причинами являются такие состояния, как дефицит железа и снижение функции почек. Однако в основе этих изменений также может лежать нарушение минерального обмена: к хронической кровопотере приводят ассоциированные с ПГПТ эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а к хронической болезни почек — рецидивирующий нефролитиаз. В таком случае развивается микроцитарная и гипохромная анемия.

Играет роль и повышение ПТГ, который ингибирует эритропоэз [28, 29] и приводит к нормохромному и нормоцитарному варианту анемии. Таким же образом может проявляться и миелофиброз вследствие фиброзно-кистозного остейта.

Выраженная гиперкальциемия, сопровождающаяся нарушением стабильности мембран эритроцитов, может быть ассоциирована с повышенным гемолизом

эритроцитов из-за существенного снижения их осмотической резистентности, однако описания подобных случаев в литературе связаны в основном с вторичным гиперпаратиреозом [23, 35].

При поступлении тяжесть больной была обусловлена выраженной гиперкальциемией и обезвоживанием, для лечения которых потребовалось назначение цинакальцета, деносумаба и регидратационной терапии. Методом лечения больной было выбрано хирургическое вмешательство, которое, ввиду выраженной гиперкальциемии и относительно непродолжительного эффекта деносумаба при ПГПТ, требовалось провести в сжатые сроки, однако анемия и сопутствующие метаболические нарушения повышали риск оперативного вмешательства. У данной больной наблюдалась гипохромная микроцитарная анемия, в то время как для ПГПТ более характерна нормохромная и нормоцитарная форма [11]. Таким образом, важную роль в генезе анемии сыграл железodefицит. Были исключены потенциальные источники кровопотери, дефицит витамина В₁₂, алиментарный фактор (больная ежедневно употребляет в пищу «красное мясо»), в пользу роли железodefицита у больной выступал гинекологический анамнез (трое родов), в связи с чем были назначены препараты железа. В рамках дифференциальной диагностики также были исключены снижение фильтрационной функции почек и уменьшение содержания эритропоэтина.

Иммунохимические анализы сыворотки крови и суточной мочи не проводились, но при обследовании гиперпротеинемия и протеинурия не были выявлены, что подтверждало отсутствие у больной множественной миеломы, однако не позволяло исключить наличие «несекретирующей миеломы». В то же время при инициальном обследовании концентрация гемоглобина составляла 77 г/л, а через 3 месяца после хирургического лечения ПГПТ — 137 г/л, количество эритроцитов увеличилось с $3,44 \times 10^{12}/л$ до $4,68 \times 10^{12}/л$ без дополнительной терапии, что позволило исключить анемию при множественной миеломе, которая развивается за счет вытеснения «красного ростка» кроветворения в костном мозге опухолевыми плазмочитами. О наличии гемолиза свидетельствовал имевшийся у больной ретикулоцитоз ($149 \times 10^9/л$, норма — $20-105 \times 10^9/л$).

Можно предположить, что еще одной причиной развития анемии у данной больной мог быть фиброзно-кистозный остейт и развившийся вследствие него мие-

лофиброз. Однако для верификации такого диагноза необходимо было проведение трепанобиопсии костно-мозга, от которой больная отказалась.

Таким образом, тяжесть течения ПГПТ (особенно в случае фиброзно-кистозного остейта) должна настораживать в отношении более активного скрининга анемии и ее причин. В похожем случае, описанном S.-C. Huang и соавт. [20], нормохромная нормоцитарная анемия с уменьшением концентрации гемоглобина крови до 74 г/л была выявлена у больной, поступившей в состоянии гиперкальциемического криза. Вероятнее всего, менее ярко выраженные варианты анемии при ПГПТ могут встречаться чаще.

Таким образом, учитывая высокую распространенность ПГПТ, анемии при этом заболевании требуют, с одной стороны, активного выявления, а с другой — продолжения фундаментальных исследований для определения патогенетических механизмов их возникновения.

Литература

1. Yeh M.W., Iltuarte P.H.G., Zhou H.C. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122–9. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.
2. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(Suppl 2): N18–23.
3. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009; 71(4): 485–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
4. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171–7. DOI: 10.1359/JBMR.050910.
5. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра. *Проблемы эндокринологии.* 2019; 65(5): 300–10. DOI: 10.14341/probl10126.
6. Hunter D. Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata. *Proc R Soc Med.* 1931; 24(4): 486–96.
7. Aub J.C., Albright F., Bauer W. et al. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VI. In hypoparathyroidism and chronic steatorrhea with tetany with special consideration of the therapeutic effect of thyroid. *J Clin Invest.* 1932; 11(1): 211–34. DOI: 10.1172/JCI100404.
8. Bernheim J., Rathaus V., Rathaus M. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie.* 1986; 7(1): 28–30.
9. Mallette L.E. Hyporegenerative anemia in primary hyperparathyroidism. *South Med J.* 1977; 70(10): 1199–201. DOI: 10.1097/00007611-197710000-00014.
10. Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et al. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53(2): 127–46.
11. Boxer M., Ellman L., Geller R. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977; 137(5): 588–93.
12. Falko J.M., Guy J.T., Smith R.E. et al. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med.* 1976; 136(8): 887–9.
13. Bhadada S.K., Sridhar S., Ahluwalia J. et al. Anemia and thrombocytopenia improves after curative parathyroidectomy in a patient of primary hyperparathy-

References

1. Yeh M.W., Iltuarte P.H.G., Zhou H.C. et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122–9. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.
2. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(Suppl 2): N18–23.
3. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009; 71(4): 485–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
4. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J. et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 171–7. DOI: 10.1359/JBMR.050910.
5. Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobрева E.A. et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problemy endokrinologii.* 2019; 65(5): 300–10. DOI: 10.14341/probl10126 (In Russian).
6. Hunter D. Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata. *Proc R Soc Med.* 1931; 24(4): 486–96.
7. Aub J.C., Albright F., Bauer W. et al. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VI. In hypoparathyroidism and chronic steatorrhea with tetany with special consideration of the therapeutic effect of thyroid. *J Clin Invest.* 1932; 11(1): 211–34. DOI: 10.1172/JCI100404.
8. Bernheim J., Rathaus V., Rathaus M. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie.* 1986; 7(1): 28–30.
9. Mallette L.E. Hyporegenerative anemia in primary hyperparathyroidism. *South Med J.* 1977; 70(10): 1199–201. DOI: 10.1097/00007611-197710000-00014.
10. Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et al. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore).* 1974; 53(2): 127–46.
11. Boxer M., Ellman L., Geller R. et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977; 137(5): 588–93.
12. Falko J.M., Guy J.T., Smith R.E. et al. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med.* 1976; 136(8): 887–9.
13. Bhadada S.K., Sridhar S., Ahluwalia J. et al. Anemia and thrombocytopenia improves after curative parathyroidectomy in a patient of primary hyperparathy-

- roidism (PHPT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1420–2. DOI: 10.1210/jc.2011-2845.
14. De Keukeleire S., Muylle K., Tsoumalis G. et al. Primary hyperparathyroidism associated to thrombocytopenia: an issue to consider? *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14: 97–100. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.097.
15. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2018; 22(3): 242–5. DOI: 10.1111/1744-9987.12685.
16. Sonkar S.K., Singh H.P., Sonkar G.K. et al. Association of Vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease. *J Fam Med Prim care.* 2018; 7(4): 815–8. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17.
17. Sethi S.K., Bansal S.B., Wadhvani N. et al. Myelofibrosis-induced erythropoietin-resistant anemia due to severe refractory hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2018; 3: 1010–4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.003.
18. Свиарева Д.А. Роль паратиреоидного гормона (ПТГ(1-34)) в регуляции гомеостаза костной и кроветворной тканей. *Терапевтический архив.* 2009; 81(1): 87–91.
19. Kumbasar B., Taylan I., Kazancioglu R. et al. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(3): 127–30. DOI: 10.1055/s-2004-817820.
20. Huang S.-C., Wu V.-C., Chou G. et al. Benign parathyroid adenoma presenting with unusual parathyroid crisis, anemia and myelofibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(2 Suppl): S13–6. DOI: 10.1016/s0929-6646(09)60346-6.
21. Greenfield E.M., Gornik S.A., Horowitz M.C. et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(10): 1163–71. DOI: 10.1002/jbmr.5650081003.
22. Liu J.Y., Brass D.M., Hoyle G.W. et al. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998; 153(6): 1839–47. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65698-2.
23. Baradaran A., Nasri H. Intensification of anemia by secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Med J Islam World Acad Sci.* 2001; 14(4): 161–6.
24. Bhadada S.K., Bhansali A., Ahluwalia J. et al. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 2009; 70(4): 527–32. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x.
25. Meytes D., Bogin E., Ma A. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981; 67(5): 1263–9. DOI: 10.1172/jci110154.
26. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2): 236–8. DOI: 10.1054/mehy.1999.0027.
27. Koury M.J., Bondurant M.C. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science.* 1990; 248(4953): 378–81. DOI: 10.1126/science.2326648.
28. Caro J., Brown S., Miller O. et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med.* 1979; 93(3): 449–58.
29. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993; 328(3): 171–5. DOI: 10.1056/NEJM199301213280304.
30. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N., et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 2(4): 527–30. DOI: 10.1007/s10517-006-0408-5
31. Svinareva D.A., Nifontova I.N., Chertkov I.L., Drize N.I. Changed homing of hemopoietic precursor cells after long-term treatment with parathyroid hormone. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2006; 142(1): 86–9. DOI: 10.1007/s10517-006-0299-5.
- roidism (PHPT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5): 1420–2. DOI: 10.1210/jc.2011-2845.
14. De Keukeleire S., Muylle K., Tsoumalis G. et al. Primary hyperparathyroidism associated to thrombocytopenia: an issue to consider? *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14: 97–100. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.097.
15. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2018; 22(3): 242–5. DOI: 10.1111/1744-9987.12685.
16. Sonkar S.K., Singh H.P., Sonkar G.K. et al. Association of Vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease. *J Fam Med Prim care.* 2018; 7(4): 815–8. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17.
17. Sethi S.K., Bansal S.B., Wadhvani N. et al. Myelofibrosis-induced erythropoietin-resistant anemia due to severe refractory hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2018; 3: 1010–4. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.003.
18. Svinareva D.A. The role of parathyroid hormone in regulation of homeostasis of bone and hemopoietic tissues. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009, 81(1): 87–91 (In Russian).
19. Kumbasar B., Taylan I., Kazancioglu R. et al. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(3): 127–30. DOI: 10.1055/s-2004-817820.
20. Huang S.-C., Wu V.-C., Chou G. et al. Benign parathyroid adenoma presenting with unusual parathyroid crisis, anemia and myelofibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2007; 106(2 Suppl): S13–6. DOI: 10.1016/s0929-6646(09)60346-6.
21. Greenfield E.M., Gornik S.A., Horowitz M.C. et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(10): 1163–71. DOI: 10.1002/jbmr.5650081003.
22. Liu J.Y., Brass D.M., Hoyle G.W. et al. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998; 153(6): 1839–47. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65698-2.
23. Baradaran A., Nasri H. Intensification of anemia by secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Med J Islam World Acad Sci.* 2001; 14(4): 161–6.
24. Bhadada S.K., Bhansali A., Ahluwalia J. et al. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 2009; 70(4): 527–32. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x.
25. Meytes D., Bogin E., Ma A. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981; 67(5): 1263–9. DOI: 10.1172/jci110154.
26. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000; 54(2): 236–8. DOI: 10.1054/mehy.1999.0027.
27. Koury M.J., Bondurant M.C. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science.* 1990; 248(4953): 378–81. DOI: 10.1126/science.2326648.
28. Caro J., Brown S., Miller O. et al. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med.* 1979; 93(3): 449–58.
29. Rao D.S., Shih M.S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993; 328(3): 171–5. DOI: 10.1056/NEJM199301213280304.
30. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N., et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med.* 2006; 2(4): 527–30. DOI: 10.1007/s10517-006-0408-5
31. Svinareva D.A., Nifontova I.N., Chertkov I.L., Drize N.I. Changed homing of hemopoietic precursor cells after long-term treatment with parathyroid hormone. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2006; 142(1): 86–9. DOI: 10.1007/s10517-006-0299-5.

32. Calvi L.M., Bromberg O., Rhee Y. et al. Osteoblastic expansion induced by parathyroid hormone receptor signaling in murine osteocytes is not sufficient to increase hematopoietic stem cells. *Blood*. 2012; 119(11): 2489–99. DOI: 10.1182/blood-2011-06-360933.
33. Foldes J., Wilson P., Saeed S.M. et al. Parathyroid stimulation after bleeding in man. *Acta Endocrinol.* 1992; 127(2): 138–41. DOI: 10.1530/acta.0.1270138.
34. Perris A.D., MacManus J.P., Whitfield J.F. et al. Parathyroid glands and mitotic stimulation in rat bone marrow after hemorrhage. *Am J Physiol.* 1971; 220(3): 773–8. DOI: 10.1152/ajplegacy.1971.220.3.773.
35. Panda S., Mishra A., Jena M. et al. Study of red cell fragility in different stages of chronic kidney disease in relation to parathyroid hormone. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(8): BC29–32. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27344.10514.
36. Smith E.M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(6): 432–8. DOI: 10.1097/MED.0000000000000199.
37. Zughair S.M., Alvarez J.A., Sloan J.H. et al. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014; 1(1): 19–25. DOI: 10.1016/j.jcte.2014.01.003.
38. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(3): 564–72. DOI: 10.1681/ASN.2013040355.
39. Walker M.D., Cong E., Lee J.A. et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): 3443–51. DOI: 10.1210/jc.2015-2022.
40. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология.* 2016; 11(1): 37–46. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
41. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017; 28(1): 1–19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.
42. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10): 959–68. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
43. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. London, 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132/resources/hyperparathyroidism-primary-diagnosis-assessment-and-initial-management-pdf-66141715991749>.
44. Herndon J.G., Helmick C.G., Sattin R.W. Chronic medical conditions and risk of fall injury events at home in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(6): 739–43. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01480.x.
45. Katz I.R., Beaton-Wimmer P., Parmelee P. et al. Failure to thrive in the elderly: exploration of the concept and delineation of psychiatric components. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993; 6(3): 161–9. DOI: 10.1177/089198879300600305.

Информация об авторах

Горбачева Анна Максимовна, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Information about the authors

Anna M. Gorbacheva, Endocrinologist, Researcher, Department of Parathyroid Disorders, National Research Center for Endocrinology, e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

Шкляев Станислав Сергеевич, кандидат медицинских наук, гематолог, трансфузиолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: staniss1@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-4984>

Еремкина Анна Константиновна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, заведующая отделением патологии околощитовидных желез, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Братчикова Алина Андреевна*, клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bratchikovaalina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-4836>

Мокрышева Наталья Георгиевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 11.02.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Stanislav S. Shklyayev, Cand. Sci. (Med.), Physician (haematology and transfusiology), National Research Center for Endocrinology; A. Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Center, e-mail: staniss1@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-4984>

Anna K. Eremkina, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Head of the Department of Parathyroid Disorders, National Research Center for Endocrinology, e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Alina A. Bratchikova*, Clinical Resident, National Research Center for Endocrinology, e-mail: bratchikovaalina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-4836>

Natalya G. Mokrysheva, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Endocrinology, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

* **Corresponding author**

Received 11 Feb 2020

Accepted 27 Oct 2020