

Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Бибик Е.Е., Мельниченко Г.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе

Когнитивные нарушения (КН) являются неклассическим проявлением первичного гиперпаратиреоза, связанного с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Патфизиологические механизмы когнитивной дисфункции при этом эндокринном заболевании до конца не выяснены. Тем не менее продемонстрировано улучшение нейропсихологического состояния и качества жизни пациентов на фоне достижения нормокальциемии и снижения уровня паратгормона после хирургического лечения гиперпаратиреоза. Для определения возможности использования психоневрологических осложнений в качестве показаний к паратиреоидэктомии необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; депрессия; когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Екатерина Евгеньевна Бибик; bibikaterina@mail.ru

Для ссылки: Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Бибик ЕЕ, Мельниченко ГА. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):103–108.

Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism

Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Bibik E.E., Melnichenko G.A.

*National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Dm. Ulyanov St., Moscow 117036*

Cognitive impairment (CI) is a nonclassical manifestation of primary hyperparathyroidism associated with impaired calcium and phosphorus metabolism. The pathophysiological mechanisms of cognitive dysfunction in this endocrine disease have not been fully elucidated. Nonetheless, studies have demonstrated neuropsychological improvements and better quality of life in patients who have achieved normocalcemia with reduced parathyroid hormone levels after surgical treatment for hyperparathyroidism. Further large-scale controlled studies are needed to determine the possibility of using neuropsychiatric complications as indications for parathyroidectomy.

Keywords: primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; depression; cognitive impairment; dementia.

Contact: Ekaterina Evgenyevna Bibik; bibikaterina@mail.ru

For reference: Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Bibik EE, Melnichenko GA. Cognitive impairment in primary hyperparathyroidism. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):103–108.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-103-108

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, обусловленное формированием очага автономной гиперпродукции паратгормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ): аденомы/гиперплазии одной или нескольких желез, редко карциномы/атипической аденомы ОЩЖ. Избыточная секреция ПТГ способствует значительному повышению концентрации кальция в сыворотке крови. В патологический процесс вовлекаются различные органы и системы, в первую очередь ответственные за фосфорно-кальциевый обмен, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [1].

Классическая клиническая картина ПГПТ характеризуется устойчивым выражением: «кости, камни, стоны» (англ. bones, stones, moans and groans), отражающим основные проявления заболевания. Однако современные возможности лабораторной диагностики позволяют выявлять заболевание на самых ранних стадиях в отсутствие каких-либо жалоб, и внимание специалистов все больше направ-

лено на анализ его так называемых неклассических проявлений, в том числе когнитивных [2, 3].

Патогенез когнитивных осложнений при ПГПТ

Наблюдений и данных, позволяющих оценить патогенез когнитивной дисфункции при ПГПТ немного. Ионы кальция участвуют в передаче сигнала между нейронами, и патологическое отклонение его концентрации в крови (гипер- или гипокальциемия), вероятно, оказывает негативное влияние на высшие психические функции [4]. Системная гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ при ПГПТ, в том числе в цереброспинальной жидкости, могут приводить к многоплановому воздействию на периферическую нервную систему и ЦНС. Ионы кальция проникают через гематоэнцефалический барьер, что приводит к повышенной концентрации кальция в головном мозге, нарушению нейрональной передачи сигнала, атрофии гиппокампа, и участвуют в развитии болезни Альцгеймера. Также с отложением кальция в мозговых структурах связывают возникновение

лобно-подкорковой деменции. Есть предположение, что повышение концентрации кальция в ЦНС может негативно влиять на работу головного мозга путем стимуляции апоптоза нейронов или отложения β -амилоида, что обуславливает широкое распространение когнитивных нарушений (КН) при ПГПТ в пожилом возрасте [5].

Проспективное исследование двух популяционных групп (суммарно $n=4554$) показало, что высокий уровень сывороточного кальция ассоциирован с более быстрым снижением когнитивных функций у лиц старше 75 лет [6, 7]. В то же время некоторыми исследователями продемонстрировано, что психологические нарушения и улучшение состояния здоровья после радикального лечения ПГПТ не связаны с тяжестью предшествовавшей гиперкальциемии.

КН также могут быть следствием сердечно-сосудистых осложнений гиперфункции ОЩЖ, поскольку при ПГПТ наблюдаются признаки эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости артериальной стенки [8, 9]. На животных моделях показано, что избыток ПТГ усиливает высвобождение вазопрессина и тем самым увеличивает вазоконстрикцию, в результате чего наблюдается гипоперфузия нескольких зон коры головного мозга, участвующих в процессах познания и формирования памяти. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с ПГПТ выявлено патологическое снижение мозгового кровотока. При достижении ремиссии заболевания зафиксировано улучшение кровоснабжения головного мозга у 13 из 14 пациентов через 12 мес после паратиреоидэктомии (ПТЭ) [10]. Таким образом, патогенез развития нейропсихологической симптоматики при ПГПТ сложен и остается неясным.

Клинические проявления

Субъективные нейропсихические симптомы при ПГПТ описываются с 1940-х гг. В ранних работах были зафиксированы такие проявления, как сонливость, депрессия, неврастения, снижение памяти, паранойя, галлюцинации, дезориентация, летаргия. В более поздних исследованиях найдена связь с проявлениями, которые ранее считались нетипичными. К ним относятся повышенная утомляемость, слабость, когнитивная дисфункция, расстройства сна, психологические и психические нарушения вплоть до психозов и комы, ограничение социального взаимодействия [11]. В отдельных клинических случаях манифестация ПГПТ у пожилых пациентов сопровождается развитием деменции, которая нивелируется после ПТЭ. Как правило, КН преобладают у лиц старше 70 лет [12].

Распространенность различных неврологических нарушений при ПГПТ составляет, по данным зарубежных авторов, от 10 до 60%; в российском пилотном исследовании ($n=394$) этот показатель достигал 75% (общая слабость – 75%, депрессия – 60%, психотические состояния – 6%) [1, 2, 13].

Диагностика

Для оценки когнитивных функций применяются шкалы и тесты, направленные на оценку различных аспектов интеллектуального развития. Так, по данным систематического обзора 27 работ I. Lourida и соавт. [14], для анализа когнитивных функций используются 48 различных тестов и подтестов. Скрининг-тестами для выявления мягких нейропсихологи-

ческих нарушений служат краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки клинической деменции (Clinical Dementia Rating scale). В крупных исследованиях используются комплексные нейропсихологические тесты (батареи), среди которых наиболее распространенными являются шкала оценки интеллекта взрослых Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale), тест с построением маршрута А и В и словесно-цветовой тест Струпа (Color-Word Stroop Test). Иногда в исследования включают психологические тесты, оценивающие когнитивные способности в определенных областях, таких как память, внимание и исполнительные навыки [14].

Для определения качества жизни пациента используют анкетирование (Health Related Quality Of Life, HRQL), однако, по данным научных дискуссий, этот вид обследования не обладает специфичностью. Понятие «качество жизни, ассоциированное со здоровьем», или просто «качество жизни», представляет собой интегральную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента на основе его субъективного восприятия. Для оценки качества жизни созданы специальные опросники: Health Assessment Questionnaire, Medical Outcomes Short Form 36 (SF-36), The Patient Health Questionnaire и др. [3, 13, 14].

Наиболее распространенной методикой изучения нарушений эмоциональной сферы является шкала госпитальной тревожности и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Она помогает определить наличие психологических отклонений у пациентов, но не позволяет установить окончательный диагноз [15].

В Научном медицинском исследовательском центре эндокринологии А.В. Беляевой и соавт. [16] проведено исследование качества жизни у пациентов с установленным диагнозом ПГПТ ($n=100$) в сравнении с контрольной группой пациентов без тяжелых физических или психических заболеваний, сопоставимой по полу и возрасту. Было использовано несколько опросников: EuroQoL-5D (EQ-5D), SF-36, опросник по оценке боли в спине и шкала депрессии Бека. Показано, что пациенты с ПГПТ имеют более низкое качество жизни и это в наибольшей степени обусловлено поражением костной системы, проявляющимся болью и снижением подвижности. В то же время значимых различий показателей качества жизни у пациентов с мягкой формой заболевания и у пациентов группы контроля не выявлено (EQ-5D, $p=0,32$ и $p=0,42$; SF-36, психологический компонент здоровья, $p=0,94$, физический компонент здоровья, $p=0,34$), а больные с костными осложнениями имели статистически значимо более низкие показатели (EQ-5D, $p=0,0001$; SF-36, психологический компонент здоровья, $p=0,002$). Депрессия у большинства пациентов отсутствовала или наблюдались лишь начальные ее проявления.

Для объективной оценки нейропсихического состояния пациентов используются инструментальные методы диагностики. Функциональная визуализация головного мозга продемонстрировала значительное снижение регионального церебрального кровотока в зонах поясной извилины, верхней и нижней лобных извилин билатерально, передней височной, прецентральной и постцентральной извилин и теменной доле у пациентов с ПГПТ. Гипоперфузия этих областей коры коррелировала с уровнями кальция в сыворотке и ПТГ [9]. В двух проспективных исследованиях

с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) установлено улучшение кровотока в лобных отделах головного мозга после ПТЭ [9, 10]. N.D. Pegrier и соавт. [9] при проведении фМРТ обнаружили изменения активности в медиальной части префронтальной коры у пациентов с ПГПТ при выполнении заданий, оценивающих когнитивные способности. Были выявлены также нарушения активности дорсолатеральной части префронтальной коры и теменной доли. После радикального лечения ПГПТ, помимо объективной динамики нейрофизиологической картины, по данным МРТ у пациентов отмечено улучшение сна и социального поведения, а скорость выполнения когнитивных тестов увеличивалась.

Прогноз после ПТЭ

Хотя у большинства пациентов с ПГПТ имеются те или иные субъективные нейропсихические нарушения, их не рассматривают в качестве показаний к хирургическому лечению ПГПТ, а его влияние на качество жизни продолжают изучать.

Одной из первых работ, посвященных анализу влияния ПТЭ на функции ЦНС, было исследование R.J. Numann и соавт. [17], которые сравнивали пациентов с ПГПТ (n=10) и пациентов ортопедического профиля с нормальным уровнем кальция (n=10). Использовались 7 различных когнитивных тестов для оценки пространственной ориентации, кратковременной вербальной памяти, зрительно-моторной координации и способности планировать действия. Установлено, что в группе больных, перенесших ПТЭ, отмечено улучшение логической памяти и ассоциативного обучения (оценка кратковременной вербальной памяти), вербального внимания и способности к построению логических рассуждений. Используя некоторые из тех же тестов, G.G. Brown и соавт. [18] изучали когнитивные функции у 34 пациентов с ПГПТ до (n=34) и после (n=10) хирургического лечения. Выявлены когнитивная дисфункция (нарушение скорости моторики, интеллекта и кратковременной памяти) и ее значительная положительная ассоциация с уровнем сывороточного кальция, однако обратимость нарушений после радикального лечения не подтвердилась. В исследовании D. Vabinska и соавт. [19], которые оценивали как элементарные корковые (концентрация и фокусировка внимания, восприятие, различные виды памяти), так и сложные когнитивные (мышление, понимание и способность к решению проблемы) функции, основными нейропсихическими нарушениями у пациентов с ПГПТ были ослабление внимания, снижение навыков невербального процесса обучения, нарушение различных видов памяти, уменьшение словарного запаса и ухудшение зрительно-аналитических способностей, широкая распространенность депрессивного расстройства. При сравнении состояния пациентов до и через 1 год после операции наблюдалось значительное улучшение зрительной и непосредственной (прямой) памяти, зрительно-аналитических способностей. Таким образом, нейропсихологическое тестирование может быть рекомендовано в качестве одного из компонентов обследования пациентов с ПГПТ для определения показаний к хирургическому лечению с целью предотвращения дальнейшего ухудшения когнитивных функций. Данные других исследований представлены в таблице.

В 1995 г. J.L. Pasiеka и L.L. Parsons [30] первыми предложили метод оценки результатов хирургического лечения ПГПТ с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 100 (0 – отсутствие симптомов, 100 – выраженные симптомы) для измерения 13 симптомов, специфичных для данного заболевания (слабость, боль в костях, снижение памяти и др.), а в 1998 г. методика была валидизирована. Позднее в результате крупного многоцентрового исследования (n=203) этими же специалистами на основе среднего показателя ВАШ была разработана шкала оценки симптомов при ПГПТ (Parathyroid Assessment of Symptoms score, PAS). Показано, что «легкая утомляемость» является наиболее распространенным признаком заболевания. Кроме того, подтверждено значимое снижение общего индекса PAS в послеоперационном периоде (через 7 дней и/или 3 мес), ассоциированное с улучшением показателей качества жизни. Согласно работам J.L. Pasiеka и L.L. Parsons, шкала PAS позволяет получить надежную и достоверную оценку симптомов, характерных для патологии ОЩЖ. Хотя данная шкала не предназначена для оценки качества жизни, она включает ряд показателей HRQL, специфичных для ПГПТ: физические жалобы (жажда, слабость, трудности при подъеме со стула или выходе из машины); эмоциональные характеристики (лабильность настроения, депрессия и раздражительность); болевой синдром (оссалгия и артралгия, боль в животе и головная боль); усталость и снижение памяти (забывчивость) [30, 31].

Преимущество ПТЭ в качестве метода лечения мягких форм ПГПТ было продемонстрировано в виде 5–25% улучшения некоторых показателей качества жизни, оцениваемых по шкале SF-36 [13, 32, 33]. G.V. Talpos и соавт. [32] провели рандомизированное контролируемое исследование 53 пациентов с лабораторно подтвержденной мягкой формой ПГПТ (срок наблюдения 2 года). В группе хирургического лечения продемонстрировано значительное улучшение показателей SF-36 через 6 мес по двум категориям: эмоциональная сфера (p<0,012) и социальное взаимодействие (p<0,007), подтверждающее положительное влияние ПТЭ на состояние психических функций. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [13, 33]. Изменения эмоциональной сферы и нейропсихологические нарушения также изучали H. Kahal и соавт. [15] в случаях бессимптомного течения ПГПТ с использованием шкал госпитальной тревожности (Hospital Anxiety), депрессии (Hospital Depression) и шкалы оценки настроения (Mood Rating Scale). Было подтверждено статистически значимое улучшение показателей по всем трем параметрам через 3 мес после ПТЭ.

Недавно швейцарскими специалистами было проведено крупное исследование, включавшее 332 пациентов преимущественно с мягкой формой ПГПТ: средние показатели кальция сыворотки и ПТГ – 2,68 ммоль/л (95% доверительный интервал, ДИ 2,66–2,70) и 12,4 пмоль/л (95% ДИ 11,7–13,40) соответственно. До операции у большей части пациентов выявлены повышенный уровень депрессии и тревожности, а также признаки когнитивной дисфункции, однако ассоциации между биохимическими параметрами (уровень кальция, ПТГ) и результатами когнитивных тестов не обнаружено. У 46% пациентов, подвергшихся ПТЭ, отмечены улучшение состояния мозговых функций по результатам MMSE (p=0,01), а также снижение показателей тре-

Исследования динамики когнитивных функций у пациентов с ПГПТ после операции

Источник	Выборка, n	Средний возраст, годы	Исходный уровень кальция, мг/дл	ПГПТ, пг/мл	Количество НП-тестов	Срок наблюдения после операции	Влияние ПГЭ на когнитивные функции
M.G. Sogap и соавт., 1978 [20]	12	54	12	500	8	3,6 мес	-
P.J. Nishapp и соавт., 1984 [17]	20	63,2	11,6	-	7	4,38 мес	+
G.G. Brown и соавт., 1987 [18]	34	52,5	11,5±1,0	-	7	6 мес — 1 год	-
A. Goyal и соавт., 2001 [21]	39	18–60	-	-	2	6 нед, 3 мес, 6 мес	+/-
G. Prager и соавт., 2002 [22]	20	60,9	10,9	133,4±62,6	2	6 нед, 12 нед	+
G.Y. Chiang и соавт., 2005 [23]	40	51,7	11,4±1,2	23,86 пмоль/л	4	30–380 дней	-
S.A. Roman и соавт., 2005 [4]	41	59	11,3	100	5	2–4 нед	+/-
C.M. Dotzenrath и соавт., 2006 [24]	52	62	2,90±0,26 ммоль/л	218,58±144,4	5	6 мес	+/-
E.A. Mittendorf и соавт., 2007 [25]	47	63	-	-	2	4 нед	+
C. Casella и соавт., 2008 [26]	16	72	-	-	-	1 мес	+
N.D. Perrier и соавт., 2009 [27]	18	54–83	10,5	118	10	6 нед, 6 мес	-
M.D. Walker и соавт., 2009 [28]	128	61	10,6±0,1	77±4	10	6 мес	+
J.F. Benge и соавт., 2009 [8]	67	61	10,7±0,8	160,7±113,5	13	1 мес	+
S.A. Roman и соавт., 2011 [29]	159	60	10,84	106,86	5	1, 3 и 6 мес	+
D. Babinska и соавт., 2012 [19]	70	52	11,2±1,1	270±253	7	12–18 мес	+

Примечание. НП-тесты – нейропсихологические тесты. (+) – есть влияние, (-) – нет влияния.

возности (p=0,05) и депрессии (p=0,05) [34].

K. Zanocco и соавт. [35] показали, что информационная система оценки результатов лечения (The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS), разработанная Национальным институтом здоровья США, является эффективной платформой для обследования пациентов с ПГПТ. Она содержит валидизированные методы исследования физического и психического состояния больных, которое проводится с помощью компьютерного тестирования. Обследовав пациентов с ПГПТ (n=35) и пациентов контрольной группы (n=9) с заболеванием щитовидной железы (эутиреоз) до и через 3 нед после хирургического лечения, авторы отметили значительное улучшение показателей по пяти пунктам PROMIS (общая слабость, нарушения сна, тревога, депрессия, прикладные знания) после операции у пациентов с ПГПТ (p<0,05).

Многие исследования продемонстрировали улучшение субъективного нейропсихического состояния у пожилых больных после ПГЭ [36, 37]. N.D. Perrier и соавт. [27] провели экспериментальное рандомизированное контролируемое исследование (n=18) пациентов с мягким течением ПГПТ (средний возраст 63 года). Использовались объективные методы, в том числе функциональная МРТ, актиграфия сна и валидизированное комплексное нейропсихологическое тестирование. Через 6 нед после хирургического лечения в группе больных ПГПТ уменьшалась гиперсомния (p=0,03), и эта тенденция сохранялась на протяжении 6 мес.

На примере отдельных клинических случаев отмечено значимое восстановление интеллектуальных и сомоторных функций у пожилых пациентов при достижении нормокальциемии. Y. Tung-Chen и K. Jerusalem [38] наблюдали 78-летнюю пациентку с прогрессирующим нарушением сознания в течение 2 нед и диагностированной ранее болезнью Альцгеймера. После устранения выраженной дегидратации при лабораторно-инструментальном обследовании выявлен ПГПТ, инициировано консервативное лечение с дальнейшей подготовкой к операции. Однако уже в ходе медикаментозной терапии и норма-

лизации уровня сывороточного кальция у пациентки произошло значимое улучшение психических функций. Успешные результаты ПТЭ демонстрируют и другие наблюдения: 83-летняя пациентка после операции смогла вернуться к игре в шахматы, у 90-летней больной с афазией восстановилась способность к пению, а пациентка 67 лет с паркинсонизмом на фоне ПГПТ уже через несколько недель после операции была способна вести адекватный образ жизни [39–41]. Эти явления можно объяснить формированием тонких нейропсихологических нарушений, отражающих функциональные и потенциально обратимые изменения,

которые предшествуют органическим и обычно необратимым расстройствам.

Заключение

Таким образом, КН считаются неотъемлемой частью диагностики и лечения ПГПТ. Показано, что ПТЭ может улучшать психологические и когнитивные функции пациентов, однако для оценки возможности использования психоневрологических осложнений в качестве показаний к хирургическому лечению ПГПТ необходимы дальнейшие крупные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева НГ. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. докт. мед. наук. Москва; 2011. [Mokrysheva NG. Primary hyperparathyroidism. Epidemiology, clinic, modern principles of diagnosis and treatment. Dis. doct. med. sci. Moscow; 2011].
2. Repplinger D, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Neurocognitive dysfunction: a predictor of parathyroid hyperplasia. *Surgery*. 2009 Dec; 146(6):1138–43. doi:10.1016/j.surg.2009.09.009.
3. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):49–55. doi: 10.1210/jc.2013-3115. Epub 2013 Dec 20.
4. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):1121–8; discussion 1128–1129.
5. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, et al. Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology*. 1991;16(4):311–22.
6. Schram MT, Trompet S, Kamper AM, et al. Serum calcium and cognitive function in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Nov;55(11): 1786–92.
7. Maggio D, Ruggiero C. Hyperparathyroidism in the elderly: shifting the focus from bone to brain. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Dec;23(5-6): 326–7.
8. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, et al. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2009 Nov;15(6):1002–11.
9. Perrier ND, Coker LH, Rorie KD, et al. Preliminary report: functional MRI of the brain may be the ideal tool for evaluating neuropsychologic and sleep complaints of patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006 May;30(5):686–96.
10. Mjaland O, Normann E, Halvorsen E, et al. Regional cerebral blood flow in patients with primary hyperparathyroidism before and after successful parathyroidectomy. *Br J Surg*. 2003 Jun;90(6):732–7.
11. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005 Nov;242(5):642–50.
12. Morris LF, Zelada J, Wu B, et al. Parathyroid surgery in the elderly. *The oncologist*. 2010;15(12):1273–84.
13. Weber T, Keller M, Hense I, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007 Jun;31(6): 1202–9.
14. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5): e0127574. doi: 10.1371/journal.pone.0127574. eCollection 2015.
15. Kahal H, Aye M, Rigby AS, et al. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Feb;76(2):196–200. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04197.x.
16. Беляева АВ, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе. Ожирение и метаболизм. 2009;6(1):8–12. [Belyaeva AV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Renal concentration function in primary hyperparathyroidism. *Ozhirenie i metabolismm*. 2009; 6(1):8–12. (In Russ.)].
17. Numann PJ, Torppa AJ, Blumetti AE. Neuropsychologic deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1984 Dec; 96(6):1119–23.
18. Brown GG, Preisman RC, Kleerekoper M. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by parathyroidectomy. *Henry Ford Hosp Med J*. 1987;35(4):211–5.
19. Babinska D, Barczynski M, Stefaniak T, et al. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):825–31. doi: 10.1007/s00423-011-0885-5. Epub 2011 Dec 8.
20. Cogan MG, Covey CM, Arief AI, et al. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1978 Dec;65(6): 963–70.
21. Goyal A, Chumber S, Tandon N, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian J Med Sci*. 2001 Dec; 55(12):677–86.
22. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, et al. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002 Dec;132(6): 930–5; discussion 935–936.
23. Chiang CY, Andrewes DG, Anderson D, et al. A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):99–104.
24. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pflingsten H, et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006 May;30(5):680–5.
25. Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, et al. Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):338–44.
26. Casella C, Pata G, Di Betta E, Nascimbeni R. Neurological and psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism: the role of parathyroidectomy. *Ann Ital Chir*. 2008 Jun;79(3):157–61; discussion 161–163.
27. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with «asymptomatic» primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1116–22.
28. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6): 1951–8. doi: 10.1210/jc.2008-2574. Epub 2009 Mar 31.
29. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Jan;253(1):131–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f66720.
30. Pasiaka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following

- surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998 Jun;22(6):513-8; discussion 518-519.
31. Pasiaka JL, Parsons LL, Demeure MJ, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002 Aug; 26(8):942-9. Epub 2002 May 21.
32. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery.* 2000 Dec;128(6): 1013-20;discussion 1020-1.
33. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, et al. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery.* 2003 Oct;134(4):675-81; discussion 681-683.
34. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest.* 2016 May; 39(5):567-76. doi: 10.1007/s40618-015-0423-3. Epub 2016 Jan 7.
35. Zanooco K, Butt Z, Kaltman D, et al. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2015 Sep; 158(3):837-45.
36. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a plea for early surgical referral. *Arch Surg.* 2003 Aug;138(8):867-71.
37. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov; 89(11):5415-22.
38. Tung-Chen Y, Jerusalem K. Dementia due to primary hyperparathyroidism: A lesson learned from delayed diagnosis. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016 May-Jun;51(3):181-2. doi: 10.1016/j.regg.2015.07.011. Epub 2015 Sep 26.
39. Doherty DB, Mittendorf EA, Valentine AD, Perrier ND. An elderly woman with primary hyperparathyroidism exhibits improvement of neurocognitive dysfunction after parathyroidectomy. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Oct;55(10): 1689-91.
40. Chiba Y, Satoh K, Ueda S, et al. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2007 Jun;54(3): 379-83. Epub 2007 Apr 10.
41. Papageorgiou SG, Christou Y, Kontaxis T, Bonakis A, Anagnostouli M, Potagas C, et al. Dementia as presenting symptom of primary hyperparathyroidism: favourable outcome after surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Dec;110(10): 1038-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.06.004. Epub 2008 Jul 26.

Поступила 29.10.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.