



Патология желудочно-кишечного тракта у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

И.А. Баранова^{1,2,*}, А.В. Баранов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», Сыктывкар, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Россия, Архангельск, Российская Федерация

Цель обзора: представить данные отечественных и зарубежных исследований о распространенности, патогенезе и клиническом течении патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ).

Основные положения. ПГПТ в начале XX века считался тяжелым эндокринным заболеванием с наличием только характерных костных и почечных осложнений, однако в 1957 году W.T. St Goar предложил мнемоническую триаду для распознавания этой патологии как «болезни камней, костей и абдоминальных жалоб» (“stones, bones and abdominal groans”). Сообщалось о высокой частоте жалоб со стороны органов ЖКТ, язвенной болезни, панкреатита, желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов с ПГПТ. Было показано, что гиперпаратиреоз вызывает атонию гладких мышц с появлением таких характерных симптомов со стороны верхних и нижних отделов ЖКТ, как тошнота, изжога и запор. Частота язвенной болезни на фоне ПГПТ, по данным исследований 50–60-х годов прошлого века, составляла от 10 до 25 %. Однако исследования, выявившие связь ПГПТ и развития пептических язв, были выполнены до появления ингибиторов протонной помпы, не включали крупномасштабные проспективные исследования и привели к противоречивым результатам. В настоящее время эта ассоциация остается вероятной только в случае сочетания ПГПТ и синдрома Золлингера – Эллисона при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1). С другой стороны, развитие панкреатита на фоне ПГПТ является одной из наиболее изученных патологий. В развивающихся странах, где отсутствует рутинный скрининг на кальций крови, его частота может достигать 10–20 %. Некоторые авторы сообщают о влиянии повышенного уровня паратгормона на образование камней желчного пузыря путем замедления его опорожнения, снижения секреции печеночной желчи и подвижности сфинктера Одди, а также изменения состава желчи. В ряде исследований был выявлен повышенный риск развития злокачественных новообразований кишечника, особенно толстой кишки, у пациентов с ПГПТ.

Заключение. Пищеварительные проявления при нарушении функции паращитовидных желез у пациентов часто могут быть упущены из виду, и уровень кальция в сыворотке крови необходимо включать в рутинное обследование при наличии редких и/или неспецифических абдоминальных симптомов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, желудочно-кишечный тракт, язвенная болезнь, панкреатит, желчнокаменная болезнь.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Баранова И.А., Баранов А.В. Патология желудочно-кишечного тракта у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-24-30>

Pathology of the Gastrointestinal Tract in Patients with Primary Hyperparathyroidism

Irina A. Baranova^{1,2,*}, Aleksandr V. Baranov^{1,2}

¹ Syctyvkar State University named after Pitirim Sorokin, Syctyvkar, Russian Federation

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Aim. To present data of Russian and foreign studies on the prevalence, pathogenesis and clinical picture of gastrointestinal tract (GIT) pathology in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT).

Key point. At the beginning of the 20th century PHPT was considered a severe endocrine disease with specific bone and kidney complications, however in 1957 W.T. St Goar proposed a mnemonic triad to recognize this pathology as “diseases of stones, bones and abdominal groans”. A high frequency of gastrointestinal complaints, peptic ulcer, pancreatitis, cholelithiasis in patients with PHPT has been reported. Hyperparathyroidism has been shown to cause smooth muscle atony with specific upper and lower GI symptoms such as nausea, heartburn and constipation. The prevalence of peptic ulcer in patients with PHPT, according to studies of the 50s–60s of the last century, ranged from 10 to 25 %. However, studies linking PHPT to peptic ulcer development were performed before the advent of proton

pump inhibitors, did not include large-scale prospective studies, and produced contradictory results. Currently, this association remains likely only in the presence of Zollinger-Ellison syndrome in case of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1). On the other hand, the development of pancreatitis in PHPT is one of the most studied pathologies. In developing countries its frequency can reach 10–20 % due to the absence of routine screening for blood calcium. Some authors report the impact of elevated parathyroid hormone levels on the formation of gallbladder stones by inhibiting of gallbladder emptying, hepatic bile secretion and mobility of the sphincter Oddi, and changing of the bile composition. A number of studies have found an increased risk of developing malignant neoplasms of the intestine, especially the colon, in patients with PHPT.

Conclusion. The digestive manifestations of parathyroid dysfunction in patients can often be overlooked, and serum calcium levels should be included in the routine examination in the presence of abdominal symptoms.

Key words: primary hyperparathyroidism, gastrointestinal tract, peptic ulcer, pancreatitis, cholelithiasis

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

For citation: Baranova I.A., Baranov A.V. Pathology of the Gastrointestinal Tract in Patients with Primary Hyperparathyroidism. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-24-30>

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в последние годы привлекает все большее внимание как российских, так и зарубежных специалистов в области здравоохранения. ПГПТ был впервые описан около 90 лет назад почти одновременно в Европе и в США [1] и до середины 1970-х годов рассматривался как редкая патология фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелых костных и почечных осложнений [2]. Наличие абдоминальных проявлений гиперпаратиреоза в своем исследовании описал W.T. St Goar (1957) и, обобщая известные клинические симптомы ПГПТ, предложил мнемоническую триаду для распознавания этой патологии как «болезни камней, костей и абдоминальных жалоб» (“stones, bones and abdominal groans”) [3]. Среди основных жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов наиболее часто отмечались запоры, атония кишечника, тошнота или рвота, потеря аппетита, анорексия и похудание, боли в животе [4]. В некоторых более ранних исследованиях была установлена связь ПГПТ и язвенной болезни желудка (ЯБЖ) или двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) [4–9], острого панкреатита [10–12], кальцинатов поджелудочной железы [12], желчнокаменной болезни (ЖКБ) [5, 6, 13], онкологических заболеваний кишечника [14, 15].

После внедрения рутинного анализа уровня кальция крови в 1970-х годах клиническая картина ПГПТ кардинально изменилась в сторону преобладания мягких и бессимптомных форм заболевания. Частота выявления характерного осложнения при ПГПТ в виде фиброзного остеита по последним данным составляет менее 2 %, а частота нефролитиаза — менее 20 % в странах США, Западной Европы и в Турции [1]. Более поздние исследования, изучавшие патологию ЖКТ на фоне ПГПТ, показали противоречивые результаты и не подтвердили прямой связи ПГПТ с некоторыми заболеваниями, описанными ранее.

Жалобы

Наиболее частыми жалобами со стороны ЖКТ, описываемыми у пациентов с ПГПТ, являются запор, изжога, тошнота, потеря аппетита, анорексия

или потеря веса, а также боль в животе различной локализации. По результатам исследования А.К. Chan и соавт., жалобы на запоры были у 33 % пациентов с ПГПТ, на изжогу — у 30 %, тошноту — у 24 %, потерю аппетита — у 15 %. После проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) наблюдалось значительное уменьшение количества симптомов [16]. Е.С. Gardner и соавт. также сообщают о достаточно высокой частоте жалоб со стороны ЖКТ у пациентов: в 28 % случаев отмечалась тошнота, в 19 % — рвота, в 29 % — боли в животе, в 33 % — запоры [4]. В России по данным исследования Н.Г. Мокрышевой (2011) среди 394 пациентов с ПГПТ боли в эпигастрии наблюдались в 18 % случаев [17].

Точные патофизиологические механизмы появления желудочно-кишечных симптомов при ПГПТ неизвестны. Высокие концентрации ионов кальция (Ca) препятствуют передаче афферентных стимулов и уменьшают эфферентные сигналы из парасимпатических ганглиев в присутствии постоянного количества перфузирующего ацетилхолина [4]. Повышение концентрации ионов Ca снижает нервно-мышечную возбудимость. Сочетание этих двух эффектов при гиперкальциемии, вероятно, приводит к снижению тонуса органов ЖКТ. Наличие запора у пациентов, скорее всего, обусловлено атонией толстой кишки, тогда как атония желудка может привести к развитию диспепсии (тошноты, рвоты и анорексии) [4].

Язвенная болезнь желудка

Связь ПГПТ и язвенной болезни (ЯБ) была впервые установлена Н.М. Rogers в 1946 году [8]. По данным исследований, проведенных в середине прошлого века, ПГПТ был ассоциирован с увеличением частоты ЯБ [9, 18], повышением секреции желудочного сока [19, 20] и уровня гастрина в плазме [21, 22]. Распространенность ЯБ у пациентов с гиперпаратиреозом в более ранних публикациях составляла от 10 до 25 % [23]. В.М. Black (1956) и соавт. показали, что среди 207 случаев ПГПТ,

наблюдаемых в клинике Мэйо (г. Рочестер, США), у 17 % была выявлена ЯБ или имелись данные о наличии хирургического вмешательства по поводу язвы [18]. J. Hellstrom и соавт. (1954) наблюдали 50 пациентов с ПГПТ, из которых в 14 % случаев была ЯБДПК [9]. У пациентов с язвой ДПК было 10-кратное увеличение частоты выявления ПГПТ [24]. По результатам отечественных исследований ЯБ на фоне гиперпаратиреоза наблюдалась в 4–18 % случаев (А.Ю. Цуркан, С. Зографски, С.И. Исмаилов), среди них преобладали женщины, течение ЯБ характеризовалось как тяжелое, с выраженным болевым синдромом и развитием частых обострений, а также осложнений в виде кровотечений, неукротимой рвоты, без значимого улучшения от противоязвенной терапии [5, 6, 25]. Проведение ПТЭ приводило к стойкому рубцеванию язв и купированию симптомов у большей части пациентов.

Механизмы развития ЯБ на фоне ПГПТ долгое время оставались до конца неясными. Одним из ключевых моментов патогенеза считается гиперкальциемия, которая способствует увеличению продукции соляной кислоты и пепсина, а также повышению моторной функции желудка, что способствует язвообразованию. В одном из случаев, описанном R.F. Barreras и R.M. Donaldson, у пациента с гиперпаратиреозом в сочетании с ЯБ и значительной базальной гиперсекрецией желудка было показано, что концентрация Са и желудочного секрета снизилась до нормальных значений после проведения оперативного лечения и удаления трех аденом паращитовидных желез [20].

Более поздние исследования поставили под сомнение наличие прямой связи между ЯБ и ПГПТ. J.D. Ostrow и соавт. (1960) изучили 429 гистологически подтвержденных случая гиперпаратиреоза и отметили, что распространенность ЯБ на фоне ПГПТ и в общей популяции имела мало различий, течение язвенной болезни не отличалось какими-либо необычными характеристиками, язвенные симптомы часто имелись при отсутствии визуализации язвенного поражения. Авторы сделали вывод, что ЯБ не может быть напрямую связана с гиперпаратиреозом, так как симптомы язвы и тяжесть ПГПТ не имели прямой ассоциации, ЯБ могла персистировать, а течение ее часто ухудшалось после хирургического лечения ПГПТ [26]. D.A. Linos и соавт. (1978) оценили 46 случаев ПГПТ в сочетании с ЯБ и отметили, что течение ее на фоне ПГПТ не имело характерных отличий. Среди 16 случаев с осложненным течением ЯБ только у 44 % пациентов отмечено улучшение после хирургического лечения. Ни один из изученных факторов (возраст, пол, сывороточные уровни Са и ПТГ, расположение язвы и продолжительность заболевания) не оказал какого-либо влияния на течение этой патологии ЖКТ после ПТЭ. По результатам исследования было сделано предположение, что связь между ПГПТ и ЯБ является не более чем случайностью [27]. В другом исследовании было

показано, что частота ЯБ, обнаруженной при аутопсиях, достигала 5 % случаев [28], однако после появления и повсеместного распространения ингибиторов протонной помпы отмечалось снижение ее частоты в общей популяции. Также было показано, что только у 1 % пациентов с ЯБ был подтвержден гиперпаратиреоз [24, 28]. Одной из наиболее вероятных причин гиперсекреции желудочного сока у пациентов с ПГПТ на настоящий момент считается наличие гипергастринемии в случае сочетания синдрома Золлингера — Эллисона и гиперпаратиреоза (при синдроме МЭН-1).

В последнее время исследований, посвященных изучению клинического течения ЯБ при ПГПТ, не так много. В литературе описывается несколько случаев манифестации ПГПТ в виде желудочно-кишечного кровотечения при перфорации язвы желудка [29, 30]. В исследовании A. Jodkowska и соавт. (2016) среди 100 пациентов с ПГПТ, которые имели в большей части манифестную форму ПГПТ (костную, висцеральную или смешанную), у 52 % пациентов наблюдались жалобы со стороны ЖКТ, у 7 % была выявлена ЯБЖ [31]. В исследовании, проведенном в Чехии, наблюдалась статистически значимо более высокая частота ЯБ у пациентов с ПГПТ ($n = 1750$) по сравнению с группой контроля ($n = 2520$) (15,28 vs 4,3 % соответственно) [32], однако стоит отметить, что большая часть пациентов также имела осложненную форму ПГПТ. В развитых странах, где в настоящее время преобладают мягкие и бессимптомные формы ПГПТ, случаи ЯБ на фоне ПГПТ редки.

Панкреатит

Впервые развитие острого панкреатита на фоне ПГПТ было описано O. Core и соавт. в 1957 году [12]. В литературе более ранних лет частота острого панкреатита при ПГПТ описана как высокая и в некоторых исследованиях составляла до 12 % случаев [11], а при гиперкальциемическом кризе достигала от 25 до 34 % [33]. В случае наследственного гиперпаратиреоза у 3 из 6 больных членов семьи наблюдался рецидивирующий панкреатит [34]. J.J. Jacob и соавт. выявили 28-кратное повышение риска панкреатита у пациентов с ПГПТ по сравнению с его частотой среди общего населения [10]. Однако долгое время ассоциация ПГПТ и острого панкреатита ставилась под сомнение, до того момента как ПГПТ был окончательно признан этиологическим фактором панкреатита [35].

Патофизиологический механизм, который приводит к развитию панкреатита, в большей степени связан с повышением уровня Са крови. По результатам нескольких исследований было установлено, что гиперкальциемия, возникающая вследствие других причин, таких как злокачественные новообразования или введение раствора кальция глюконата, также может привести к панкреатиту [36]. Экспериментально было подтверждено, что ионы

Са способствуют отложению конкрементов в протоках поджелудочной железы с последующим развитием обструкции и воспаления [37]. Более того, кальций способствует превращению трипсиногена в трипсин, запуская механизм развития панкреатита [35]. Также определенные генетические факторы или факторы окружающей среды могут увеличивать предрасположенность к панкреатиту у пациентов с гиперпаратиреозом. Отмечена сильная ассоциация с наличием мутации в гене ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 1 (SPINK1) и в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) у пациентов с ПГПТ и панкреатитом [38].

Острый панкреатит может являться первым симптомом при манифестации ПГПТ [39, 40] и связан с развитием осложнений, таких как рецидивирующий острый панкреатит, псевдокисты поджелудочной железы и хронический панкреатит с кальцификацией или без нее, обычно в паренхиме и реже в протоках [41]. Некоторые авторы сообщили о значимом улучшении клинических симптомов острого панкреатита, включая рассасывание псевдокист, после хирургического лечения гиперпаратиреоза [10, 42, 43], и отметили, что лечение ПГПТ должно предшествовать инвазивному лечению псевдокист поджелудочной железы. Однако улучшение симптомов панкреатита наблюдалось не у всех пациентов после ПТЭ [44].

В развивающихся странах, где отсутствует рутинный скрининг на кальций крови, частота панкреатита на фоне ПГПТ достигает 10–20 % случаев [45]. R.A. Misgar и соавт. (2020) выявили наличие панкреатита в 6,19 % случаев среди 242 пациентов с ПГПТ в Индии, из них острый панкреатит наблюдался в 93,3 % случаев, а у одного пациента — хронический калькулезный панкреатит. Более половины пациентов с острым панкреатитом имели как минимум два эпизода панкреатита в анамнезе. Дополнительные факторы риска панкреатита не были выявлены ни в одном из случаев [46].

Результаты некоторых исследований и клинические случаи говорят об ассоциации ПГПТ и хронического панкреатита с частотой от 1 до 15 % случаев. Bhadada и соавт. изучили случаи хронического панкреатита на фоне ПГПТ и сравнили его со случаями панкреатита от других причин. У пациентов с панкреатитом и ПГПТ наблюдались более высокие уровни ПТГ и кальция крови, в то время как в случае других причин панкреатита повышенный уровень ПТГ являлся вторичным для поддержания нормокальциемии. Не было выявлено статистически значимых отличий по частоте развития стеатореи, диабета, псевдокист или кальцинатов поджелудочной железы при хроническом панкреатите на фоне ПГПТ в сравнении с хроническим панкреатитом от других причин [42].

В целом частота развития панкреатита, связанного с гиперпаратиреозом, имеет тенденцию к снижению в связи с более ранней диагностикой ПГПТ с помощью широкого распространения скрининга

уровня кальция крови [33]. При бессимптомном течении ПГПТ заболеваемость панкреатитом сопоставима с частотой в общей популяции [41].

Желчнокаменная болезнь

Результаты некоторых исследований показали высокую распространенность холелитиаза на фоне манифестной формы ПГПТ [5, 6, 13, 47, 48]. По данным P.D. Vgoulis и соавт., наблюдавших 645 пациентов с ПГПТ, ЖКБ была выявлена у 30,3 % женщин (157/518), что было статистически значимо выше, чем у женщин в группе контроля (260/1505) (17,27 %, $p < 0,001$). Среди мужчин значимой разницы в частоте ЖКБ выявлено не было (8,66 % (11/127) vs 10,58 % (54/510)) [47]. S.K. Bhadada и соавт. показали высокую распространенность ЖКБ (25,8 %) при ПГПТ по сравнению с населением в целом (3,1 %) [49]. По данным отечественных авторов, ЖКБ была установлена с частотой от 9 до 50,9 % случаев у пациентов ПГПТ (Слесаренко С.С., 2000) [5, 6].

Образование камней в желчном пузыре связывают с различными этиологическими факторами и рядом заболеваний. Хотя патогенез ЖКБ при ПГПТ остается до сих пор не вполне ясным, следующие факторы могут играть важную роль: гиперкальциемия, повышение уровня ПТГ, нарушение сократительной способности желчного пузыря, изменение состава желчи, прием эстрогенов, генетические факторы, инфекция желчевыводящих путей и некоторые другие. В одном из исследований было показано, что повышенный уровень ПТГ является ингибитором сократительной способности гладкой мускулатуры сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и других тканей, таких как трахея и матка [50]. Механизм холелитиаза, связанный с повышением ПТГ, может включать замедление опорожнения желчного пузыря, снижение секреции печеночной желчи и подвижности сфинктера Одди, а также изменение состава желчи [47]. Застой в желчном пузыре может способствовать увеличению количества желчи, осаждению холестерина и кальциевых солей, задержке желчного осадка и созреванию камней. Некоторые авторы сообщают, что желчные камни при ПГПТ состоят в основном из билирубината Са [41].

Однако не все исследования подтверждают развитие холелитиаза как осложнения при манифестном ПГПТ [51], а данные о распространенности ЖКБ на фоне мягкой формы ПГПТ отсутствуют.

Онкологические заболевания

Ряд исследований сообщает об ассоциации ПГПТ и развития злокачественных новообразований, особенно толстой кишки [14, 15, 35, 52]. По результатам Fagg и соавт., частота рака желудка и толстой кишки, связанные с ПГПТ, составили 10 и 6 % соответственно [14]. В другом исследовании при проспективном наблюдении 9782 пациентов с ПГПТ в течение 40 лет был

выявлен повышенный риск развития рака толстой кишки, почек и плоскоклеточного рака кожи [15]. Существуют данные, что Са является потенциальным антиканцерогенным фактором [53], а также было показано, что Са ингибирует активность свободных жирных кислот и желчных кислот в процессе колоректального канцерогенеза [54]. С другой стороны, Са регулирует пролиферацию клеток толстой кишки [55], и снижение уровня Са может приводить к гиперпролиферации ее слизистой оболочки. У пациентов с ПГПТ повышение уровня активной формы витамина D ускоряет всасывание Са из кишечника, приводя к снижению концентрации внутрикишечного Са. Поэтому пациенты с ПГПТ относятся к группе высокого риска развития новообразований кишечника, что требует проведения дальнейших исследований.

Вывод

Специалисты различных медицинских специальностей должны быть осведомлены о характерных

жалобах и заболеваниях со стороны ЖКТ, которые могут наблюдаться у пациентов с ПГПТ, для проведения своевременной диагностики и адекватного лечения. Исследования показали, что ПГПТ может вызывать неспецифические гастроинтестинальные симптомы, которые являются следствием атонии гладкой мускулатуры. Ассоциация пептической язвы с ПГПТ не является такой очевидной, как было описано в литературе более ранних лет, за исключением синдрома Золлингера – Эллисона при МЭН-1. С другой стороны, ПГПТ является подтвержденным фактором риска острого панкреатита, который может быть одним из проявлений его манифестной формы. Развитие хронического панкреатита и онкологических заболеваний на фоне ПГПТ требует дальнейшего изучения. При наличии редких и/или неспецифических абдоминальных симптомов у гастроэнтерологических пациентов рекомендуется проведение рутинного исследования уровня Са в сыворотке крови.

Литература / References

1. Walker M.D., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115–25. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
2. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Курдянкина Н.О. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. *Лечащий врач.* 2010;11:50–6. [Rozhinskaya L.Ya., Rostomyan L.G., Mokrysheva N.G., Mirnaja S.S., Kirdjankina N.O. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Lechashii vrach.* 2010;11:50–6 (In Russ.).]
3. St Goar W.T. Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. *Ann Intern Med.* 1957;46(1):102–8. DOI: 10.7326/0003-4819-46-1-102
4. Gardner Jr E.C., Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J.* 1981;74(2):197–9. DOI: 10.1097/00007611-198102000-00019
5. Цуркан А.Ю. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2006;25:56–7. [Tsurkan A.Yu. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region.* 2006;25:56–7 (In Russ.).]
6. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Гайбуллаев А.А. Сравнительная характеристика методов диагностики первичного гиперпаратиреоза у больных мочекаменной болезнью. *Урология.* 2002;6:8–11. [Ismailov S.I., Uzbekov K.K., Gajbullaev A.A. Comparative characteristics of diagnostic methods of primary hyperparathyroidism in patients with urolithiasis. *Urologiia.* 2002;6:8–11 (In Russ.).]
7. Ellis C., Nicoloff D.M. Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Arch Surg.* 1968; 96(1):114–8. DOI: 10.1001/archsurg.1968.01330190116026
8. Rogers H.M. Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands. *J Am Med Assoc.* 1946;130:22–8. DOI: 10.1001/jama.1946.02870010024005
9. Hellstrom J. Primary hyperparathyroidism; observation in a series of 50 cases. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954 May;16(1):30–58. DOI: 10.1530/acta.0.0160030
10. Jacob J.J., John M., Thomas N., Chacko A., Cherian R., Selvan B., et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):740–4. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x
11. Carnaille B., Oudar C., Pattou F., Combemale F., Rocha J., Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg.* 1998;68(2):117–9.
12. Cope O., Culver P.J., Mixter C.G., Nardi G.L. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1957;145(6):857–63. DOI: 10.1097/0000658-195706000-00007
13. Selle J.G., Altemeier W.A., Fullen W.D., Goldsmith R.E. Cholelithiasis in hyperparathyroidism: a neglected manifestation. *Arch Surg.* 1972;105(2):369–74. DOI: 10.1001/archsurg.1972.04180080213036
14. Farr H.W. Hyperparathyroidism and cancer. *CA Cancer J Clin.* 1976;26(2):66–74. DOI: 10.3322/canjclin.26.2.66
15. Nilsson I.L., Zedenius J., Yin L., Ekblom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(1):135–40. DOI: 10.1677/erc.1.01261
16. Chan A.K., Duh Q.Y., Katz M.H., Siperstein A.E., Clark O.H. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg.* 1995;222(3):402–12; discussion 412–4. DOI: 10.1097/0000658-199509000-00017
17. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Mokrysheva N.G. Primary hyperparathyroidism. Epidemiology, clinic, modern principles of diagnosis and treatment. Moscow; 2011 (In Russ.).]
18. Black B.M., Zimmer J.F. Hyperparathyroidism, with particular reference to treatment: review of 207 proved cases. *AMA Arch Surg.* 1956;72(5):830–7. DOI: 10.1001/archsurg.1956.01270230094012
19. Donegan W.L., Spiro H.M. Parathyroids and gastric secretion. *Gastroenterology.* 1960;38:750–9.
20. Barreras R.F., Donaldson R.M. Jr. Role of calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer. *New Eng J Med.* 1967;276(20):1122–4. DOI: 10.1056/NEJM196705182762005
21. Wesdorp R.I., Wang C.A., Hirsch H., Fischer J.E. Plasma and parathyroid tumor tissue gastrin and

- hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1976;131(1):60–3. DOI: 10.1016/0002-9610(76)90421-9
22. Dent R.L., James J.H., Wang C.A., Deftos L.J., Talamo R., Fischer J.E. Hyperparathyroidism: gastric acid secretion and gastrin. *Ann Surg.* 1972;176(3):360–9. DOI: 10.1097/0000658-197209000-00012
 23. Black B.M. Hyperparathyroidism and peptic ulcer. *Surg Clin North Am.* 1971;51(4):955–60. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)39491-9
 24. Frame B., Haubrich W.S. Peptic ulcer and hyperparathyroidism: a survey of 300 ulcer patients. *Arch Intern Med.* 1960;105:536–41. DOI: 10.1001/archinte.1960.00270160034006
 25. Рухцеева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал.* 2014;57(1):103–8. [Rikhsieva N.T. Primary hyperparathyroidism: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, quality of life (literature review). *International Endocrinology Journal.* 2014;57(1):103–8 (In Russ.)].
 26. Ostrow J.D., Blanshard G., Gray S.J. Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1960;29:769–79. DOI: 10.1016/0002-9343(60)90111-x
 27. Linos D.A., van Heerden J.A., Abboud C.F., Edis A.J. Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Arch Surg.* 1978;113(4):384–6. DOI: 10.1001/archsurg.1978.01370160042005
 28. Ellison E.H., Abrams J.S., Smith D.J. A postmortem analysis of 812 gastroduodenal ulcers found in 20,000 consecutive autopsies, with emphasis on associated endocrine disease. *Am J Surg.* 1959;97(1):17–30. DOI: 10.1016/0002-9610(59)90269-7
 29. Heidarpour M., Karami M., Hedayat P., Aminorroaya A. Two rare manifestations of primary hyperparathyroidism: paralysis and peptic ulcer bleeding. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017:17-0059. DOI: 10.1530/EDM-17-0059
 30. Efremidou E.I., Liratzopoulos N., Papageorgiou M.S., Karanikas M., Pavlidou E., Romanidis K., et al. Peptic ulcer perforation as the first manifestation of previously unknown primary hyperparathyroidism. *Case Rep Gastroenterol.* 2007;1(1):21–6. DOI: 10.1159/000104224
 31. Jodkowska A., Tupikowski K., Szymczak J., Bohdanowicz-Pawlak A., Bolanowski M., Bednarek-Tupikowska G. Interdisciplinary aspects of primary hyperparathyroidism: symptomatology in a series of 100 cases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):285–93. DOI: 10.17219/acem/42626
 32. Broulik P., Adamek S., Libansky P., Kubinyi J. Changes in the pattern of primary hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep.* 2015;116(2):112–21. DOI: 10.14712/23362936.2015.50
 33. Ebert E.C. The Parathyroids and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(7):479–82. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181cd9d4c
 34. Jackson C.E. Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. *Ann Intern Med.* 1958;49: 829–36. DOI: 10.7326/0003-4819-49-4-829
 35. Abboud B., Daher R., Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4063–6. DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4063
 36. Hochgelerent E.L., David D.S. Acute pancreatitis secondary to calcium infusion in a dialysis patient. *Arch Surg.* 1974;108(2):218–9. DOI: 10.1001/archsurg.1974.01350260072016
 37. Ward J.B., Petersen O.H., Jenkins S.A., Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionized calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet.* 1995;346(8981):1016–19. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91695-4
 38. Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V., et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):368–74. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x
 39. Lenz J.I., Jacobs J.M., Op de Beeck B., Huyghe I.A., Pelckmans P.A., Moreels T.G. Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2959–62. DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2959
 40. He J.H., Zhang Q.B., Li Y.M., Zhu Y.Q., Li X., Shi B. Primary hyperparathyroidism presenting as acute gallstone pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1351–2.
 41. Minisola S., Gianotti L., Bhadada S., Silverberg S.J. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):791–803. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.001
 42. Bhadada S.K., Udawat H.P., Bhansali A., Rana S.S., Sinha S.K., Bhasin D.K. Chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism: comparison with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(6):959–64. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05050.x
 43. Kazantsev G.B., Nash D.W., Prinz R.A. Pancreatic pseudocyst resolution after parathyroidectomy for hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1994;129(6):655–8. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420300099017
 44. Bess M.A., Edis A.J., van Heerden J.A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA.* 1980;243(3):246–7.
 45. Arya A.K., Bhadada S.K., Mukhjee S., et al. Frequency and predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res.* 2018;148(6):721–7. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_353_16
 46. Misgar R.A., Bhat M.H., Rather T.A., Masoodi S.R., Wani A.I., Bashir M.I., et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(10):1493–8. DOI: 10.1007/s40618-020-01233-5
 47. Broulik P.D., Haas T., Adamek S. Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis. *Intern Med.* 2005;44(9):917–21. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.917
 48. Shah V.N., Bhadada S.K., Bhansali A., Behera A., Bhattacharya A., Nahar U., et al. Effect of gender, biochemical parameters and parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res.* 2014;139(2):279–84.
 49. Bhadada S.K., Bhansali A., Shah V.N., Behera A., Ravikiran M., Santosh R. High prevalence of cholelithiasis in primary hyperparathyroidism: a retrospective analysis of 120 cases. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30(2):100–1. DOI: 10.1007/s12664-011-0101-0
 50. Mok L.L., Nickols G.A., Thompson J.C., Cooper C.W. Parathyroid hormone as a smooth muscle relaxant. *Endocr Rev.* 1989;10(4):420–36. DOI: 10.1210/edrv.10-4-420
 51. Christensson T., Einarsson K. Cholelithiasis in subjects with hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism detected in a health screening. *Gut.* 1977;18(7):543–6. DOI: 10.1136/gut.18.7.543
 52. Kawamura Y.J., Kazama S., Miyahara T., Masaki T., Muto T. Sigmoid colon cancer associated with primary hyperparathyroidism: report of a case. *Surg Today.* 1999;29(8):789–90. DOI: 10.1007/BF02482329
 53. Lupton J.R., Chen X.Q., Frolich W. Calcium phosphate supplementation results in lower rat fecal bile acid concentrations and a more quiescent colonic cell proliferation pattern than does calcium lactate. *Nutr Cancer.* 1995;23(2):221–31. DOI: 10.1080/01635589509514376
 54. Pence B.C., Dunn D.M., Zhao C., Patel V., Hunter S., Landers M. Protective effects of calcium from nonfat dried milk against colon carcinogenesis in rats. *Nutr Cancer.* 1996;25(1):35–45. DOI: 10.1080/01635589609514426
 55. Whitfield J.F., Bird R.P., Chakravarthy B.R., Isaacs R.J., Morley P. Calcium-cell cycle regulator, differentiator, killer, chemopreventor, and maybe, tumor promoter. *J Cell Biochem Suppl.* 1995;22:74–91.

Сведения об авторах

Баранова Ирина Александровна* — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»; научный сотрудник ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет». Контактная информация: baranova.irina2601@gmail.com; 167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Старовского, д. 55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-9748>

Баранов Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент, директор медицинского института ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»; научный сотрудник ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет». Контактная информация: baranov.av1985@mail.ru; 167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Старовского, д. 55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3543-1738>

Information about the authors

Irina A. Baranova* — Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Therapy Chair of the Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, researcher of the Northern State Medical University. Contact information: baranova.irina2601@gmail.com; 167000, Komi Republic, Syktyvkar, Starovskogo str., 55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-9748>

Aleksandr V. Baranov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Medical Institute of the Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, researcher of the Northern State Medical University. Contact information: baranov.av1985@mail.ru; 167000, Komi Republic, Syktyvkar, Starovskogo str., 55. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3543-1738>

Поступила: 06.07.2022 Принята: 01.09.2022 Опубликована: 15.10.2022
Submitted: 06.07.2022 Accepted: 01.09.2022 Published: 15.10.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author