

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Перетокина Елена Викторовна

**НЕФРОЛИТИАЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ.**

14.01.02- Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских
наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, Н.Г. Мокрышева

**Москва
2016**

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. Обзор литературы... ..	10
1.1.Общая характеристика ПГПТ.....	10
1.2.Изменения почек на фоне ПГПТ.....	11
1.3.Состояние почек при мягкой форме ПГПТ.....	13
1.4.Нормокальциемический вариант ПГПТ.....	15
1.5.Фильтрационная и концентрационная функция почек у больных ПГП.....	17
1.6.Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе	20
1.7.Возможные факторы риска камней почек у больных ПГПТ.....	23
1.8. Изучение генетических маркеров камней почек	31
1.9. Влияние паратиреоидэктомии на риск развития камней почек.....	35
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	39
ГЛАВА III. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	49
3.0.Сравнительная характеристика группы с нефролитиазом и без нефролитиаза на фоне ПГПТ.....	49
3.1.Возрастные и гендерные различия в развитии нефролитиаза.....	49
3.2.Роль метаболического синдрома и ожирения в развитии нефролитиаза.....	51
3.3.Роль нарушения фосфорно-кальциевого обмена как фактора риска развития нефролитиаза.....	52
3.4.Состояние функции почек в зависимости от наличия и отсутствия нефролитиаза на фоне ПГПТ.....	54
3.5.Биохимические параметры мочи как фактор риска нефролитиаза... ..	56
3.6. Снижение костной массы и активность костного метаболизма как факторы риска нефролитиаза при ПГПТ.....	60
4.0.Сравнительная оценка больных мягкой формой ПГПТ и больных	

нефролитолизом на фоне ПГПТ.....	62
5.0. Сравнительная характеристика группы нефролитолиза на фоне ПГПТ и группы МКБ.....	66
6.0. Генетические полиморфизмы как факторы риска нефролитолиза у больных ПГПТ.....	69
6.1. Результаты исследования полиморфизмов гена <i>VDR</i> у пациентов с ПГПТ при наличии и отсутствии нефролитолиза.....	70
6.1.2. Влияние полиморфизмов гена <i>VDR</i> на показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние костной ткани.....	75
6.2. Результаты исследования полиморфизмов гена <i>CASR</i> у пациентов с ПГПТ при наличии и отсутствии нефролитолиза.....	83
6.2.1. Влияние полиморфизмов гена <i>CASR</i> на показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние костной ткани.....	87
7.0. Генетические полиморфизмы у пациентов с нефролитолизом на фоне ПГПТ в сравнении с больными с МКБ и группой контроля.....	91
7.1. Результаты исследования полиморфизмов генов <i>VDR</i> и <i>CASR</i> у пациентов с нефролитолизом на фоне ПГПТ в сравнении с больными с МКБ и группой контроля.....	92
ГЛАВА IV. Заключение.....	101
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CASR - ген кальций чувствительного рецептора

DEXA – рентгеновская денситометрия

VDR- ген рецептора витамина Д

ГПТ- гиперпаратиреоз

КК - коралловидные камни

МК - мочева кислота

МКБ – мочекаменная болезнь

МПК – минеральная плотность костной ткани

МС - метаболический синдром

НЛ - нефролитиаз

нПГПТ- нормокальциемический вариант ПГПТ

ОК- остеокальцин

ОЩЖ - околощитовидные железы

ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СТХ – b-crosslaps

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ - щелочная фосфатаза

25(ОН)D - 25 гидроксивитамин Д

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проводимого исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является одной из актуальных проблем эндокринологии, что связано с мультисистемностью проявлений и его широкой распространенностью[20,80,97]. Изменения почек при ПГПТ приводит в конечном итоге к их необратимому повреждению и является фактором повышенного риска смерти[3,25,40,41]. Выявление почечных проявлений ПГПТ, таких как нефролитиаз (НЛ), снижение фильтрационной функции почек является абсолютным показанием к паратиреоидэктомии (ПТЭ)[19,77]. На фоне ПГПТ риск развития нефролитиаза (НЛ) и снижения скорости клубочковой фильтрации возрастает в 3,7 и 6,5 раз соответственно [11] и риск развития камней почек сохраняется повышенным по сравнению с общей популяцией еще в течение следующих 10 лет после достижения ремиссии гиперпаратиреоза [60,61].

В результате увеличения частоты выявления мягкой формы, представления о клинической картине ПГПТ последние несколько десятилетий существенно изменились[20,32,77,85]. Для пациентов с мягкой формой все чаще используется консервативная тактика, вопрос о необходимости ПТЭ остается спорным[48,54]. Между тем, как короткие наблюдения, так и отдаленные результаты показывают, что от 26% до 37% пациентов имеют прогрессирование заболевания, развитие костных и висцеральных осложнений, что приводит к необходимости ПТЭ [16,23,24,72,75,78]. В то же время, по данным одного из наиболее крупных исследований последних лет PEARS, включавшего 1424 пациентов с мягкой формой заболевания, появляется или усугубляется именно развитие почечной патологии и риск возникновения НЛ и снижения СКФ с течением времени увеличивается в 5 и 19 раз соответственно (HR 5,15; 95% ДИ 2,69-9,83 и HR 19,83; 95% ДИ, 10,41-18,37, соответственно)[103].

Механизм, определяющий развитие НЛ при ПГПТ не до конца понятен, нет четких предикторов его повышенного риска, а учитывая многофакторность

камнеобразования требуется оценка целого комплекса параметров. На сегодняшний день в качестве прогностически неблагоприятных факторов развития НЛ рассматривались гиперкальциурия [36,70,82,84], уровень 25(OH)D и 1,25(OH)D[28,63], уровень кальциемии и ПТГ [29,33,65], мужской пол и молодой возраст[28,57,65,81,98], полиморфизмы CASR[14,78] и др., но единогласного мнения не получено. Таким образом, определение факторов риска развития НЛ при ПГПТ и определение особенностей почечной патологии при этом заболевании являются актуальными, что и определило цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования

Изучить прогностическую значимость различных факторов риска развития нефролитиаза у больных первичным гиперпаратиреозом.

Задачи исследования

1. Оценить роль различных факторов (пола, возраста, биохимических параметров крови и мочи, маркеров костного обмена и изменения МПК, почечной функции, роль метаболического синдрома) и их прогностическую значимость в развитии НЛ при ПГПТ.
2. Выявить различия в параметрах суточной мочи у больных НЛ на фоне ПГПТ в сравнении с пациентами с мочекаменной болезнью.
3. Оценить частоту полиморфизмов генов VDR и CASR и их влияние на риск развития НЛ у больных ПГПТ и у пациентов МКБ.
4. Выявить наличие взаимосвязи полиморфизмов VDR и CASR с клинико-лабораторными признаками ПГПТ и состоянием костной ткани.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с первичным гиперпаратиреозом проведена комплексная оценка основных факторов риска развития нефролитиаза, показателей биохимического и химического анализа

суточной мочи на факторы риска камнеобразования, и изучена их прогностическая значимость. Проведена оценка роли генетических маркеров, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена: уточнена роль полиморфизмов CASR в развитии нефролитиаза при ПГПТ, впервые было проведено изучение роли полиморфизмов VDR в возникновении нефролитиаза у больных ПГПТ. Выявлена ассоциация клинико-лабораторных проявлений ПГПТ с различными генотипами полиморфизмов VDR.

Практическая значимость

Результаты выполненной работы позволили оценить вклад различных факторов риска в развитие нефролитиаза у больных с ПГПТ, выявить прогностически неблагоприятные показатели, что способствует оптимизации алгоритма обследования и ведения пациентов с мягкой формой ПГПТ. Продемонстрирована необходимость прицельного обследования почек у больных с ПГПТ в связи с высокой частотой асимптомного нефролитиаза, снижения функции почек. Показано, что больные с ПГПТ и нефролитиазом по клиническому течению значимо не отличаются от больных мочекаменной болезнью, что подтверждает необходимость оценки уровня кальция и ПТГ у всех пациентов с уролитиазом.

Положения, выносимые на защиту

1. ПГПТ, сопровождающийся нефролитиазом, характеризуется более выраженным нарушением минерального обмена и костного метаболизма, снижением функции почек, чем при ПГПТ без НЛ.
2. Пациенты с ПГПТ при наличии нефролитиаза характеризуются дисбалансом концентрации промоторов и ингибиторов кристаллизации мочи.
3. Нефролитиаз на фоне ПГПТ в отличие от мочекаменной болезни характеризуется более выраженной гиперкальциурией и гипероксалатурией.
4. Предикторами развития нефролитиаза при ПГПТ являются: уровень кальциемии, гипероксалатурия и нарушение концентрационной функции почек.

5. Полиморфизмы VDR и CASR не взаимосвязаны с риском развития нефролитиаза у больных ПГПТ, но ассоциированы с тяжестью костных изменений и уровнем 25(OH)D.

Апробация результатов и публикации

Официальная апробация диссертации состоялась 30 сентября 2015г на расширенной Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (протокол №10).

Результаты работы были представлены XII Съезде Российского общества урологов (Москва, 2012г); конгрессе «Современные подходы к лечению мочекаменной болезни в амбулаторной практике» (Москва, 2013г); II Научно-практической конференция «Фундаментальная и клиническая урология» (Москва, 2013г); конгрессе по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Москва, 2013г); II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 2014); международной научно-практической конференции «О некоторых вопросах современной медицины» (Челябинск, 2014); конгрессе Европейского общества по кальцификации тканей (ECTS, Прага, 2014); 16 и 17 Конгрессах Европейского общества эндокринологов (ESE, Вроцлав, 2014; Дублин 2015).

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ, в том числе одна в научном журнале, индексируемом в PubMed, а так же тезисы, опубликованные в сборниках европейских и российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, собственные результаты и их обсуждение, заключения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 103 источников (14

отечественных и 89 зарубежных). Работа иллюстрирована 39 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА I. Обзор литературы

1.1. Общая характеристика

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхненормальном уровне кальция в крови вследствие первичной патологии паращитовидных желез[11,12]. Половина всех случаев заболевания приходится на возрастную группу старше 50 лет. У женщин ПГПТ выявляется в 3-4 раза чаще, чем у мужчин. Благодаря новым данным о его широкой распространённости, а также многообразии клинических проявлений, диагностика, лечение первичного гиперпаратиреоза и его осложнений становятся все более актуальной задачей[80,97].

В течение первых десятилетий ПГПТ считался редкой патологией с яркой клинической картиной и наличием тяжелых костных изменений и рецидивирующего нефролитиаза. За последние 30-40 лет после введения в нескольких странах в алгоритм рутинного биохимического обследования определение кальциемии, представления о клиническом спектре заболевания значительно изменились[20,77]. По данным зарубежных исследований было показано, что распространенность ПГПТ значительно превосходит предполагавшуюся ранее и 80% случаев составляют мягкие формы заболевания (асимптомная и малосимптомная), не сопровождающиеся яркой клинической картиной, в результате у пациентов висцеральные проявления часто диагностируются только при проведении комплексного обследования[20,67,77,80,86,97].

Остается неясным, является ли мягкая форма самостоятельной формой заболевания или это начальная стадия манифестного течения. При этом вопрос о медицинской и экономической целесообразности проведения хирургического лечения всем больным с мягкой формой является дискуссионным. По результатам исследования Langdahk D.L. и соавторов, которые провели опрос 432 врачей различных специальностей из 5 европейских стран о тактике лечения ПГПТ, больным с манифестной формой ПГПТ паратиреоидэктомию

(ПТЭ) рекомендуют в 72% случаев в Англии, в 73,5% случаев в Германии, в 63,8%, во Франции, в 60% случаев в Испании и только в 42% случаев в Италии, где фармакотерапия является более распространенным методом лечения. У больных с мягкой формой ПТЭ применяется реже, и тактикой первой линии лечения среди большинства опрошенных является наблюдение с или без фармакотерапии[48]. Таким образом, больные с мягкой формой заболевания все чаще ведутся консервативно и медикаментозное лечение может являться методом выбора у лиц старшей возрастной группы[54].

1.2. Изменения почек на фоне первичного гиперпаратиреоза

Как известно, почки - являются одним из основных органов-мишеней для ПТГ. Действие ПТГ в почках приводит к стимуляции реабсорбции Ca^{2+} в дистальных канальцах почек, увеличению канальцевой реабсорбции кальция магния, снижению реабсорбции калия, неорганического фосфата и бикарбоната, уменьшению экскреции протонов и ионов аммония, усиливает синтез в почках кальцитриола, который в свою очередь способствует увеличению всасывания кальция в кишечнике. Повышение фракционной реабсорбции Ca^{2+} под действием ПТГ имеет место при любом содержании Ca^{2+} в клубочковом фильтрате (вследствие его усиленной мобилизации из костей) приводит к увеличению абсолютного количества Ca^{2+} в моче, несмотря на повышение его фракционной реабсорбции [12,13].

Почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз и/или нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции[5]. Часто изменения почек могут быть единственным проявлением заболевания и наиболее часто протекают в виде нефролитиаза. Согласно последнему консенсусу диагностика почечных проявлений ПГПТ является абсолютным показанием к хирургическому лечению[19,21](Таблица 1). Таким образом, вопрос определения предикторов поражения почек при ПГПТ крайне актуально и определяет возможность консервативного ведения данной группы пациентов[54].

Таблица 1. Показания к ПТЭ пациентов с ПГПТ по данным рекомендаций Международной рабочей группы по ПГПТ.

Показатель	2008г	2013г
Уровень кальция в крови (> верхней границы референсного интервала)	1,0 мг/дл (0,25 ммоль/л)	1,0 мг/дл (0,25 ммоль/л)
Костная ткань	BMDпо данным DEXA менее -2,5 SD в любом отделе; Низкотравматичные переломы	BMDпо данным DEXA менее -2,5 SD; Переломы телпозвонков по рентгенографии, КТ или МРТ низкотравматичные позвоночные переломы
Почки	Снижение СКФ менее 60 мл/мин.	Клиренс креатинина менее 60 мл/мин Суточная экскреция кальция с мочой более 400 мг/сут (или 10 ммоль/сут) и повышение других факторов камнеобразования по данным анализа суточной мочи. НЛ или нефрокальциноз по данным рентгенографии, КТ или УЗИ
Возраст	Менее 50 лет	Менее 50 лет

1.3 Состояние почек при мягкой форме первичного гиперпаратиреоза

Вопрос возможности и безопасности ведения пациентов с мягкой формой ПГПТ без хирургического лечения крайне актуален. С 1980-х гг. проводятся исследования, посвященные естественному течению мягкой формы ПГПТ, однако это как правило исследования с небольшим количеством больных, что не позволяет экстраполировать эти данные на всю популяцию больных ПГПТ [16,23,24,72,75,78]. Ряд авторов, изучавших в динамике больных с мягкой формой, отмечали появление по крайней мере одного показания для проведения ПТЭ.

Анализ нескольких небольших по объему работ с периодом наблюдения до двух лет указывает на отсутствие прогрессирования основных проявлений заболевания. В исследовании Bollerslev J. и соавт. с включением 95 женщин с мягкой формой ПГПТ и исследовании Rao D.S. и соавт. с включением 28 пациентов ПГПТ данных за отрицательную динамику заболевания за период наблюдения (2 года) не было отмечено [24,72]. Напротив, несмотря на меньший период наблюдения (1 год), Ambrogini E. и соавт. у 1 из 26 пациентов были выявлены конкременты почек [16]. Возможно, это является результатом различий в критериях отбора группы пациентов.

Результаты исследований с наиболее длительным периодом наблюдения (до 10-15 лет), так же указывают на стабильные показатели у большинства пациентов, однако у 27-37% диагностируют появление тех или иных показаний к оперативному лечению ПГПТ [23,75,78]. По данным Bolland M.J. и соавт. за 10-ти летний период наблюдения среди 23 пациентов с ПГПТ появление камней в почках было зафиксировано у 4% [23]. Silverberg S.J. и соавт. в своей работе у пациентов с мягкой формой (n=52) без ПТЭ, как и в предыдущем исследовании, нарушения почечной функции или диагностировано не было, хотя прогрессирование заболевания отмечено у 27% [78].

В 2009г было завершено одно из наиболее крупных исследований среди больных с мягкой формой ПГПТ (PEARS), в котором проведена оценка естественного течения 904 больных с мягкой формой ПГПТ (средний период

наблюдения 4,7 лет)[102]. У пациентов наблюдалась общая тенденция к снижению уровня кальция крови за 12 лет наблюдения, при этом имелась тенденция к увеличению уровня ПТГ ($p < 0,001$ для обоих показателей). На этом фоне, несмотря на стабильные показатели кальций-фосфорного обмена в большинстве случаев, у 13,4% ($n=121$) выявлено прогрессирование ПГПТ и появление показаний к хирургическому лечению. По характеру изменений уровня кальция, авторы выделили группу пациентов, у которых медиана общего кальция за 6 мес прогрессировала по сравнению с базовым уровнем и тех, у кого медиана кальция постепенно снизилась. В целом, было получено, что средний период времени до нарастания клинических проявлений составил 3,2 года (от 4,8 до 114 мес), как правило, это были пациенты более старшего возраста на момент включения в исследование ($69,7 \pm 13,7$ лет vs $66,9 \pm 13,4$ лет, $p = 0,032$), с большей длительностью заболевания ($64 (7,4-152,1)$ мес. vs $55 (6,2-151,9)$ мес.), с исходно более высокой концентрацией кальция ($2,63 (2,55-2,89)$ ммоль/л vs $2,61 (2,55-2,88)$ ммоль/л, $p = 0,036$) и ПТГ ($8,5 (3,0-25,6)$ пмоль/л vs $6,4 (3,0-29,9)$ пмоль/л, $p = 0,006$). При выявлении факторов прогрессирования заболевания, было установлено, что возраст на момент диагностики, а так же уровень ПТГ являются значимыми предикторами прогрессирования ПГПТ. Риск прогрессирования возрастает на 35% при увеличении ПТГ на каждые 5 пмоль/л по сравнению с базовым уровнем ($p = 0,017$) и на 18% на каждые 5 лет по сравнению с возрастом на момент включения заболевания[102].

Результаты этого же исследования по оценке риска смерти от различных причин, развития онкологической патологии, цереброваскулярных событий, переломов, артериальной гипертензии, почечной недостаточности, нефролитиаза, сахарного диабета среди 1424 пациентов с мягкой формой ПГПТ (средний период наблюдения составил 3 года) по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста и пола ($n = 7120$), показал, что развитие почечной патологии у больных с мягкой формой является наиболее значимым проявлением и связано с увеличением относительного риска развития

нефролитиаза в 5 раз (HR 5,15; 95% ДИ 2,69-9,83) и снижения СКФ до степени ХПН в 13 раз (HR 13,83; 95% ДИ, 10,41-18,37) по сравнению с контрольной группой [103]. Анализ полученных данных показывает необходимость регулярной оценки состояния почек у больных с мягкой формой ПГПТ при консервативном ведении и коррекции проводимой терапии для предотвращения риска развития осложнений, что нашло отражение в последних рекомендациях четвертой международной рабочей группы по ПГПТ[54].

1.4 Нормокальциемический вариант ПГПТ у пациентов с нефролитиазом

Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ), характеризующийся стабильно нормальным уровнем кальция в сыворотке крови, несмотря на высокий уровень ПТГ в крови, представляет значительный интерес [79]. Для диагностики заболевания, у данной группы больных необходим тщательный диагностический поиск причин вторичного ГП, в частности на фоне дефицита витамина Д[32,79]. До сих пор остается неясным какие механизмы лежат в основе развития нПГПТ. Некоторые исследователи предполагают, что поддержание нормальной концентрации кальция в крови является следствием почечной канальцевой устойчивости к действию ПТГ [56].

В сравнительно недавно опубликованных исследованиях были приведены данные о наблюдении за пациентами с нПГПТ. В исследовании Tordjman К. и соавт. 20 пациентов находились под наблюдением в течении в среднем 4 года (от 1 до 13 лет), ни у одного из больных не было выявлено развития гиперкальциемии [90]. Несколько иные данные были получены у ряда других авторов. Silverberg S.J. и соавт. включили в исследование 22 пациента с ГП и нормальным уровнем кальция, исключив вторичный ГПТ [79]. Через 12 мес наблюдения у 3 больных развилась гиперкальциемия. В исследовании Lowe Н. и соавт. включено 37 пациентов (95% женщин) с нПГПТ в среднем возрасте 58 лет, при этом исключены у всех обследуемых все причины вторичного повышения уровня ПТГ были исключены

[52]. Среди пациентов, вошедших в исследование, у 14 % имелись камни почек, у 11% малотравматичные переломы и у 58% остеопороз различных отделов скелета. За время наблюдения, которое в среднем составило 3 года (от 1 до 8 лет), было отмечено прогрессирование ПГПТ у 40%, в том числе у 1 пациента развился новый эпизод НЛ, у 7 пациентов гиперкальциемия, у 2 гиперкальциурия, у 1 возник низкотравматичный перелом, у 6 больных выявлено снижение МПК более чем на 10% в одном или нескольких отделах скелета. Как итог, авторы делают вывод, что нПГПТ может представлять собой ранние формы манифестного ГП и у этих больных с течением времени могут формироваться основные клинические проявления и осложнения заболевания[52].

Ряд исследователей указывают на большую распространенность НЛ в данной категории больных и делают вывод, что наличие нормокальциемии не означает отсутствие риска костных и висцеральных проявлений ПГПТ, которые могут прогрессировать вне зависимости от наличия гиперкальциемии. Не исключено, что нПГПТ имеет фенотип, аналогичный «классическому» ПГПТ и возможно это состояние может вызвать неблагоприятные последствия и заслуживает особого внимания[15,55]. В исследовании Marques T. Fi соавт. было обследовано 156 женщин, которые обратились в мед центр с целью скрининга остеопороза [55]. У 8,9 % выявлен нПГПТ. При дообследовании данной группы было выявлено, что у 26,8 % имелись камни почек, против 0,9% без гиперпаратиреоза. Amaral L.M. и соавт. оценили между собой клинические и лабораторные различия нПГПТ и мягкой формой ПГПТ. Было проведено ретроспективное исследование, в которое вошло 70 пациентов с ПГПТ, 33 с нормокальциемическим вариантом (1 группа) и 37 с мягкой формой ПГПТ (2 группа). В результате частота НЛ не отличалась между группами, в 18,2% vs 18,9% ($p=0,937$) соответственно, так же пациенты не различались в частоте низкотравматичных переломов (15% vs 10,8% $p=0,726$) и показателям МПК в позвоночнике и бедренной кости, в области лучевой кости больные в 1 группе имели более высокую МПК по сравнению со 2 группой[15].

Вопрос тактики ведения пациентов с нПГПТ начал активно обсуждаться в последние годы и, как показывают вышеперечисленные исследования, эта категория больных требует прицельного внимания к органам-мишеням.

1.5.Фильтрационная и концентрационная функция почек у больных с ПГПТ

Tassone F. и соавт. снижение СКФ до стадии ХБП 3 отметил у 17 % из 294 пациентов с ПГПТ, при этом почти у половины из них остальные критерии заболевания соответствовали мягкой форме[88]. Walker M.D. и соавт. в своей работе выявили снижение СКФ у 15 % больных включенных в работу[96]. Отдельные авторы указывают на более высокую частоту данных нарушений. Moosgaard B. и соавт. в группе среди 252 пациентов с ПГПТ со средним возрастом в среднем 65,9 лет обнаружили снижение СКФ менее 70 мл/мин/1,73 см² встречалась у 40% пациентов[63].

В ряде работ исследовались факторы, влияющие на почечную функцию среди больных с ПГПТ. Walker M.D. и соавт. проанализировали предикторы снижения СКФ в двух группах больных ПГПТ (n=114, группа 1 – СКФ более 60 мл/мин, группа 2- СКФ менее 60 мл/мин) [95]. По результатам выявлена обратная зависимость СКФ от возраста, артериальной гипертензии, приема гипотензивных препаратов, уровня глюкозы крови и уровнем 25(OH)D. Также установлена положительная связь СКФ и наличием НЛ, суточной экскреции кальция с мочой и уровнем 1,25OH(D) в крови. По результатам многофакторного анализа предикторами снижения СКФ могут быть пожилой возраст, высокое диастолическое АД, а так же гиперкальциемия и наличие НЛ [95]. Некоторые авторы не получили взаимосвязи уровня креатинина и наличием НЛ. Yamashita и соавт. оценил группу из 141 пациента с ПГПТ, разделив их на 2 группы (n=141): 1 группа – СКФ выше 60 мл/мин, 2 группа- СКФ менее 60 мл/мин [100]. У 35 пациентов обнаружены камни почек, однако частота снижения СКФ не отличалась у пациентов с НЛ и без НЛ. Была получена положительная корреляция между креатинином сыворотки и уровнем

кальция в крови ($r=0,315$, $p<0,001$) и отрицательная между уровнем креатинина, $1,25(\text{OH})\text{D}$ и суточной экскрецией кальция ($r=0,315$, $p<0,001$ и $r=0,458$ $p<0,0001$, соответственно). Среди пациентов со снижением СКФ чаще наблюдалась АГ, СД и эти больные были старше по возрасту ($p<0,05$, $p<0,05$ $p<0,001$ соответственно) [100].

Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений. Снижение почечной функции так же связано с более тяжелыми изменениями в МПК независимо от пола, ИМТ и уровня ПТГ [25,37,100].

Прямое токсическое влияние высокого уровня кальция и гиперкальциемии приводит к снижению канальцевой реабсорбции, что приводит к развитию симптомов нефрогенного несахарного диабета с появлением гиперосмоляльности плазмы, изостенурии, полиурии, потери почками калия, натрия, магния, фосфатов, возрастание уровня вазопрессина и рассматривается одним из значимых факторов повышения риска смерти при ПГПТ. Клинические проявления инсипидарного синдрома нередко сопровождают ПГПТ, при этом выраженная полиурия и обезвоживание с электролитными нарушениями наблюдаются как правило при тяжелой форме ПГПТ [3]. Многими врачами развитию полиурии и полидипсии при ПГПТ не уделяется значимого внимания. Однако, как показало исследование Hedbäck G. и соавт., оценивавшие предикторы смерти при ПГПТ, нарушение концентрационной функции почек, как и такие параметры, как пожилой возраст, мужской пол, снижение СКФ, наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, являлись одним из важных факторов неблагоприятного прогноза. Увеличение осмоляльности суточной мочи, измеренной с нагрузкой минерином или в ходе пробы с сухоедением, на 1 ммоль/л снижает риск смерти на 0.11% . [40]. Скорость клубочковой фильтрации и осмоляльность мочи обратно коррелируют с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у больных ПГПТ [42]. Исследователи

сделали вывод, что патогенез поражения почек, связанный с нарушением концентрационной функции и камнеобразованием различен [40].

До настоящего времени патогенез нарушения концентрационной функции почек изучен мало и как правило представленные в литературе описания представляют собой отдельные данные, которые встречаются в некоторых публикациях [7]. По результатам гистологического исследования биопсии почек пациентов с гиперкальциемической нефропатией, на фоне тяжелого течения ПГПТ, обнаруживают признаки хронических воспалительных изменений интерстиция почки, фокальной атрофии и некроза канальцев, фокальный склероз клубочков [47]. Несколько исследований продемонстрировали обратимость нарушения концентрационной функции почек. Hedbäck G. и соавт. на группе из 105 пациентов с ПГПТ (78% НЛ, 15% больных с мягкой формой) было выявлено значимое повышение осмоляльности мочи у 59 из 63 пациентов через неделю после ПТЭ на 143 ± 114 ммоль/л, в среднем на 28% [43]. У оставшихся пациентов концентрационная функция почек слегка ухудшилась или осталась без изменений. Причем улучшение в основном происходило сразу после операции и наблюдалось как у пациентов с тяжелым ПГПТ, так и больных с мягкой формой заболевания. За время долгосрочного наблюдения (3-5 лет) осмоляльность мочи сохраняла тенденцию к повышению, положительная динамика отмечена у 33 из 35 пациентов на 202 ± 132 ммоль/л, в среднем на 37%. С нашей точки зрения очень важно, что на фоне ремиссии заболевания среди пациентов, у которых отмечалось снижение или отсутствие изменения осмоляльности мочи имелся НЛ или кальцификацию почек в сочетании с инфекцией мочевых путей. Тем не менее, почти у 30% больных с НЛ и инфекцией отмечали улучшение концентрационной функции. Кроме того, нарушение концентрационной функции наблюдается у пациентов с различной тяжестью ПГПТ, в том числе и при мягкой форме [43].

1.6 Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе

В результате более ранней диагностики ПГПТ, в последние годы отмечаются изменения распространенности висцеральной и костно-висцеральной форм ПГПТ, характеризующихся наличием конкрементов почек [20,67,68,73]. По оценкам разных авторов в исследованиях 70-80-х годов нефролитиаз выявлялся в 40-60% [20], в то время как в работах последних лет частота конкрементов почек, как правило, не превышает 20-30% [68,73]. Характеристика состояния почек у пациентов с ПГПТ значительно изменяется в зависимости от возраста, пола, а также используемых методов диагностики. Starup-Linde J. и соавт. оценил частоту кальцификации почек по данным КТ, которая является наиболее информативным методом [85]. Было обследовано 177 пациентов с ПГПТ (средний возраст 62 года $\pm 12,3$), частота нефролитиаза и нефрокальциноза составила 15,3% и 10,2% соответственно. В другой работе Wu P.I. и соавт. среди 3388 пациентов с ПГПТ (более 60% были старше 60 лет) при проведении ультразвукового исследования почек нефролитиаз выявлялся значительно реже - только у 7,8% [98].

Имеется высокий риск развития бессимптомного НЛ. Два исследования, проведенные в Европе, демонстрируют повышение его частоты по сравнению с общей популяцией. Suh J.M. и соавт. был проведен ретроспективный анализ данных УЗИ почек больных с ПГПТ (n=271) и группы контроля (n=500). У 19 пациентов с ПГПТ (7%) и 8 пациентов контрольной группы (1,6%) были выявлены асимптомные камни почек, что подтвердило достоверные различия частоты между группами ($p < 0,0005$). Вопреки имеющемуся мнению среди урологов о том, что ПГПТ является одной из основных причин коралловидного нефролитиаза, диаметр камней у 80% пациентов с ПГПТ не превышал 10 мм [86]. По данным Cassibba S. и соавт. среди 141 пациента с ПГПТ, асимптомные камни встречались достоверно чаще, чем в группе контроля (в 11,35 %, и у 2,13 %, соответственно, $p = 0,003$) [27]. У большинства обследованных по данным УЗИ диаметр конкрементов не превышал 5 мм, без преобладания одно- или двустороннего поражения. Авторы отмечают, что у больных с

асимптомным НЛ чаще отмечались другие абсолютные показания к ПТЭ, независимо от наличия НЛ (у 15/16 пациентов с НЛ (94%) vs 87/125 (69,7%), $p=0,003$). Среди показаний к ПТЭ в этой группе: выраженная гиперкальциемия, снижение СКФ, молодой возраст, а так же наличие остеопороза, кроме того, у этих больных достоверно высокий уровень ПТГ. Исследователи делают вывод, что возможно больные с асимптомным НЛ представляют собой особую подгруппу больных с ПГПТ, которые имеют большую тяжесть заболевания, в этой связи рекомендуют проведение УЗ скрининга у всех пациентов с НЛ, а так же проведение дополнительных исследований, чтобы охарактеризовать этот феномен [27].

К настоящему времени согласно последним рекомендациям международной рабочей группы по ПГПТ всем больным с ПГПТ необходимо проведение УЗИ или МСКТ почек для диагностики НЛ или нефрокальциноза [54].

В целом, по результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, на фоне ПГПТ происходит увеличение относительного риска образования камней в 3,7 раз и в 6,5 раз увеличение вероятности снижения фильтрационной функции почек [11]. Тем не менее, распространенность ПГПТ среди пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) невелика и составляет от 2 до 8% [8]. К сожалению, эти случаи выявляются уже на стадии более тяжелых проявлений заболевания.

В общей популяции кальций входит в состав большинства камней и примерно 70-80% камней почек содержат его неорганические соединения – оксалаты, фосфаты, карбонаты [4,6]. Всего несколько работ было посвящено оценке особенностей состава конкрементов при ПГПТ, которые могли бы служить дополнительным маркером заболевания. В соответствии с нарушением фосфорно-кальциевого равновесия при ПГПТ камни у пациентов состоят из карбоната или фосфата кальция [26,70]. По данным исследования Parks J.H. и соавт. камни у больных ПГПТ несколько чаще содержат фосфат, чем у больных МКБ без ПГПТ, но эта разница статически не достоверна [70]. Особый интерес

представляет сравнительное исследование Bouzidi Н. и соавт[26]. Исследователи изучили состав конкрементов у больных ПГПТ, пациентов с МКБ и больных идиопатической гиперкальциурией, которая является одним из основных факторов риска развития камней. По результатам работы, показано, оксалатные камни встречаются при ПГПТ достоверно реже в сравнении с больными МКБ и идиопатической гиперкальциурий (Таблица 2).

Таблица 2. Состав камней при ПГПТ, идиопатической гиперкальциурии (ИГ) и МКБ (по данным Bouzidi Н. и соавторов, 2010).

Состав камня	ПГПТ (n=267)	МКБ (n=23211)	ИГ (n=1356)
Оксалат кальция	51,9% ^{1,2}	82,2%	79,7%
Вевеллит	16,3% ^{1,2}	54,7%	30,2%
Ведделлит	35,6% ^{2,3}	24,8%	49,5%
Фосфат кальция	41,8% ^{1,2}	17,8%	20,3%
Брушит	14% ^{1,2}	2,2%	4,9%
Карбапатит	32,2% ^{1,2}	15%	14,9%
Другие	1,9%	0,6%	0,4%

³p < 0,001, ¹p < 0,0001 между больными ПГПТ и МКБ одного пола; ²p < 0,0001 между ПГПТ и ИГ одного пола

Значительно более часто встречаются фосфаты кальция, что объяснимо с учетом имеющихся на фоне ПГПТ нарушений фосфорно-кальциевого обмена, характеризующихся повышением экскреции фосфора и формированием гипофосфатемии, являющейся одним их характерных признаков заболевания. Фосфатные камни составляют почти половину случаев конкрементов при ПГПТ (41%) в сравнении с 20% при ИГ и 17% при МКБ. Такая разновидность фосфатных камней как брушит при гиперпаратиреозе встречается в 7 раз чаще, чем у больных с МКБ (14,0% vs 2,2%; p < 0,0001) и в 3 раза чаще, чем при ИГ (4,9%, p < 0,0001). Другая разновидность фосфатных камней, карбапатит, так же

статистически значимо чаще выявляется при ПГПТ по сравнению с ИГ и без него (23,1% vs 8,3% и 9,9%, $p < 0,0001$)[26].

1.7 Возможные факторы риска формирования камней почек при ПГПТ

Патогенез развития камней при первичном гиперпаратиреозе не до конца ясен. При этом определение предикторов этого риска является очень актуальной задачей в настоящее время, так как все более активно применяется тактика консервативного ведения пациентов с мягкой формой заболевания. Различными группами исследователей было сосредоточено внимание на клинических признаках, а так же результатах биохимического, гормонального обследования для сравнения этих данных у больных ПГПТ с и без камней.

ПГПТ является известной причиной гиперкальциурии. Гиперкальциурия, в свою очередь, рассматривается как один из основных факторов риска развития кальциевого нефролитиаза [4,6]. Следовало бы предположить, что у большинства, если не у всех, больных ПГПТ должны развиваться камни почек. Однако, как показывают различные исследования нефролитиаз имеется у меньшей части больных ПГПТ [68,73].

Несмотря на то, что целому ряду исследователей удалось обнаружить значимо большую экскрецию кальция с мочой у больных при наличии нефролитиаза [82], другими авторами было продемонстрировано, что по уровню кальциурии нет достоверных отличий между больными с НЛ и без него (36,85). К примеру Söreide J.A. и соавт. обследовал 1038 пациентов с ПГПТ, из которых у 312 (30%) имелись камни почек, показал, что пациенты с почечными камнями имеют достоверно более высокую кальциурию в суточной моче ($p < 0,0001$) и кроме того риск возникновения почечных камней в значительной степени связан с экскрецией кальция с мочой ($p < 0,05$) [82]. Согласно, в исследовании Frøkjær V.G. и соавт. не было получено различий по уровню суточной экскреции кальция с мочой среди 91 пациента с ПГПТ, включенным в исследование как с НЛ и так и без [36]. Starup-Linde J. и соавт. обследовали 177 пациентов с ПГПТ, из которых у 45 имелся НЛ. Значимых различий по уровню

суточной кальциурии ($8,49 \pm 3,1$ vs $7,44 \pm 3,7$ $p=0,14$) среди пациентов не наблюдалось, при этом соотношение суточной кальциурии к экскреции креатинина было значимо выше у больных с НЛ ($0,91 \pm 0,28$ vs $0,74 \pm 0,4$, $p=0,02$)[85]. При проведении логистического регрессионного анализа ни один из оцененных лабораторных показателей (уровень ПТГ, 25ОН(D), кальцитриол, кальциемия, кальциурия) не проявили себя как предикторы развития НЛ[85].

В силу значимости в повышении риска камнеобразования экскреция кальция более 400 мг/сут была внесена в перечень абсолютных показаний к ПТЭ по ведению мягких форм ПГПТ. Однако, в виду отсутствия однозначных подтверждений роли гиперкальциурии в редакции Рекомендаций в 2008 г. не содержится гиперкальциурия в перечне абсолютных показаний к ПТЭ (Таблица 1).[19,77]. К тому же, развитие камней имеет многофакторную природу и не ограничивается только экскрецией кальция с мочой. На экскрецию кальция оказывают влияние множество факторов – пол, возраст, раса, диетическое потребление кальция, уровень витамина Д, адекватность фильтрационной и концентрационной функции почек [4,6]. Как было получено, у больных с МКБ, гиперкальциурия не единственный фактор, влияющий на риск НЛ и необходимо оценивать роль других ионов с мочой, таких как цитрат, оксалат, сульфат, магний и др. Последняя, четвертая редакция Рекомендаций от 2014 г. впервые указывает на необходимость оценки биохимического профиля суточной мочи на факторы риска нефролитиаза, что отражает более комплексный подход для оценки риска НЛ у пациентов [19]. В настоящее время гиперкальциурия более 400 мг/сут (10 ммоль/л) в сочетании с повышением риска камнеобразования по данным суточного биохимического анализа мочи на факторы риска НЛ (Таблица.1). [19]

Патогенетические механизмы мочекаменной болезни разнообразны и имеется множество факторов риска ее развития [4,6]. Большое внимание сосредоточено на метаболических изменениях мочи, которые могут характеризовать активность камнеобразования и имеют большую значимость в метафилактике нефролитиаза. Изменение ионного состава мочи с повышением

содержания таких камнеобразующих веществ как мочева, щавелева кислота, цистин и т.п. приводит к формированию конкрементов различного состава[4]. Помимо этого необходимо оценивать содержание веществ, замедляющих процесс кристаллизации, среди которых магний, цинк, цитрат, неорганический пирофосфат и др., концентрация которых у больных с МКБ, как правило, снижена [6]. Цитрат- один из основных ингибиторов кристаллизации мочи, повышающий растворимость уратов, оксалатов, фосфатов и некоторых других камней. Лимонная кислота связывает кальций, снижает уровень мононатриевой соли мочевои кислоты, которая нейтрализует ингибиторы кристаллизации[1]. Сульфаты так же препятствуют формированию камней, связывая кальций. Магний является активатором многих процессов, оказывает влияние на выведение щавелевои кислоты и увеличивает растворимость фосфата кальция. Натрий так же играет роль в камнеформировании, регулируя кристаллизацию солей. Дефицит натрия и калия (с их уровнем связана концентрация хлора и нитратов) уменьшают экскрецию цитрата с мочой[1,9]. Повышение концентрации мочевои кислоты и фосфатов приводит к развитию мочевои конкрементов в виде уратов и фосфатов. Повышение уровня мочевои кислоты сопровождается снижением растворимости оксалатов. Кальций оказывает влияние на реабсорбцию других электролитов, увеличивая выведение натрия, хлора, фосфора, водорода, воды и снижает секрецию калия[9].

Несмотря на большую значимость, исследований по комплексной оценке изменений мочевои параметров, помимо кальциурии, среди пациентов с ПГПТ и оценка их роли в развитии НЛ очень немногочисленны [17,29,65,84]. К примеру, Sorensen M.D. и соавт. обследовали 90 пациентов с ПГПТ (40 с камнями и 50 без камней) и не обнаружили достоверных различий между группами ни по одному из параметров, среди которых были: объем суточной мочи, концентрация цитратов, оксалатов, мочевои кислоты, рН мочи, гиперсатурация мочи оксалатом кальция, фосфатом кальция, мочевои кислоты [84]. При этом у больных с НЛ имелись более высокие абсолютные значения

кальциурии, оксалатурии, уратурии, гиперсатурации оксалатом кальция и мочевой кислотой и более низкий уровень цитрата ($p > 0,05$ для всех параметров). Наиболее часто у больных ПГПТ отмечалась гиперкальциурия (68% НЛ и 62% без НЛ, $p = 0,68$) и гипернатрийурия (56% НЛ и 51 без НЛ, $p = 0,66$). Подтверждаются эти данные и другим автором, Berger A. Di соавт. включил в свое исследование 54 пациента с ПГПТ (11 с НЛ, 43 без НЛ). Несмотря на более высокие уровни экскреции кальция, натрия с мочой, гиперсатурации оксалата и фосфата кальция, более низкие значения цитрата и высокое значение мочевой кислоты у больных с НЛ статистически значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$ для всех параметров)[17]. Возможно, при увеличении выборки в подобном исследовании выявленные различия могут достичь уровня значимости.

Ряд исследований отмечают тенденцию к дисбалансу между содержанием промоуторов и ингибиторов кристаллизации в моче у пациентов с ПГПТ с НЛ и без. По результатам Corbetta S. и соавт. у трети больных ПГПТ обнаружены комплексные нарушения, характеризующиеся снижением уровня цитратов, магния в суточной моче и гипероксалатурией [29]. Odvina C.V. и соавт. обследовав 131 пациента с ПГПТ (78 с НЛ и 53 без НЛ) не нашли значимых отличий по таким параметрам как диурезу, уровню цитрата, оксалата, сульфата, натрия, мочевой кислоты между больными, при этом показали достоверно большую гиперкальциурию, гиперсатурацию мочи оксалатом и фосфатом кальция у больных с нефролитизом и ПГПТ в сравнении с лицами без камней (341 ± 147 vs 274 ± 137 $p < 0,01$ и $9,37 \pm 4,14$ vs $6,92 \pm 4,53$, $p < 0,01$ соответственно)[65].

Большой интерес представляют сравнительные исследования пациентов мочекаменной болезнью и больных нефролитиазом на фоне ПГПТ. Известно, что гиперкальциурия и повышение ПТГ являются основными маркерами ПГПТ, однако неопределенно, имеется ли отличия в изменении мочевых параметров. Два исследования посвящены сравнению ионных нарушений у больных ПГПТ и нефролитиазом с пациентами без ПГПТ, но страдающими

МКБ. Sorensen M.D. и соавт. обследовали 1190 больных с МКБ, из которых у 34 (3%) диагностирован ПГПТ, провели сравнение между больными по диурезу, уровню в суточной моче кальция, фосфора, мочевой кислоты, натрия, хлоридов, магния, цитрата, оксалата [83]. Метаболические нарушения были распространены в обеих группах, но типы и распространенность этих нарушений существенно отличалась между группами. Наиболее распространенными нарушениями у больных с МКБ являлась гипернатриурия (57%), гипоцитратурия (47%) и гипероксалатурия (44%). У пациентов с ПГПТ и камнями почек чаще всего отмечалась гиперкальциурия (71%) и высокое соотношение кальций /креатинин (79%). Кроме того, больные НЛ и ПГПТ в сравнении с больными с НЛ и без гиперпаратиреоза ПГПТ имели более высокую гиперкальциурия (331 ± 161 vs 210 ± 157 , $p=0,001$), соотношение кальций/креатинин (235 ± 121 vs 139 ± 84 , $p < 0,001$), гиперсатурация оксалатом ($8,7 \pm 4,7$ vs $6,6 \pm 3,8$, $p=0,02$) и фосфатом кальция ($1,6 \pm 1,4$ vs $1,1 \pm 0,9$, $p=0,03$). По результатам многофакторной логистической регрессии гиперкальциурия, высокое кальций\креатининовое соотношение, гиперсатурация мочи кальцием и фосфатом у пациентов с камнями почек ассоциированы с увеличением риска (в 4,38; 7,07; 4,27 и 3,64 раза, соответственно) наличия ПГПТ. Авторы делают вывод, что высокая экскреция кальция с мочой у больных с камнями может являться одним из предикторов наличия ПГПТ, тогда как низкий диурез, гипероксалатурия, гипоцитратурия, гипернатриурия, гиперосфатурия, гиперуриатурия не ассоциированы с наличием ПГПТ [83]. Эти результаты так же подтверждаются и в работе Parks K.L. и соавт., которые сравнили между собой 105 пациентов с ПГПТ и НЛ (1 группа), 2416 пациентов с МКБ (2 группа) и 260 здоровых людей (3 группа) [63]. У обследованных из 1 и 2 групп имели достоверно более высокая экскреция кальция с мочой, фосфатов, хлоридов, оксалатов и гиперсатурация мочи оксалатом кальция ($p < 0,05$) по сравнению с 3 группой. Больные с ПГПТ имели значимо более высокие концентрации кальция в суточной моче (320 ± 9 vs 224 ± 2), фосфатов (1004 ± 20 vs 939 ± 4), оксалата (44 ± 1 vs $39 \pm 0,3$), гиперсатурацию мочи оксалатом кальция ($10,6 \pm 0,5$ vs $8,9$

$\pm 0,1$) и фосфата ($2,1 \pm 0,1$ vs $1,44 \pm 0,02$), а так же объем мочи ($1,94 \pm 0,07$ vs $1,62 \pm 0,02$) [69].

Остается пока не ясным, какие патогенетические звенья играют большую роль в формировании синдрома гиперкальциурии при ПГПТ: усиление мобилизации кальция из костей на фоне повышения активности резорбтивных процессов (резорбтивная гиперкальциурия) или всасывания кальция в кишечнике на фоне повышения синтеза активных метаболитов витамина Д в почках (абсорбтивная гиперкальциурия). В подтверждение второй гипотезы ряд авторов указывают на высокий уровень у больных с нефролитиазом кальцитриола [65], а так же усилении кальциурии в ответ на пероральную нагрузку кальцием у больных с НЛ по сравнению с больными без НЛ, тогда как другие исследователи не получили различий в уровне кальцитриола (28). Odvina C.V. и соавт. обнаружили у больных с НЛ более высокие значения кальцитриола ($p > 0,05$), а также достоверно больше увеличение гиперкальциурии после пероральной нагрузки кальцием (1 г/сут) по сравнению с больными без НЛ, что указывает на высокую кишечную абсорбцию кальция у больных с НЛ [65].

Так же как фактор риска развития НЛ рассматривались возрастные и гендерные различия пациентов. Действительно, роль гендерных различий в повышении риска в повышении риска развития конкрементов известна. МКБ чаще развивается у лиц мужского пола [4,6]. Рядом исследователей было продемонстрировано более частое развитие НЛ при ПГПТ у лиц мужского пола и более молодого возраста. Cooperberg H. и соавт. на примере группы из 339 пациентов с ПГПТ (73% Ж) из 73 (22%) пациентов был выявлен НЛ. НЛ с достоверно большей частотой встречался среди мужчин (40% против 15%, $p < 0,001$) [28]. Odvina C.V. и соавт. также подтверждают эти данные [65]. В работу было включен 131 пациент с ПГПТ (78 с НЛ, 53 без НЛ), в обеих группах преобладали женщины, однако у мужчин НЛ встречался чаще, чем среди женщин (38% vs 19%). Больные НЛ были значимо моложе больных без НЛ ($49,8 \pm 13,5$ vs $53,8 \pm 13,4$ лет, $p < 0,05$). В исследовании Snider M.S. и соавт. все

пациенты с ПГПТ (n=1101) были разделены на 2 группы: больные моложе 40 лет (n=110) и больные старше 40 лет (n=991). Среди молодых пациентов мужчины встречались чаще, чем в старшей возрастной группы (41% vs 25% p=0,0004), нефролитиаз был более распространен среди молодых пациентов, чем в старшей возрастной группе (45% vs 29%, p=0,0006) [65]. Согласно данным WuB. и соавт., в их исследовании 3388 пациентов ПГПТ, более 60% среди них были старше 60 лет, НЛ, достоверно чаще встречался у лиц младше 60 лет, а лица старшего возраста чаще страдали остеопорозом и переломами скелета (p<0,001) [98]. Mazeh H. и соавт. проанализировали базу данных, включающую 1309 больных ПГПТ. У мужчин по сравнению с женщинами чаще наблюдался асимптомный ПГПТ (25 % vs 18 %, p = 0.005), а наиболее распространенным симптомом для мужчин был НЛ (23% против 13%, p<0,0001)[57]. При этом, другие исследователи получили противоположные результаты, не выявив влияния поло-возрастных особенностей на риск нефролитиаза.

В качестве основных факторов риска развития НЛ рассматриваются уровень ПТГ и кальциемии. По результатам исследования проведенного в ФГБУ ЭНЦ пациенты с НЛ характеризуются более высоким уровнем ПТГ, который приводит к более выраженному нарушению фосфорно-кальциевого обмена и более высокой кальциемии [11]. Corbetta S. и соавт. так же в своем исследовании (n= 55, 22 с НЛ) получил, что больные с НЛ имеют более высокие уровни кальциемии и ПТГ [29]. В ряде клинических исследований не получено различий по этим показателям. Согласно Odvina C.V. и соавт. у больных с ПГПТ (n=131, 78 с НЛ) уровень кальция и ПТГ не различался в зависимости от наличия камней, $10,8 \pm 0,7$ мг/дл vs $10,8 \pm 0,7$ мг/дл и 183 ± 236 vs 167 ± 87 (у больных с НЛ и без НЛ соответственно [65]. Напротив, D'Angelo A. и соавт и Mollerup C.L. и соавт. показали, что больные ПГПТ с НЛ имеют более низкий уровень кальция в сыворотке крови по сравнению с теми, кто не страдает НЛ [33,60].

В последнее время стали обращать большое внимание на различные метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ: на большую частоту развития у этих больных избыточной массы тела или ожирения, дислипидемии, СД2 типа или НТГ, метаболического синдрома, артериальной гипертензии. Между тем, известен вклад нарушения пуринового обмена, метаболического синдрома, ожирения в повышение риска камнеобразования в общей популяции. Метаанализ Volland M.J. и соавт. [22], включивший 17 исследований (13 исследований, в которых представлен вес тела, 4 исследования - ИМТ), что в общей сложности составило 617 пациентов с ПГПТ и 1248 человек в качестве контроля, показал, что у больных с ПГПТ масса тела была в среднем на 3,4 кг тяжелее (95% ДИ, 1,97-4,1, $p < 0,00001$). ИМТ в представленных работах также оказался более высоким у лиц с ПГПТ, однако различия не достигли уровня значимости. При статистическом анализе было получено, что вес или ИМТ у больных с ПГПТ на 0,3 SD (95% ДИ 0,19-0,40; $P < 0,00001$) выше, чем в группе контроля, что эквивалентно 3,1 кг и на 1,1 кг/м² с точки зрения веса и ИМТ соответственно. Luboshitzky R. и соавт. [53] оценили 139 пациентов с ПГПТ (72 с манифестной формой, 67 с мягкой формой) на предмет наличия сердечно-сосудистых рисков в сравнении с группой контроля ($n=111$). Авторами было получено, что у пациентов с манифестной формой достоверно чаще наблюдался метаболический синдром (37,5%), инсулинорезистентность (38,9%), чем у больных с мягкой формой (34,3% и 23,9% соответственно) и группой контроля (14,4% и 14,4% соответственно). Уровень кальция являлся важным предиктором наличия метаболического синдрома (OR 1.875, 95% CI 1.259-2.793, $p=0.002$) и инсулинорезистентности (OR 2.043, 95% CI 1.365-3.057, $p=0.002$). По другим данным, Tassone F. и соавт. [87], не получили различий в распространенности метаболического синдрома у пациентов с ПГПТ и контролем. В ретроспективном исследовании 154 пациентов со средним возрастом $58,7 \pm 13,3$ лет, ИМТ $25,6 \pm 4,8$ кг/м², средним уровнем кальция $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л и ПТГ $234,8 \pm 224,3$ пг/л, распространенность метаболического синдрома (22,1%) не отличается от общей итальянской популяции [17]. Кроме

того, распространенность НЛ одинакова у лиц с метаболическим синдромом и без него, хотя асимптомные пациенты показали большую частоту метаболического синдрома (30,2% vs 16,5% , $p < 0,045$) и были более старшего возраста, чем пациенты с наличием клинических проявлений. По результатам логистического регрессионного анализа авторы сделали вывод, что возраст влияет на частоту метаболического синдрома у пациентов с асимптомным ПГПТ.

Таким образом, для прогнозирования риска развития НЛ у пациентов с ПГПТ необходимо принимать во внимание широкий спектр изменений, среди которых колебания рН мочи, уровень диуреза, наличие ожирения, метаболического синдрома, нарушение пуринового обмена, хронической инфекции мочевых путей, характер питания, анатомические изменения. По имеющимся в настоящее время данным, нет единого мнения в алгоритме обследования данных пациентов и клинико-лабораторные показатели, которые могли бы с высокой вероятностью предсказать возникновение НЛ.

1.8 Изучение генетических маркеров нефролитиаза

Среди возможных факторов, повышающих риск камнеобразования при ПГПТ, особую роль отводят ряду генов, связанных с развитием МКБ [2,94]. Так, определенную роль в развитии МКБ играет патология кальций чувствительного рецептора (CASR), который представлен в основном в ОЦЖ и почечных канальцах [10]. После его открытия в 1993г, ведущая роль CASR в поддержании кальциевого гомеостаза не вызывает сомнений [10,94]. Одной из основных функций CASR является модуляция синтеза и секреции ПТГ, контроль жизненного цикла клеток околотитовидных желез. В почках CASR регулирует экскрецию кальция, а так же воды в различных отделах нефрона. Он уменьшает пассивную и активную реабсорбцию кальция в дистальных отделах канальцев, усиливает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, стимулирует выделение протонов и воды в собирательных трубочках [10]. В 2002г. Vezzoli G. и соавт. опубликовали результаты исследования витальянской популяции,

целью которого было выявление влияния гаплотипов CASR на риск развития НЛ. Полученные результаты свидетельствовали о том, что гаплотип rs1042636 в 13 раз повышает риск развития МКБ среди лиц в общей популяции [91]. Эта же группа авторов показала и взаимосвязь CASR с гиперкальциурией [93]. Были генотипированы полиморфизмы A986S, R990G, и Q1011E у 119 нормокальциурических и у 124 гиперкальциурических женщин, полиморфизм R990G ассоциирован с более высокой гиперкальциурией. В дальнейшем взаимосвязь гаплотипов CASR с увеличением риска камнеобразования была зафиксирована у больных с ПГПТ. Scillitani A. и соавт., обследовав 237 пациентов с ПГПТ, продемонстрировали увеличение риска развития конкрементов в 3,8 раз у больных с ПГПТ при наличии гаплотипа AGQ (95% ДИ 1,3-11,3) [76].

В ФГБУ ЭНЦ на российской популяции было проведено изучение CASR у больных с ПГПТ. Была выявлена высокая распространенность различных полиморфизмов CASR среди больных ПГПТ. К примеру, при изучении трех наиболее часто встречающихся полиморфизмов рецептора (A986S, R990G, Q1011E) распространенность полиморфизмов в группе больных с НЛ и ПГПТ (n=41) составила 44%, в группе без НЛ (n=36) в 53% без достоверных различий между группами ($p > 0,05$) [14]. При оценке влияния CASR на развитие нефролитиаза не получено различий в распространенности полиморфизмов между больными с НЛ (n=66) и без (n=69) у больных с ПГПТ (для A986S $p = 0,19$; R990G $p = 0,67$; Q1011E $p = 0,99$). Как итог, сделан вывод о том, что наличие НЛ при ПГПТ не связано с присутствием альтернативных аллелей гена CASR у больных ПГПТ в российской популяции [71].

Имеются данные о возможной взаимосвязи повышения риска развития конкрементов почек с полиморфизмами рецептора витамина Д (VDR) [2,76,94]. Рецептор витамина Д (VDR) имеется в большинстве клеток организма, и так же, как и CASR, играет роль в регуляции кальциевого гомостаза, а так же в почечной регуляции уровня цитрата [35,46,49]. Несколько исследований были посвящены интерпретации возможной взаимосвязи полиморфизмов VDR и

рisku МКБ. По результатам исследований, проведенных на экспериментальных моделях животных, увеличенная экспрессия VDR в тканях является генетически детерминированным фактором и сопровождается увеличением $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -зависимого мембранного транспорта кальция, и может быть причиной идиопатической гиперкальциурии [46]. У пациентов с гиперкальциурией была выявлена повышенная концентрация VDR на моноцитах периферической крови [35]. Mossetti G. и соавт. продемонстрировали взаимосвязь полиморфизмов VDR, BsmI и TaqI, с идиопатической гипоцитратурией [64]. Метаанализ 17 исследований, посвященный изучению взаимосвязи полиморфизмов FokI, TaqI, BsmI, ApaI и HLI, показал, что первые два полиморфизма, f аллель и ff+Ff генотип полиморфизма FokI, и t аллель и tt+Tt генотип полиморфизма TaqI, связаны с увеличением риска наличия HLI, тогда как в отношении двух других полиморфизмов, BsmI, ApaI, такой взаимосвязи не получено [49]. В российской популяции Аполихиным И.О. и соавт. среди 101 пациента с МКБ без отягощенного семейного анамнеза по камням почек и 393 практически здоровых лиц, так же была выявлена взаимосвязь гена VDR (rs1540339) [2]. Тем не менее, у больных ПГПТ подобных исследований на данный момент не проводилось.

В качестве других возможных генов-кандидатов, предрасполагающих к возникновению конкрементов, рассматриваются так же остеопонтин (OPN), клаудин 14 (CLDN14) и др [7,94]. В частности, в крупном исследовании GWAS с включением 3773 пациентов МКБ с гиперкальциурией и 42570 группы контроля, и показана связь 4 полиморфизмов клаудина-14 с нефролитиазом. Два полиморфизма были синонимичными, rs219779 (C) и rs 219780 (C), и показали наиболее сильную взаимосвязь с нефролитиазом (OR= 1,23 ДИ 1,16-1,31, $p=1,7 \times 10^{-17}$ и OR= 1,25 ДИ 1,17-1,33, $p=4 \times 10^{-12}$). Около 62% в общей популяции являются гомозиготами по rs 219780, и риск развития камней почек у них увеличивается в 1.64 раза [50].

В ряде исследований была выявлена ассоциация гена остеопонтина (OPN) с повышенным риском кальциевого HLI [38,50,99]. OPN представляет собой

компонент матрикса камня и является сильным ингибитором кристаллизации оксалата кальция *in vivo*. В экспериментальных моделях у крыс была выявлена его локализация в проксимальных, дистальных канальцах почек и толстой восходящей части петли Генле. В нескольких исследованиях на крысах была создана экспериментальная модель оксалатного нефролитиаза путем введения этиленгликоля и обнаружено увеличение экспрессии остеопонтинина в почечной ткани и его выведения с мочой, что подтверждает гипотезу об увеличении синтеза OPN почечным эпителием при формировании кальций-оксалатного НЛ и может играть патогенетическое значение[99].

Ряд исследователей изучил роль OPN как маркера-кандидата, который может использоваться при оценке риска МКБ. Liu С.С. и соавт. изучали ассоциацию трех функциональных полиморфизмов OPN (-66T/G, -156delG/G и -443T/G) с риском МКБ среди 249 больных МКБ в сравнении с группой относительно здоровых, 247 человек. При 156delG/G полиморфизме, наличие delG аллеля было связано с более высоким риском развития МКБ, чем при наличии G аллеля (OR=1.39; 95% ДИ=1.02-1.90; P=0.037). Кроме того, у больных с МКБ при наличии delG/G или delG/delG генотипов так же отмечалось значимо более высокое отношение в моче кальция к остеопонтину, чем при наличии G/G генотипов (11,8+/-15,9 vs 7,08+/-5,26, P=0,021). Авторы делают вывод, что полиморфизм 156delG/G гена OPN взаимосвязан с риском развития кальциевого нефролитиаза[51].

Последние исследования показали, что экспрессия клаудина-14 увеличивается в ответ на высокое потребление кальция с пищей и высокий уровень кальция в крови, индуцированный длительной терапией витамином Д[44,89]. Активация CASR *in vivo* за счет приема цинакальцета приводит к увеличению экспрессии мРНК CLDN14 в почках мышей. Сверхэкспрессия клаудина приводит к уменьшению селективной катионной проницаемости в канальцах почек и увеличению транэпителиального сопротивления, что способствует снижению реабсорбции кальция в канальцах[44,89]. Имеется предположение, что нарушение оси CASR-CLDN способствует гиперкальциурии и развитию

камней в почках[44,45]. Несомненно, значение этих двух генов, которые по имеющимся данным играют патогенетическую роль в развитии кальциевого НЛ, при ППТ требует дальнейшего исследования.

1.9 Влияние паратиреоидэктомии на риск нефролитиаза

Отмечено, что после ПТЭ риск развития НЛ снижается, однако несмотря на достижение ремиссии ППТ и нормокальциемии, этот риск остается выше, чем в целом в популяции. В ряде клинических исследований был подтвержден этот факт[91,92]. В исследовании Mollerup C.L. и соавт.[61] 674 пациента после ПТЭ и достигшие нормокальциемии были оценены относительно 2021 контроля. В группе пациентов с ППТ преобладали женщины (74%), мужчины чаще имели камни почек, чем женщины (34% vs 22%), пациенты с НЛ (n=167) были моложе ($53 \pm 15,5$ vs $59,8 \pm 14,5$ $p < 0,01$), средний период послеоперационного наблюдения для всей группы составил $5,4 \pm 4,4$ лет. В послеоперационном периоде отмечалось достоверное снижение эпизодов госпитализаций по поводу обострения НЛ (OR 40,6 95% ДИ (31;53,3) vs 16,9 (95% ДИ (12,1;23,6), $p < 0,01$). Тем не менее, после успешной ПТЭ пациенты с ППТ имели повышенный риск развития нового эпизода НЛ по сравнению с контрольной группой, этот риск снизился и достиг популяционного уровня только спустя 10 лет после ПТЭ. Для больных, которые страдали НЛ до операции, риск развития рецидива НЛ по сравнению с контрольной группой оказался выше в 27 раз. Факторами риска развития НЛ после ПТЭ по результатам логистического регрессионного анализа стали более молодой возраст (младше 60 лет) и наличие НЛ до ПТЭ ($\beta = 0,44$ 95% ДИ (0,2;0,96) vs $5,89$ 95% ДИ (3,04;11,4))[91]. В другой своей работе Mollerup C.L. и Lindewald наблюдали 107 пациентов, прооперированных по поводу ПТЭ[60]. В ходе исследования было оценено количество новых камней которые сформируются у пациентов за период наблюдения (через 1, 3 и 5 лет) путем вычитания из камней существовавших на дооперационном этапе из тех которые были выявлены на урограммах. Было получено, что в последующие 5 лет у 30% пациентов образуются от 1 до 4 новых камней. Эта

частота рецидивирования сопоставима при идиопатическом камнеобразовании. Был сделан вывод, что значительная часть пациентов с НЛ на фоне ПГПТ, будет иметь рецидив НЛ несмотря на достижение нормокальциемии после ПТЭ. В работе Rowlands С. и соавт. проведено сравнение пациентов ПГПТ с НЛ (1 группа) и без НЛ (2 группа) с идиопатическими камнеобразованиями (3 группа). В работу вошло 640 пациентов с ПГПТ, которым проведена ПТЭ, из них у 66 (10,3%) имелся НЛ[93]. За средний период наблюдения 4,33 лет (0,25-9,0 лет) для 1 и 2 групп и 5 лет (0,81-8,0 лет) для 3 группы, у 1 пациента (1,5%) в 1 группе и 16 (25%) в 3 группе имелся рецидив НЛ ($p < 0,01$), во 2 группе эпизодов НЛ зафиксировано не было. Таким образом, авторами было сделано заключение, что после ПТЭ снижается частота рецидивов НЛ, но не позволяет полностью предотвратить рецидивы у всех пациентов[74].

Действительно, МКБ является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний во всем мире. Около 12% мужчин и 5% женщин хотя бы раз в течение жизни переносят почечную колику. Проведенное оперативное лечение по поводу МКБ приносит дополнительные факторы риска рецидива[4,6]. Возможно, ПТЭ действительно снижает риск развития НЛ у некоторых больных, однако не позволяет вылечить МКБ у всех пациентов. Одной из особенностей заболевания является склонность к рецидивированию, которая может достигать 80% [4]. Механизмы формирования камней и рецидивирования НЛ после ПТЭ остаются плохо понятными до настоящего времени. Между тем, для пациентов с ПГПТ и НЛ эти выводы могут иметь важное значение для определения прогноза повторных эпизодов НЛ. Метаболические изменения мочи не позволяют надежно дифференцировать больных с НЛ и без НЛ на дооперационном этапе. После ПТЭ экскреция кальция с мочой снижается, хотя в некоторых была выявлена гиперкальциурия у пациентов с НЛ после ПТЭ. В выборке из 42 пациентов с ПГПТ и НЛ, которым проведена ПТЭ, Frøkjær V.G. и соавт. при оценке через 1-3 года после операции показали, что пациенты с НЛ имели достоверно более высокую экскрецию кальция с мочой, чем пациенты без НЛ [36]. В

исследовании BergerAD и соавт. из 54 пациентов с ПГПТ 27 пациентов были оценены в среднем через 2,5 мес после ПТЭ [4]. Было получено статистически значимое снижение кальция с 319 до 156 мг/сут ($p < 0,001$), гиперсатурации оксалатом кальция с 8,6 до 5,7 ($p = 0,016$) и гиперсатурации фосфатом кальция с 1,63 до 0,87 ($p = 0,002$). Не было получено статистически значимых различий по уровню оксалатов, цитратов, мочевой кислоты, диуреза. PakN.L. и соавт. так же отметили после ПТЭ у больных ПГПТ с НЛ сохраняется гиперкальциурия, тем самым автор делает вывод, что ПТЭ не позволяет полностью устранить все метаболические нарушения мочи у больных с НЛ [53]. По данным SorensenM.D. и соавт. [84] после проведенной ПТЭ отмечалось достоверное снижение уровня кальциурии, соотношения кальций/креатинин, гиперсатурации оксалатом и фосфатом кальция в целом по группе ($n=50$). ПТЭ не повлияла ни на один из других мочевых параметров (диурез, натрийурия, уровень цитрата, оксалатов, фосфатов, мочевой кислоты). Достоверных различий между по исследуемым параметрам после ПТЭ между больным с НЛ и без НЛ не получено. Гиперкальциурия отмечалась у 43% больных с НЛ в анамнезе и у 47% без НЛ ($p=0,81$). Из 40 пациентов с НЛ со средним периодом наблюдения после ПТЭ 24 мес (от 12 до 55 мес) 9 пациентов (23%) развился рецидив НЛ. При этом ни у одного из пациентов, которые не имели камней почек, за период наблюдения не зафиксировано НЛ. Единственными независимыми прогностическими факторами риска рецидива НЛ после ПТЭ являлись мужской пол (aOR 20, 95% CI 1.3–303, $P = 0.032$) и повышение ИМТ (aOR 1.23, 95% CI 1.01–1.51, $P = 0.038$). Ни один из других мочевых параметров, которые являются факторами риска МКБ, не смогли предсказать увеличение риска камнеобразования.

Elkoushy M.A. и соавт. было обследовано 255 пациентов с ПГПТ (68,2% женщины), среди них НЛ выявлен у 18,8% и нефрокальциноз у 3% [94]. Пациенты с НЛ характеризовались более молодым возрастом (56.4 vs 61.3 лет, $P = 0.02$), преобладанием мужчин (71.9% vs 54.9% $P = 0.03$), и статистически значимо меньшим уровнем витамина Д в крови (19.7 vs 23.5

пг/мл, $P = 0.03$). После ПТЭ у 3,5 %, включенных в исследование, возникли камни почек, которых не было ранее и в 11,8% у пациентов, которые имели НЛ на дооперационном этапе. Было отмечено, что у этих пациентов отмечался более высокий уровень общего кальция и низкий уровень витамина Д на дооперационном этапе, а так же после ПТЭ более высокий уровень кальция в сыворотке. Несмотря на то, что гиперкальциурия присутствовала у 62% до ПТЭ, в послеоперационном периоде гиперкальциурия отсутствовала у всех пациентов. По данным многофакторного регрессионного анализа факторами риска формирования НЛ после ПТЭ стали мужской пол (OR 6,8 95%ДИ 5,3;7,2), $p=0.01$) и уровень общего кальция в крови после ПТЭ (OR 1,45 (1,33;2,12) $p=0,02$)[34]. ПТЭ как считалось не позволяет полностью излечить пациентов ПГПТ от НЛ и у значительной части больных сохраняется высокий риск развития камней в течение нескольких лет после ПТЭ.

Таким образом, вопрос определения предикторов поражения почек при ПГПТ является крайне актуальным. Учитывая широкую распространенность заболевания и превалирование мягкой его формы, прогнозирование возможности развития висцеральных нарушений определяет возможность консервативного ведения данной группы пациентов. Это нашло отражение в многочисленных попытках определить группы риска и разработать критерии отбора пациентов для применения данной тактики. Однако, в настоящее время четкого алгоритма не выработано. Выявление предикторов повышенного риска поражения почек позволит разработать адекватные алгоритмы обследования и лечения, повысит эффективность применяемой тактики и улучшит прогноз жизни пациента.

ГЛАВА II. Материалы и методы

Работа выполнена в Институте клинической эндокринологии (директор академик РАН Г.А. Мельниченко) ФГБУ Эндокринологического научного центра Минздрава России (директор академик РАН И.И. Дедов) на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением профессор Л.Я. Рожинская).

Проведено одномоментное нерандомизированное сравнительное исследование. В работу включено 325 пациента: 203 человека с установленным ПГПТ, из которых у 135 выявлен НЛ и 68 без НЛ, 122 человека без ПГПТ в качестве группы сравнения: 67 пациентов с МКБ и 55 практически здоровых лиц (Рисунок 1). Среди пациентов основной группы преобладала смешанная форма заболевания (n=87), висцеральная форма с преимущественным поражением почек выявлена у 48 пациентов, костная форма у 38 человек, мягкая форма у 30 пациентов (Рисунок 1,2). Общая характеристика обследованных представлена в таблице 3.

Таблица 3. Общая характеристика обследованных больных.

Показатель	Группа больных ПГПТ	Группа без ПГПТ	P
n, чел	n=203	n=122	-
Возраст, лет	54 [49;64]	52 [44;66]	NS
Пол (М/Ж)	27/176	19/103	NS
женщины в менопаузе, %	55%	53%	NS

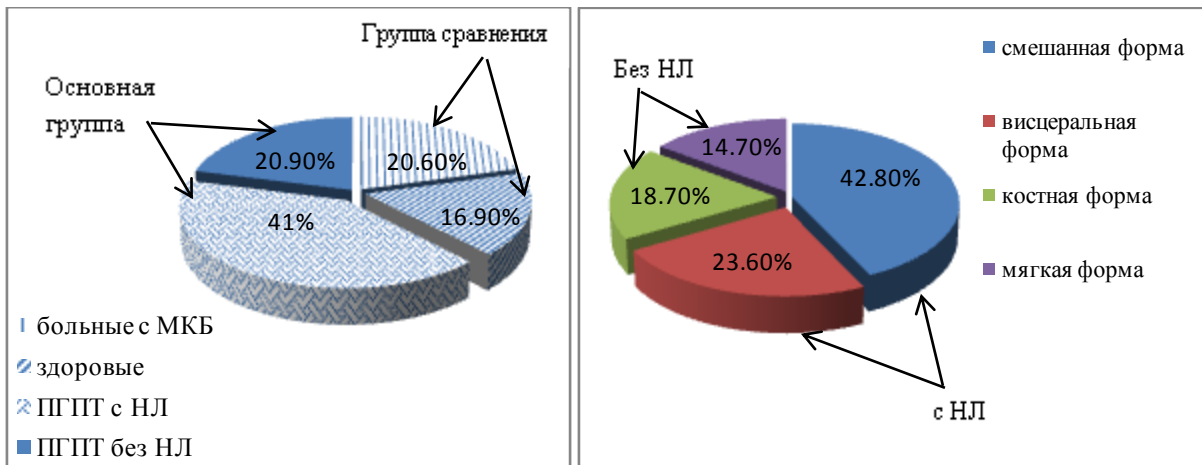


Рисунок 1. Характеристика групп

Рисунок 2. Распределение по формам ПГПТ

Критериями включения в основную группу являлись наличие верифицированного ПГПТ по данным обследования - повышение уровня ПТГ, общего и/или ионизированного кальция (исследование подтверждалось дважды). Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. По данным УЗИ минимально достоверным размером конкремента мы считали более 0,5 см в диаметре с наличием четкой акустической тени. Критериями исключения из данной группы явились наличие синдромов МЭН 1 и 2 типа, наличие тяжелой хронической болезни почек (ХБП 4-5 ст.) и печеночной недостаточности, единственной функционирующей почки, врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, онкологических и тяжелых соматических заболеваний.

Критериями включения в группу сравнения были наличие конкрементов, подтвержденное по данным УЗИ, а также лица без МКБ и ПГПТ.

Критериями исключения из данной группы являлось наличие тяжелых анатомических нарушений мочевыводящих путей, подагры, тяжелой хронической болезни почек (ХБП 4-5 ст) и печеночной недостаточности, единственной функционирующей почки, онкологических и тяжелых соматических заболеваний.

Методы исследования

Все больные были обследованы по следующему плану: общеклинические методы, которые включали в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, оценку антропометрических данных, оценку диуреза.

ИМТ оценивали согласно критериям ВОЗ (1997): менее 18,5 кг/м² дефицит массы тела, 18,5-24,9 кг/м² нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м² избыточный вес, 30,0-34,9 кг/м² ожирение 1 ст, 35,0-39,9 кг/м² – ожирение 2 ст, более 40 кг/м² ожирение 3 ст. Для диагностики метаболического синдрома использовали критерии IDF (2009): центральное ожирение в сочетании с двумя из нижеуказанных критериев: артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л, снижение концентрации ЛПВП менее 1,0 ммоль/л для мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня ЛПНП более 3,0 ммоль/л, нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к углеводам.

Лабораторные методы

Исследование биохимических показателей крови (общий кальций, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевая кислота, осмоляльность плазмы, натрий, калий, хлор, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза), общего анализа мочи, осмоляльности утренней мочи, - проводилось иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе НТАСНІ 912 («BoehringerMannheim»). Референсные значения: Кальций общий (2,15-2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (1,03-1,29ммоль/л), фосфор (0,87-1,45ммоль/л), щелочная фосфатаза (0-270ед/л), креатинин (63-110 мкмоль/л), глюкоза (3,1-6,1 ммоль/л), общий холестерин (3,3-5,2 ммоль/л), ЛПНП (1,1-3,0 ммоль/л), ЛПВП (0,9-2,6 ммоль/л), триглицериды (0,1-1,7 ммоль/л), натрий (136-145 ммоль/л), калий (3,5-5,1 ммоль/л), хлориды (98-107 ммоль/л), осмоляльность плазмы (0,28-0,3 Osm/kg).

Исследование интактной молекулы ПТГ, 25(OH)D, уровня b-crosslaps, остеокальцина проводилось хемилюменисцентным методом на автоматическом иммуноэлектрохемилюменисцентном анализаторе Cobas 601 (Roche) и

автоматическом хемиллюменесцентном анализаторе Liason (Tecan). Все исследования проводились на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав лабораторией дмн А.В. Ильин). Референсные значения: интактный ПТГ (15-65 пг/мл), b-crosslaps (0,01-0,69 нг/мл), остеокальцин (11-43 нг/мл). Исследование уровня 25 (ОН)D проводилось в период с сентября до начала апреля. Интерпретация результатов проводилась согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов и соответствовала более 30 нг/мл – нормальный уровень витамина Д, менее 15 нг/мл- дефицит витамина Д, от 15 нг/мл до 30 нг/мл – недостаточность витамина Д.

Фильтрационная функция почек оценивалась на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью математической модели MDRD, концентрационная функция- с помощью оценки уровня осмоляльности плазмы, утренней мочи и расчета индекса осмоляльности (отношение осмоляльности утренней мочи и плазмы крови).

Оценка биохимических параметров суточной мочи (экскреция кальция, фосфора, натрия, калия, хлоридов, магния, мочевого кислоты) проводилась иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе HITACHI 912 («BoehringerMannheim») на базе лаборатории клинической биохимии (зав лабораторией А.В. Ильин), исследование уровня оксалатов в суточной моче титриметрическим методом с перманганатом калия и определение органических (цитрат) и неорганических (сульфат) анионов в моче методом ионной хроматографии на хроматографе ICS-2000 («Dionex») с кондуктометрическим детектором на базе лаборатории медицинской биотехнологии НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья Первого МГМУ им И.М.Сеченова (зав. лабораторией Луценко С.В.). Референсные интервалы: осмоляльность утренней мочи (0,6-1,2 Osm/kg), кальций суточной мочи (2,5-8,0 ммоль/л), фосфор (13-42 ммоль/л), мочева кислота (1200-6000 мкмоль/л), калий (25-125 ммоль/л), натрий (150-500 ммоль/л), хлориды (110-250 ммоль/л), магний ммоль/сут (3,0-5,0), цитрат-ион 460-1000 мг/сут, сульфат-ион 2340-6200 мг/сут, оксалат менее 0,5 ммоль/сут.

Инструментальные методы исследования

Исследование МПК проводилось в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии (зав отделением д.м.н. О.В. Ремизов) ФГБУ ЭНЦ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на остеоденситометре Hologic. Интерпретация результатов остеоденситометрии проводилась на основании Российских клинических рекомендаций по остеопорозу. Ультразвуковое исследование почек и околощитовидных желез на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением д.м.н Т.В.Солдатова)

Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ (зав отделением, д.м.н. Е.Ю. Захарова) ФГБУ Медико-генетического научного центра РАМН (директор, академик РАН, д.б.н. Е.К. Гинтер).

Исследование полиморфизма гена VDR проведено у 169 пациентов в основной группе с ПГПТ, среди которых у 113 пациентов с НЛ и 56 без него. Исследование полиморфизмов гена CASR выполнено у 189 с ПГПТ, из которых 115 с НЛ и 85 без НЛ. В группе сравнения полиморфизмы VDR исследованы у 65 пациентов с МКБ и 45 здоровых обследованных, полиморфизмы CASR – у 45 пациентов с МКБ и 32 здоровых обследованных. Исследуемые гены и полиморфизмы представлены в таблице 4.

Таблица 4. Исследуемые гены и полиморфизмы.

Ген/полиморфизм	SNP_ID	замена
VDR		
ApaI	Rs7975232	G>T
TaqI	Rs731236	T>C
Cdx2	Rs11568820	G>A
FokI	Rs2228570	T>C
BsmI	Rs1544410	G>A

Casr		
A986S	Rs1801725	G>T (Ala986Ser)
R990G	Rs1042636	A>G (Arg990Gly)
Q1011E	Rs1801726	C>G (Gln1011Glu)

Выделение геномной ДНК

Геномную ДНК выделяли из цельной крови, используя набор реактивов AxyPrepBlood G DNA MiniprepKit (Axygen, США) по методике, рекомендованной изготовителем.

Метод полимеразной цепной реакции

Полимеразная цепная реакция проводилась в 25 мкл реакционной смеси, которая содержала 2 мкл образца ДНК и другие компоненты в следующих концентрациях: 0,2 мМ каждого дезоксинуклеозидтрифосфата (дАТФ, дЦТФ, дТТФ и дГТФ), 67 мМ Трис-НСl рН=8,8, 1,5 - 2,5 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 1 мМ 2-меркаптоэтанол, 0,1-0,4 мкг каждого из праймеров, а также 2,5 U термостабильной ДНК-полимеразы. Для предотвращения изменения концентраций компонентов образовавшейся реакционной смеси ее покрывали 30 мкл минерального масла ("Sigma"). Амплификация проводилась на многоканальном термоциклере "MC2" (АО "ДНК-Технология", Москва). Для каждой пары праймеров были подобраны условия, отличающиеся требуемой температурой отжига праймеров и концентрацией MgCl₂. Последовательность используемых праймеров, условия реакции и концентрация MgCl₂ для выявления полиморфизмов rs11568820, rs2228570, rs1544410, rs7975232 и rs731236 гена VDR (ген рецептора витамина Д); полиморфизмов rs1801725, rs1042636 и rs1801726 гена CASR (ген кальций чувствительного рецептора) приведены в таблице 5. Секвенирование ПЦР-фрагментов для выявления полиморфизмов CASR выполняли на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems).

Таблица 5. Последовательность олигонуклеотидных праймеров и условия реакции для амплификации при выявлении полиморфизмов.

Ген/ полиморфизм	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Условия реакции
VDR/ rs2228570	AGGGCGAATCATGTATGAGG; 0,04 AATGCAAGGGCTCCCTTCAT; 0,04	MgCl ₂ – 1,5 мМ, +5М бетаин; условия: 94 ⁰ С - 3 мин, (94 ⁰ С - 30 сек, 61 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 10 циклов, (94 ⁰ С - 30 сек, 55 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 10 циклов, (94 ⁰ С - 30 сек, 51 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 15 циклов, 72 ⁰ С – 1 мин, 10 ⁰ С – 10 мин
VDR/ rs1544410	TTAGCTCTGCCTTGCAGAGT; 0,04 ССТТТСТСССТСТТСТСАС; 0,04	MgCl ₂ – 1,5 мМ, +5М бетаин; условия: 94 ⁰ С - 3 мин, (94 ⁰ С - 30 сек, 61 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 10 циклов, (94 ⁰ С - 30 сек, 55 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 10 циклов, (94 ⁰ С - 30 сек, 51 ⁰ С – 15 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 15 циклов, 72 ⁰ С – 1 мин, 10 ⁰ С – 10 мин
VDR/ rs7975232 rs731236	GACCTAGGTCTGGATCCTAA; 0,04 GTCCTAGTCAGGAGATCTCA; 0,04	MgCl ₂ – 1,5 мМ; условия: 95 ⁰ С - 3 мин, (95 ⁰ С - 30 сек, 64 ⁰ С – 30 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 30 циклов, 72 ⁰ С – 2 мин, 10 ⁰ С – 10 мин
VDR/ rs11568820	GGAATGAAAGAGGGAAGGAG; 0,04 CACCCAGAGAACATTCTGAG; 0,04	MgCl ₂ – 1,5 мМ+5М бетаин ; условия: 95 ⁰ С - 3 мин, (95 ⁰ С - 30 сек, 60 ⁰ С – 30 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 30 циклов, 72 ⁰ С – 2 мин, 10 ⁰ С – 10 мин

CASR/ rs1801725 rs1042636 rs1801726	GACCTAGGTCTGGATCCTAA; 0,04 GTCCTAGTCAGGAGATCTCA; 0,04	MgCl ₂ – 1,5 мМ; условия: 95 ⁰ С - 3 мин, (95 ⁰ С - 30 сек, 64 ⁰ С – 30 сек, 72 ⁰ С – 30 сек) – 30 циклов, 72 ⁰ С – 2 мин, 10 ⁰ С – 10 мин
--	--	---

Выявление полиморфизмов гена VDR с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ)

Выявление полиморфизма rs11568820 гена VDR.

Амплификация полиморфизма rs11568820 проводилась с парами праймеров в условиях, представленных в таблице 5. Для выявления полиморфизма rs11568820 полученный продукт реакции (176 п.н.) обрабатывался эндонуклеазой рестрикции Bst4C (ACN'GT) при условиях, рекомендованных производителем («СибЭнзим», Россия). Фрагменты ДНК разделялись в ПААГ в течение 30 минут как описано в п. 3.2.3.4. Присутствие сайта рестрикции определялось при наличии одного фрагмента 176 п.н, отсутствие по наличию двух фрагментов 125 п.н. и 51 п.н.

Выявление полиморфизма rs2228570 гена VDR.

Амплификация полиморфизма rs2228570 проводилась с парами праймеров в условиях, представленных в таблице 5. Для выявления полиморфизма rs2228570 полученный продукт реакции (290 п.н.) обрабатывался эндонуклеазой рестрикции FokI (GGATG(9/13) при условиях, рекомендованных производителем («СибЭнзим», Россия). Фрагменты ДНК разделяли в ПААГ в течение 30 минут как описано в п.3.2.3.4. Присутствие сайта рестрикции определялось при наличии одного фрагмента 290 п.н, отсутствие по наличию двух фрагментов 224 п.н. и 63 п.н.

Выявление полиморфизма rs1544410

гена VDR. Амплификация полиморфизма rs1544410 проводилась с парами праймеров в условиях, представленных в таблице 5. Для выявления полиморфизма rs1544410 полученный продукт реакции (293 п.н.)

обрабатывался эндонуклеазой рестрикции AspLEI(GCG[^]C) при условиях, рекомендованных производителем («СибЭнзим», Россия). Фрагменты ДНК разделяли в ПААГ в течение 30 минут как описано в п.3.2.3.4. Присутствие сайта рестрикции определялось при наличии одного фрагмента 293 п.н, отсутствие по наличию двух фрагментов 200 п.н. и 93 п.н.

Выявление полиморфизмов rs7975232 гена VDR. Амплификация полиморфизма rs7975232 проводилась с парами праймеров и условиях, представленных в таблице 5. Для выявления полиморфизма rs7975232 полученный продукт реакции (479 п.н.) обрабатывался эндонуклеазой рестрикции PspOMI (G[^]GGCCC) при условиях, рекомендованных производителем («СибЭнзим», Россия). Фрагменты ДНК разделяли в ПААГ в течение 30 минут как описано в п.3.2.3.4. Присутствие сайта рестрикции определялось при наличии одного фрагмента 479 п.н, отсутствие по наличию двух фрагментов 322 п.н. и 157 п.н.

Выявление полиморфизма rs731236 в гене VDR. Амплификация полиморфизма rs731236 проводилась с парами праймеров и условиях, представленных в таблице 5. Для выявления rs731236 полученный продукт реакции (126 п.н.) обрабатывался эндонуклеазой рестрикции BstMBI (GATC) при условиях, рекомендованных производителем («СибЭнзим», Россия). Фрагменты ДНК разделяли в ПААГ в течение 30 минут как описано в п. 3.2.3.4. Присутствие сайта рестрикции определялось при наличии двух фрагментов 95 п.н. и 29 п.н, отсутствие по наличию фрагмента 126 п.н.

Электрофорез в полиакриламидном геле. Для разделения фрагментов ДНК применялся 8% гель с соотношением акриламид : метиленбисакриламид = 29:1), TBE буфер (0,089M Трис-НСl, 2мМЭДТА, 0,089М борная кислота). Для полимеризации геля использовался ТЕМЕД (тетраметилэтилендиамид) и персульфат аммония в итоговых концентрациях 0,02% и 0,10% соответственно. После электрофореза гели окрашивались раствором бромистого этидия (0,01 %) в течение 5 минут.

Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft© STATISTICA®8.0 для Microsoft® Windows 7. Для сравнения групп по непараметрическим параметрам для независимых признаков производилось с использованием критерия Манна-Уитни. Наличие корреляции между количественными признаками оценивали при помощи ранговой корреляции Спирмена (коэффициент r). Сравнение групп по качественному признаку производилось с использованием двустороннего варианта точного критерия Фишера. Поиск прогностических факторов для развития нефролитиаза производился с применением прямой и обратной пошаговых процедур логистического регрессионного анализа (коэффициент β). С целью графического представления данных и расчета оптимального значения величины порога отсечения исследуемых признаков использовался метод ROC-анализа. Для получения численного значения клинической значимости теста использован показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Сравнение между исследуемыми группами по частоте распространения генотипов и аллелей производилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) при помощи электронного калькулятора www.gen-exp.ru, при частоте наблюдений меньше или равном 5 использовался точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости результатов был установлен при значении p менее 0,05.

ГЛАВА III. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.0. Сравнительная характеристика групп с нефролитиазом и без нефролитиаза на фоне ПГПТ

3.1. Возрастные и гендерные различия в развитии нефролитиаза

В соответствии с целями и задачами пациенты с ПГПТ разделены на 2 группы: с наличием НЛ (n=135) и без НЛ (n=68). Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 6. Характеристика больных представлена в таблице 6.

Таблица 6. Основные характеристики пациентов с НЛ и без НЛ при ПГПТ

Показатель	Группа НЛ	Группа без НЛ	P
n, чел	135	68	
Возраст, лет	50 [40,5;61]	54 [47;68]	0,36
Пол (М/Ж)	20/115	9/59	0,015
женщины в менопаузе, %	51%	47%	0,20
Длительность ПГПТ	3 [1;7]	2 [1;4]	0,006
ИМТ, кг/м ²	27,2 [22,4;30,8]	26,5 [22,2;31,8]	0,747
МС, %	7,86%	6,14%	0,183
Ожирение, %	18,3%	15,7%	0,179

Больные ПГПТ с и без НЛ не отличались по возрасту на момент включения в исследование (56 [49;65] лет vs 57 [49;63] лет, соответственно, $p=0,886$) и полу ($p=0,076$). Большую часть пациентов, вошедших в исследование в обеих группах составили женщины (84%). При анализе половых особенностей была отмечено, что НЛ чаще встречался среди мужчин, чем среди женщин ($p=0,015$). Медиана возраста на момент манифестации заболевания достоверно не

отличалась между группой с НЛ и без НЛ (Таблица 6). При этом, у мужчин младше 50 лет НЛ наблюдался чаще, чем у мужчин старшего возраста ($p=0,039$). У женщин младше 50 лет имелась тенденция к увеличению частоты, но результат не достиг статистической значимости (61,3% vs 54,2%, $p=0,3121$). Ряд зарубежных авторов так же указывает на наличие гендерных различий ПГПТ и большей частоте НЛ среди лиц мужского пола [28,57,98,65,81].

Средний возраст на момент проявления клинических симптомов ПГПТ составил в группе с НЛ 50 [40,5;61] лет и 54 [47;68] лет группе без НЛ ($p=0,36$) (Таблица 6). Так, целый ряд авторов демонстрирует, что развитие камней при ПГПТ связано с возрастом. НЛ среди больных ПГПТ чаще наблюдается у лиц молодого возраста, тогда как пациенты более старшего возраста имеют преимущественно изменения со стороны костной системы или мягкую форму заболевания [28,65,81,98]. В нашей работе мы не отметили возрастных особенностей.

Средняя длительность ПГПТ до момента постановки диагноза в целом по группе ПГПТ составила 5 [2;7] лет (от 1 года до 30 лет). При сравнении группы с НЛ и группы без НЛ было получено, что у больных НЛ длительность ПГПТ до установления диагноза была достоверно выше, чем в группе без него (3 [1;7] лет vs 2 [1;4] лет $p=0,006$). В ряде случаев, 37,7%, НЛ являлся первым проявлением ПГПТ, при этом и длительность его течения до момента выявления ПГПТ составила от 5 до 30 лет, что свидетельствует о недостаточной диагностике заболевания среди пациентов с конкрементами почек.

При оценке течения НЛ на фоне ПГПТ было получено, что характерной особенностью является рецидивное камнеобразование (в 49,7% случаев). При этом асимптомное течение зафиксировано в 25,2%, из которых у 48% камни в почках были впервые выявлены при инструментальном обследовании, что позволило впервые выявить у данных пациентов наличие почечных осложнений ПГПТ. Suh J.M. и соавт. и Cassibba S. и соавт. в своих исследованиях

указывают на большую частоту бессимптомных камней у больных ПГПТ [27,86].

3.2 Роль метаболического синдрома и ожирения в развитии нефролитиаза при ПГПТ

На камнеобразование помимо нарушения фосфорно-кальциевого обмена так же могут оказывать влияние и другие независимые факторы, которые в рамках ПГПТ могут повышать вероятность развития НЛ. Известно, что различные метаболические нарушения, такие как ожирение, метаболический синдром, нарушение обмена мочевой кислоты, инфекция мочевых путей, наследственность, предрасполагают к развитию камней [4,6].

На данный момент имеются немногочисленные исследования, которые выявили более высокий ИМТ и массу тела у больных с ПГПТ по сравнению с общей популяцией [22,53,87]. В нашем исследовании мы оценили различия по данным параметрам между группами (Таблица 6). Средний ИМТ составил 27,2 [22,4;30,8] кг/м² для пациентов в группе НЛ и 26,5 [22,2;31,8] кг/м² для пациентов в группе без НЛ ($p=0,74$). Частота ожирения среди пациентов с НЛ, 18,3% и 15,7%, при этом различия не достигли уровня достоверности ($p=0,179$) (Рисунок 3). Метаболический синдром встречался примерно с равной частотой в обеих группах, 7,86% и 6,14% $p=0,1834$, что сопоставимо с результатами Tassone F. и соавт., не получившими значимого влияния массы тела на развитие НЛ [87]. (Рисунок 3).

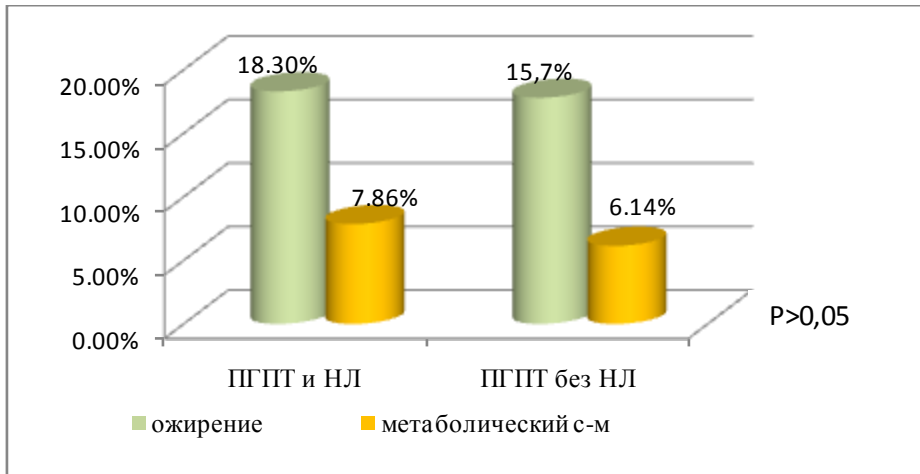


Рисунок 3. Частота выявления ожирения и метаболического синдрома в исследуемых группах

3.3 Роль нарушения фосфорно-кальциевого обмена как фактора риска развития нефролитиаза

По данным лабораторного обследования на основании анализа средних значений основных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов в группе НЛ отмечены достоверно более высокие значения общего и ионизированного кальция ($p=0,014$ и $p=0,0019$, соответственно), ПТГ ($p=0,0004$) в сравнении с больными без НЛ, что характеризует более тяжелое течение гиперпаратиреоза у больных с НЛ. Так же, при НЛ зафиксирован достоверно более выраженную гипофосфатемию ($p=0,034$) и тенденцию к повышению уровня и ЩФ ($p=0,086$) (Таблица 7). При проведении корреляционного анализа получены достоверные положительные взаимосвязи уровня ПТГ с уровнем общего и ионизированного кальция и отрицательные с уровнем фосфора ($r_{ca-}=0,59$ $p=0,0000$, $r_{ca+}=0,58$ $p=0,000$, $r_p=-0,35$ $p=0,000$), что ожидаемо при данной патологии и сопоставимо с результатами ряда зарубежных работ. В то же время есть ряд работ, не выявивших подобной связи и подтверждающих наличие иных факторов, определяющих повышенный риск камнеобразования.

Таблица 7. Уровень ПТГ, (25 ОН)D, показатели фосфорно-кальциевого обмена у больных ПГПТ.

Параметр	Группа НЛ (n= 135)	Группа без НЛ (n=68)	p
Кальций общий, ммоль/л	2,96 [2,71;3,185]	2,85[2,67;2,95]	0,014
Кальций иониз, ммоль/л	1,41[1,29;1,5]	1,33[1,25;1,37]	0,001
Фосфор, ммоль/л	0,812[0,675;0,91]	0,972[0,75;0,98]	0,034
ЩФ, Ед/л	144 [86;254]	115[72;223,2]	0,086
ПТГ, пг/мл	553[134,4;587,9]	334,7[104,5;250,3]	0,000
25 (ОН)D, нг/мл	9,32[7,47;15,1]	13,0[7,8;16,0]	0,132
Креатинин, мкмоль/л	70 [62;92]	62 [57;67,2]	0,000
СКФ	83 [61;101]	92,6[86;106]	0,000

Значимых различий в уровне 25(ОН)D ($p=0,132$) и частоте его снижения до уровня гиповитаминоза Д (15-30 нг/мл) и дефицита (менее 15 нг/мл) между группами не выявлено.

С целью оценки влияния уровня витамина Д на клинико-лабораторные проявления основного заболевания мы разделили группы больных с ПГПТ в зависимости от уровня 25 (ОН)D на группы: менее 15 нг/мл, 15-30 нг/мл, более 30 нг/мл. Анализ результатов показал, что пациенты с уровнем 25 (ОН)D менее 15 нг/мл имеют более высокие средние значения ПТГ ($p=0,0000$), общего и ионизированного кальция ($p=0,044$ и $p=0,008$), чем в группе с витамином Д 15-30. При этом, достоверных различий по уровню кальциурии не отмечалось (7,19 vs 7,89, $p=0,244$).

При проведении логистического регрессионного анализа с целью оценки влияния общего и ионизированного кальция, ПТГ, 25(OH)D на развитие НЛ при ПГПТ было выявлено, что достоверным независимым предиктором являлся уровень ионизированного кальция ($\beta=3,7$ [1,21;6,12], $p=0,00035$). Прогностически значимым в повышении риска развития НЛ при ПГПТ может считаться уровень ионизированного кальция выше 1,31 ммоль/л, при этом чувствительность составляет 66,3%, специфичность - 66,7%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,666 (95%ДИ 0,587-0,739, $p=0,0002$) (Рисунок 5).

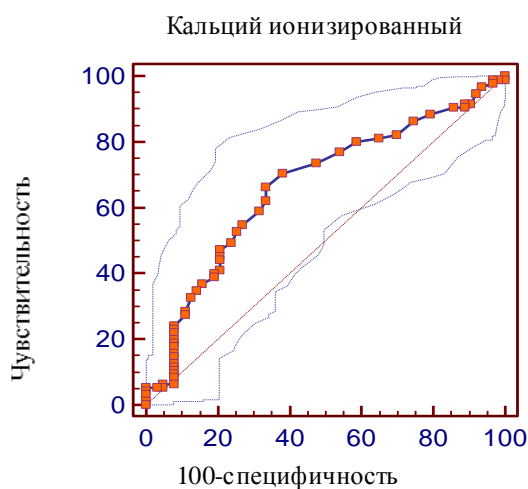


Рисунок 5. Roc-кривая для уровня ионизированного кальция.

3.4 Состояние функции почек в зависимости от наличия и отсутствия нефролитиаза на фоне ПГПТ

Оценка фильтрационной функции почек у больных ПГПТ выявила достоверно более выраженное снижение СКФ и высокий уровень креатинина у больных с НЛ на фоне ПГПТ (62 [57;67,2] vs 70 [62;92] и 83 [62;101] vs 92,6 [86; 106], $p=0,000$ и, $p=0,000$) Таблица 7. Корреляционный анализ показал достоверную взаимосвязь уровня ПТГ с уровнем креатинина и СКФ ($r_{cr}=0,27$ $p=0,0000$ и $r_{скф}=-0,258$, $p=0,001$), что указывает на влияние основного заболевания на почечную функцию. Выявлена достоверная взаимосвязь и уровня креатинина и СКФ и уровня общего и ионизированного кальция, креатинина и СКФ

($r_{ca}=0,315$ $p=0,000$, $r_{ca+}=0,269$ $p=0,000$). Подобная тенденция так же отмечена и в группе без НЛ.

Исследований, посвященных анализу роли нарушения концентрационной функции почек в повышении риска НЛ на фоне ПГПТ крайне мало[38]. Тем не менее, изменение способности почек концентрировать мочу является важной характеристикой степени повреждения почек. По результатам проведенного анализа в обеих исследуемых группах с ПГПТ выявлено нарушение концентрационной функции почек. Табл.8. Значимых различий уровня осмоляльности сыворотки крови не выявлено (0,306[0,296;0,314] vs 0,299 [0,291;0,312] $p=0,128$), при этом пациенты без НЛ характеризовались достоверно более низкой осмоляльностью утренней мочи (0,463 [0,209;0,611] vs 0,582 [0,385;1,04] ($p=0,0036$) и достоверно более низким индексом осмоляльности, наилучшим способом отражающий концентрационной функции почек (1,75 [1,32; 2,03] vs 1,54 [1,036;1,78], $p=0,0084$).

Однако, по результатам логистического регрессионного анализа, осмоляльность утренней мочи является независимым прогностическим фактором, влияющим на развитие НЛ ($\beta=3,027$ [0,70;5,35], $p=0,01$)(Таблица8).

Таблица8. Показатели концентрационной функции почек в обеих группах

Параметр	Группа НЛ (n=94)	Группа без НЛ (n=45)	p
Осмоляльность плазмы, Osm/кг	0,306 [0,296;0,314]	0,299 [0,291;0,312]	0,128
Осмоляльность утренней мочи, Osm/кг	0,582 [0,385;1,04]	0,463 [0,209;0,611]	0,003
Индекс осмоляльности	1,75 [1,32; 2,03]	1,54 [1,036;1,78]	0,008

3.5 Биохимические параметры мочи как фактор риска нефролитиаза

Повышенное выведение почками различных камнеобразующих веществ (кальция, оксалата, мочевой кислоты и др) приводит к перенасыщению ими мочи, что может сопровождаться выпадением солей в виде кристаллов. Кроме того, одновременно в моче присутствуют вещества, которые препятствуют кристаллизации солей (ингибиторы) - цитрат, магний, сульфат и др. Содержание этих веществ при наличии МКБ, как правило, снижено [1,4,6].

Поскольку уровень данных показателей и их роль в камнеобразовании на фоне ПГПТ почти не исследовалась, мы провели анализ в нашей работе. По результатам нашей работы, значимых различий в уровне сульфатурии, фосфатурии, натрийурии, калийурии, уратурии не получено ($p > 0,05$).

Достоверные различия между группами с НЛ и без НЛ были выявлены в уровне диуреза, суточной оксалатурии и цитратурии, что позволяет предполагать их роль в повышении риска развития НЛ (Таблица 9).

Таблица 9. Сравнительная характеристика показателей суточной мочи в группах больных ПГПТ.

Параметр	Группа НЛ	Группа без НЛ	p
Диурез, л (n, 135 НЛ/68 без НЛ)	1,8 [1,1;2,0]	1,9[1,3;2,75]	0,039
Кальций, ммоль/сут (n, 135 НЛ/68 без НЛ)	8,12 [5,16;10,41]	7,79 [5,57; 10,3]	0,68
Фосфаты, ммоль/сут (n, 135 НЛ/68 без НЛ)	32,2[21,5;38,8]	30,4 [21;32,2]	0,433
Оксалаты, мг/сут (n, 35 НЛ/32 без НЛ)	0,484 [0,3;0,57]	0,394 [0,264;0,545]	0,029
Цитрат, мг/сут (n, 35 НЛ/32 без НЛ)	500,6 [283,9;668,4]	695,5 [480;780]	0,019
Сульфат, мг/сут (n, 35 НЛ/32)	2582	2533	0,329

без НЛ)	[2451;2775]	[2241;2886]	
Магний, ммоль/сут (n, 35 НЛ/32без НЛ)	4,06 [2,95;4,55]	4,08 [3,2;4;68]	0,084
МК, мкмоль/сут (n, 135 НЛ/68 без НЛ)	3012 [2205;3267]	3246 [2278;3783]	0,256
Натрий, ммоль/л (n,135НЛ/68 без НЛ)	135,6 [96,3;159,3]	131 [79;186]	0,875
Калий, ммоль/л (n, 135НЛ/68 без НЛ)	58[45;74,5]	53,7[34,3;69,3]	0,085
Хлориды, ммоль/л (n, 135 НЛ/68 без НЛ)	129,7 [89,2;159,6]	120 [86;141]	0,697

Так, больные в группе НЛ демонстрируют статистически значимо меньший суточный диурез в отличии от пациентов без НЛ (1,8 [1,1;2,0] vs 1,945[1,3;2,75], $p=0,039$), что может подтверждать роль полиурии как протективного фактора в риске развития НЛ (Рисунок 6).

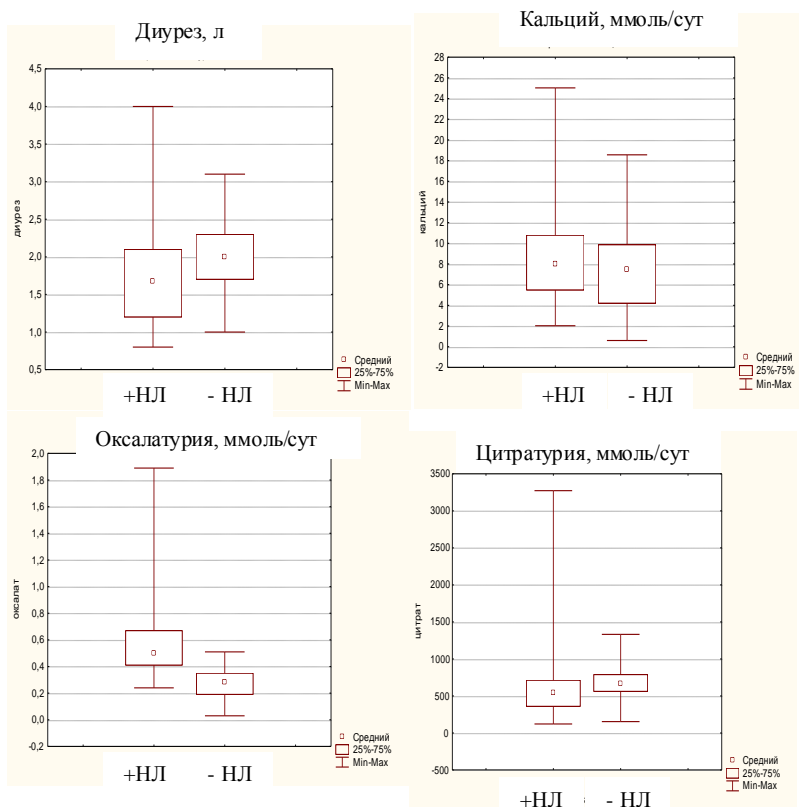


Рисунок 6. Основные различия показателей суточной мочи в группах с и без НЛ на фоне ПГПТ.

Гипотеза о ведущей роли кальциурии в развитии НЛ по результатам нашего исследования не подтвердилась. Значимых различий уровня кальциурии между группами получено не было (8,12[5,16;10,41] vs 7,79 [5,51;11,3], $p=0,69$). При этом, средние значение оксалатурии была достоверно выше у больных в группе НЛ ($p=0,029$). Оценка концентрации ингибиторов кристаллизации показала, что больные в группе НЛ характеризуются достоверно более низким содержанием одного из основных ингибиторов кристаллизации мочи, цитрата, (500,6 [283,9; 668,4] vs 695,5 [480;780], $p=0,018$). В группе с НЛ так же отмечалось более низкое содержание магния, однако, различия не достигли уровня достоверности ($p=0,084$), возможно в силу малочисленности групп.

Пациенты НЛ на фоне ПГПТ характеризуются достоверно большей частотой гипероксалатурией ($p=0,027$), гипоцитратурией ($p=0,0109$) и гипомагниурией ($p=0,044$). При этом, частота гиперкальциурии была высокой в обеих группах (48,3% vs 47%) и значимо не различалась ($p=0,565$) (Рисунок 7).

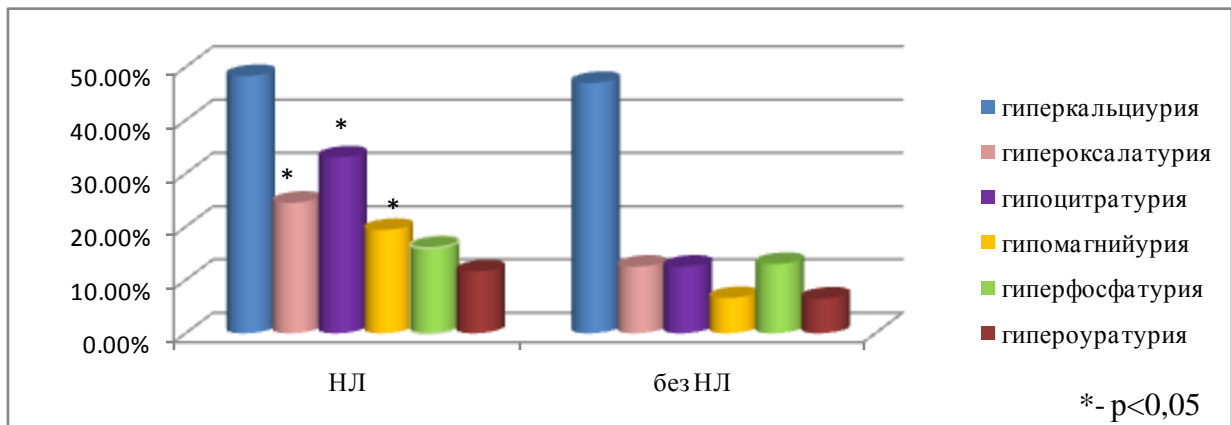


Рисунок 7. Частота различных нарушений в показателях суточной мочи у больных ПГПТ с и без НЛ.

Оценка взаимосвязи основных показателей заболевания с уровнем промоторов и ингибиторов кристаллизации мочи показал достоверную ассоциацию кальциурии с диурезом ($r_s=0,432$, $p=0,012$), фосфатурией ($r=0,431$, $p=0,0013$), оксалатурией ($r_s=0,475$, $p=0,024$). Имеется слабая ассоциация уровня ПТГ и оксалатурии ($r=0,362$, $p=0,002$) других достоверных взаимосвязей уровня ПТГ, кальциемии с концентрацией ингибиторов и промоторов кристаллизации мочи не выявлено.

По данным логистического регрессионного анализа, в котором оценивались роль суточной кальциурии, цитратурии, магнийурии и оксалатурии, достоверным предиктором развития НЛ при ПГПТ является оксалатурия ($\beta=2,47$ [1,15;3,08], $p=0,043$) и ее прогностически неблагоприятный уровень составил более 0,39 мг/сут, при этом чувствительность- 75,6%, специфичность 92,6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,896 (95%ДИ; 0,785-0,957, $p=0,000$) (Рисунок 8).

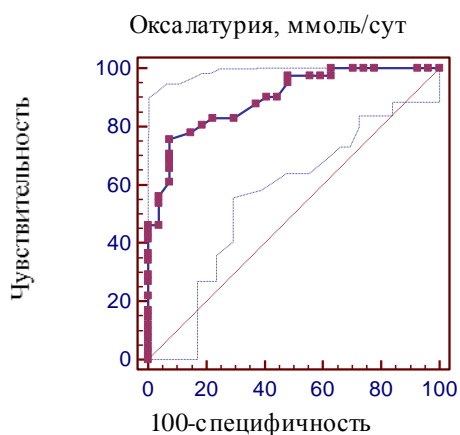


Рисунок 8. ROC-кривая для уровня суточной оксалатурии

Таким образом, по результатам нашего исследования выявлено, что у больных ПГПТ имеются комплексные нарушения в биохимических параметрах мочи, которые помимо гиперкальциурии могут способствовать увеличению вероятности развития камней почек. Учитывая показания к проведению ПТЭ у больных ПГПТ, комплексная оценка показателей суточной мочи способствует выбору тактики лечения. Исследования, проведенные другими авторами, демонстрируют схожие данные [17,29,65,84]. Ряд авторов выявил достоверно более высокую гипероксалатурию у больных с НЛ при сравнении с группой без НЛ. Тем не менее, о достоверно более низком уровне цитратов в моче у больных с ПГПТ ранее не сообщается. Лишь в исследовании CorbettaS и соавт в 30% случаев у больных с НЛ была выявлена гипоцитратурия [29]. Возможно, такой результат обусловлен особенностями нашей выборки, где отмечается высокое количество больных с коралловидными и крупными камнями, а также больных с рецидивным течением НЛ.

3.6. Состояние костной плотности и активность костного метаболизма у больных с и без НЛ при ПГПТ

При анализе состояния костного метаболизма было обнаружено, что уровень b-crosslaps был достоверно выше среди больных в группе НЛ по сравнению с больными в группе без НЛ (1,21[0,74;1,21]vs 0,877[0,55;1,41], p=0,0041). (Таблица 14) Значение показателей костеобразования - ЩФ и остеокальцина, имели тенденцию к более высокому среднему уровню среди больных группы НЛ (144 [86;254]vs 115 [72;223,2], (p=0,086) и 63,1 [36,6;131,7]vs 48,66 [29,1;77,2], p=0,055, соответственно).

Таблица 14. Уровень маркеров костного обмена в группах с и без НЛ

Параметр	Группа НЛ (n=135)	Группа без НЛ (n=68)	p
Остеокальцин, нг/мл	63,1[36,6;131]	48,66[29,1;77,5]	0,055
b-cross laps, нг/мл	1,55[0,78;1,93]	1,136[0,55;1,410]	0,004

При проведении корреляционного анализа в целом по группе ПГПТ и у больных в группе НЛ при ПГПТ была получена слабая положительная корреляция уровня b-crosslaps с суточной кальциурией, что косвенно подтверждает ее резорбтивный генез у больных ПГПТ (r=0,17, p=0,022) (Рисунок 11).

Корреляция суточной кальцурии и b-crosslaps

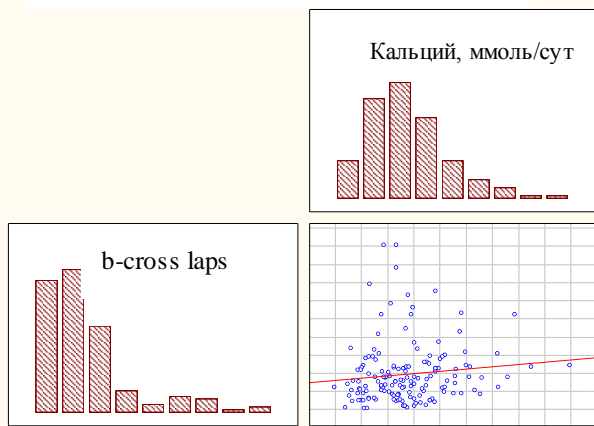


Рисунок 11. График рассеяния при анализе корреляционных взаимосвязей между суточной кальцийурией и уровнем b-crosslaps.

В связи с различными поло-возрастными критериями оценки уровня минеральной плотности костной ткани (МПК) мы предприняли отдельную оценку состояния костной ткани у женщин до наступления менопаузы, у женщин после наступления менопаузы и у мужчин. Все мужчины в нашей работе были моложе 45 лет, в связи с чем оценка проводилась по Z-критерию.

Анализ МПК трех отделов скелета выявил более низкие значения МПК в позвоночнике и лучевой кости у женщин до наступления менопаузы при наличии НЛ на фоне ПГПТ, по сравнению с женщинами без НЛ, в области бедренной кости достоверных различий получено не было (Таблица 15).

Таблица 15. Сравнительная характеристика МПК у молодых женщин (Z-критерий, SD).

Область	Группа НЛ	Группа без НЛ	p
L1-L4	-1,8[-3,1;-0,9]	-1,54 [-2,7;-0,5]	0,042
Neck	-1,18 [-2,0;-0,2]	-1,12 [-1,6;-0,4]	0,137
Total Hip	-1,59 [-2,15;-1,0]	-1,57 [-2,0;-1,1]	0,523
Rad Total	-2,49[-3,5;-1,4]	-1,97 [-3,0;-1,2]	0,039
Rad 33%	-2,5[-3,5;-1,8]	-2,14 [-3,0;-1,4]	0,034

При этом, у женщин в менопаузе и у мужчин достоверных различий МПК между обеими группами получено не было. (Таблица 16,17)

Таблица 16. Сравнительная характеристика МПК у женщин в менопаузе (Т-критерий,SD)

Область	Группа НЛ	Группа без НЛ	p
L1-L4	-2,3[-3,1;-1,1]	-1,667 [-2,8;-0,5]	0,198
Neck	-1,25 [-1,9;-0,6]	-1,2[-1,9;-0,35]	0,754
Total Hip	-1,64 [-2,0;-1,1]	-1,59[-2,2;-0,9]	0.8785
Rad Total	-2,47[-3,6;-1,4]	-2,3 [-3,3;-1,4]	0.5724
Rad 33%	-2,64 [-3,4;-1.85]	-2,25 [-3,0;-1,55]	0.3408

Таблица 17. Сравнительная характеристика МПК у мужчин (Z-критерий, SD)

Область	Группа 1	Группа 2	p
L1-L4	-0,87 [-0,71;-1,25]	-0,9[-1,66;-0,7]	0,328
Neck	-1,4[-2,3;-1,2]	-1,6[-2,02;-1,1]	0,385
Total Hip	-1,73 [-2,8;-1,1]	-1,83 [-2,1;-0,4]	0,427
Rad Total	-2.5[-4,3;-2,4]	-2,31 [-2,9;-0,7]	0,327
Rad 33%	-2,29 [-4,1;-0,8]	-2,16[-3,2;-0,8]	0,447

4.0 Сравнительная оценка больных мягкой формой ПГПТ и больных с нефролитиазом на фоне ПГПТ

Оценка лабораторных показателей крови в группе НЛ на фоне ПГПТ и группе с мягкой формой выявила различия практически по всем показателям фосфорно-кальциевого обмена, что и было ожидаемо, учитывая различия между формами первичного гиперпаратиреоза (Таблица 11). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, (50 [40,5;61] vs 54 [52;67], p=0,145).

Мужской пол значимо чаще встречался в группе НЛ, чем среди больных мягкой формой (17% vs 6,6%, $p=0,031$), что обусловлено эпидемиологической характеристикой мягкой формы ПГПТ.

Таблица 11. Показатели фосфорно-кальциевого обмена крови у больных с мягкой формой в сравнении с больными НЛ на фоне ПГПТ

Параметр	Группа с НЛ на фоне ПГПТ	Группа с мягкой формой ПГПТ	p
Кальций общий, ммоль/л	2,96 [2,71;3,185]	2,74[2,62;2,8]	0,000
Кальций иониз, ммоль/л	1,41[1,29;1,5]	1,28 [1,24;1,3]	0,000
Фосфор, ммоль/л	0,812[0,675;0,91]	0,925 [0,8;1,0]	0,000
ЩФ, Ед/л	144 [86;254]	132 [66;132]	0,059
ПТГ, пг/мл	553[134,4;587,9]	132,2 [97,4;156,6]	0,021
25 (ОН)D, нг/мл	9,32[7,47;15,1]	12 [9,0;15,7]	0,052

Больные с НЛ на фоне ПГПТ характеризовались более высоким уровнем креатинина и низкой СКФ, что обусловлено повреждающим действием более высокого уровня ПТГ и кальция.

Оценка концентрационной функции почек у больных с мягкой формой ПГПТ показывает достоверно более низкие показатели осмоляльности утренней мочи, чем в группе с НЛ на фоне ПГПТ(0,537 [0,487;0,692] vs 0,582 [0,385;1,04], $p=0,012$), а так же тенденцию к более низкому индексу осмоляльности (1,55 [1,492;2,083] vs 1,75 [1,32; 2,03], $p=0,057$). Таким образом, больные с НЛ на фоне ПГПТ относительно больных с мягкой формой характеризуются значимым нарушением концентрационной функции почек. Кроме того, у больных с мягкой формой заболевания отмечает значимо больший диурез, что так же подтверждает его протективную роль (Таблица 12).

Таблица 12. Показатели фильтрационной и концентрационной функции почек

Параметр	Группа НЛ на фоне ПГПТ	Группа с мягкой формой ПГПТ	p
Осмоляльность плазмы, Osm/кг	0,306 [0,296;0,314]	0,305 [0,296;0,312]	0,13
Осмоляльность утренней мочи, Osm/кг	0,582 [0,385;1,04]	0,537 [0,487;0,692]	0,012
Индекс осмоляльности	1,75 [1,32; 2,03]	1,55 [1,492;2,083]	0,057
Креатинин, мкмоль/л	70 [62;92]	62 [56,8;66,9]	0,000
СКФ	83 [61;101]	97,5 [82,5;104]	0,000

У больных с мягкой формой наблюдается достоверно меньшая кальциурия, оксалурия, фосфатурия, более высокий уровень цитрата, чем в группе с НЛ на фоне ПГПТ (Таблица 13).

Таблица 13. Сравнительная характеристика показателей суточной больных с мягкой формой и больных с НЛ на фоне ПГПТ

Параметр	Группа НЛ на фоне ПГПТ	Группа с мягкой формой	p
Диурез, л	1,8 [1,1;2,0]	2,0 [1,6;2,4]	0,028
Кальций, ммоль/сут	8,1 [5,16;10,41]	7,2 [4,1;9,5]	0,032
Фосфаты, ммоль/сут	32,2[21,5;38,8]	25,6 [19,9;32,2]	0,014
Оксалаты, мг/сут (n=35)	0,484 [0,3;0,57]	0,354 [0,27;0,47]	0,045
Цитрат, мг/сут (n=35)	500,6 [283,9;668,4]	636,7 [556;724]	0,021
Сульфат, мг/сут (n=35)	2582 [2451;2775]	2837 [2714;2990]	0,346

Магний, ммоль/сут (n=35)	4,06 [2,95;4,55]	4,6 [3,2;6,05]	0,037
МК, мкмоль/сут	3012 [2205;3267]	2982 [2088;3846]	0,929
Натрий, ммоль/сут	135,6[96,3;159,3]	128 [78,5;168,3]	0,302
Калий, ммоль/сут	58[45;74,5]	48,6 [42,9;68,5]	0,081
Хлориды, ммоль/сут	129,7 [89,2;159,6]	120,8 [86;157]	0,957

При оценке частоты различных ионных нарушений в суточной моче в группе больных мягкой формой обнаружено, что гиперкальциурия встречается у 30 % больных, гипероксалатурия у 13%, гипомагниурия и гипоцитратурия у 10%, нарушения уровня других показателей выявлено не было. При этом, у 10 % больных выявлялась как гиперкальциурия, так и гипероксалатурия, у 6,7% выявлено сочетание как гиперкальциурии, так и гипероксалатурии, гипоцитратурии, гипомагниурии, что свидетельствует о выраженных комплексных нарушениях суточной мочи и высокой вероятности камнеобразования (Рисунок 10). Таким образом, до 10 % пациентов с мягкой формой ПППТ имеются факторы риска развития НЛ, что требует прицельной курации при выборе консервативной тактики.

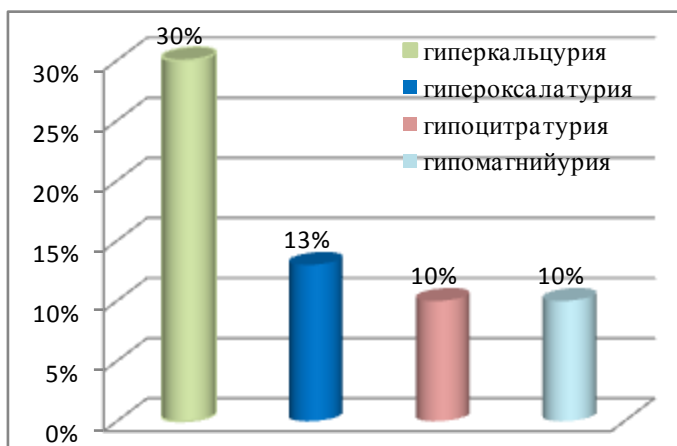


Рисунок 10. Частота различных нарушений в суточной моче у пациентов с мягкой формой.

5.0 Сравнительная характеристика группы НЛ на фоне ПГПТ и группы МКБ

Для выявления особенностей НЛ на фоне ПГПТ относительно пациентов с МКБ проведен сравнительный анализ. Была подобрана контрольная из 67 пациентов с МКБ, сопоставимых по возрасту ($p=0,26$), полу ($p=0,09$), ИМТ (26,5 [22,2;31,8] vs 27,0 [24;30,1] для НЛ на фоне ПГПТ и группы МКБ, соответственно, $p=0,89$), частоте ожирения (17,8% vs 19,6%, $p=0,21$) и метаболического синдрома (6,14% vs 8,1% $p=0,23$).

Значимых различий в диаметре конкрементов, частоте рецидивирующего течения между группой НЛ на фоне ПГПТ и группой МКБ не выявлено. К примеру, оценка диаметров конкрементов в нашем исследовании у больных ПГПТ указывает на превалирование микролитов до 1,0 см (57%), тем не менее камни более 1 см так же встречались с большой частотой: до 2,0 см - в 23,6% см, до 3,0 см - в 14,9% и коралловидные камни в 3,5%. (Рисунок 4).

В группе МКБ по диаметру конкрементов отмечается меньшая частота микролитов (55%) и несколько больше коралловидных камней (4,2%), тем не менее достоверных различий по диаметру конкрементов между группами не выявлено.

Частота рецидивирующего течения нефролитиаза была сопоставима в обеих группах (для группы МКБ 53,7%, для группы НЛ на фоне ПГПТ – 49,7%, $p=0,15$). Таким образом, различий по клиническому течению нефролитиаза между группами не отмечается (Рисунок 4).

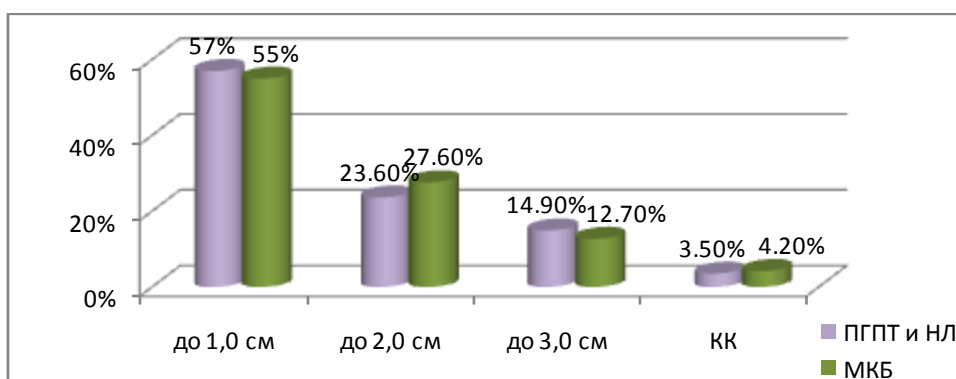


Рисунок 4. Распределение пациентов в зависимости от диаметра конкрементов

Между пациентами с НЛ на фоне ПГПТ и группой МКБ в соответствии с основными лабораторными проявлениями ПГПТ имелись достоверные различия по уровню ПТГ, общего и ионизированного кальция. При этом, группы больных были сопоставимы по уровню креатинина (70 [62;92] vs 69,9 [60,6;83,2]), СКФ (83 [61;101] vs 85,3 [64; 91] для группы НЛ на фоне ПГПТ и группы МКБ, соответственно, $p=0,76$ и $p=0,56$), мочевой кислоты ($p=0,47$).

У больных НЛ на фоне ПГПТ в сравнении с больными МКБ отмечался достоверно более низкий уровень 25 (ОН)D (9,2 vs 16,7 нг/мл, $p<0,05$). Тем не менее, в группе больных с МКБ у большей части пациентов отмечено снижение уровня витамина Д в крови различной степени тяжести: гиповитаминоз Д (15-30 нг/мл) наблюдался в 60,3% и дефицит (менее 15 нг/мл) - в 36,2%. В группе больных МКБ в 38% случаев отмечено повышение уровня ПТГ (срПТГ 79,3 [69,01;112,0] нг/мл), что было расценено как вторичный ГПТ и на фоне проведения терапии нативными препаратами витамина Д была достигнута нормализация уровня ПТГ.

Пациенты в группе с МКБ характеризовались гипокальциурией в 15% и в 11% - гиперкальциурия. Повышенная экскреция кальция с мочой была расценена как результат наличия камней почек и не связанная с ПГПТ.

При сравнении лабораторных показателей в суточной моче у больных НЛ на фоне ПГПТ подтверждена более выраженная кальциурия (8,12 vs 4,16 ммоль/сут, $p=0,000$) и выявлена более выраженная оксалатурия (0,484 vs 0,394 ммоль/сут, $p=0,0167$).

Средние значения других показателей мочи (фосфатурия, оксалатурия, цитратурия, уратурия, экскреция калия, натрия, хлоридов) были схожими и не отличались в обеих группах (Таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика показателей суточной мочи у больных НЛ на фоне ПГПТ и группой МКБ.

Показатель	Группа НЛ на фоне ПГПТ	Группа МКБ	p
Диурез, л	1,8 [1,1;2,0]	1,7 [1,4;2,0]	0,68
Кальций, ммоль/сут	8,12[5,16;10,41]	4,16[2,71;7,05]	0,00
Фосфаты, ммоль/сут	32,2[21,5;38,8]	27,7 [20,4;34,9]	0,31
магний, ммоль/сут (n=35)	4,06 [2,95;4,55]	3,93 [3,15;5,2]	0,87
Натрий, ммоль/сут	135,6[96,3;159,3]	144 [84;189]	0,52
Калий, ммоль/сут	58[45;74,5]	51,2 [41;56,8]	0,81
Хлор, ммоль/сут	129,7 [89,2;159,6]	140 [94,4;204]	0,13
МК, мкмоль/сут	3012 [2205;3267]	2829[1864;4165]	0,89
Цитраты, мг/сут (n=35)	500,6 [283,9;668,4]	445 [216;609,6]	0,06
Сульфаты, мг/сут (n=35)	2582 [2451;2775]	2598 [2440;2876]	0,31
Оксалаты, мг/сут (n=35)	0,484 [0,3;0,57]	0,394 [0,34;0,67]	0,01

Пациенты с МКБ так же характеризовались гиперкальциурией и гипероксалатурией, но достоверно реже, чем пациенты с НЛ на фоне ПГПТ (гиперкальциурия 48,3% vs 28,2% и гипероксалатурии 42,5% vs 11% соответственно, $p < 0,05$).

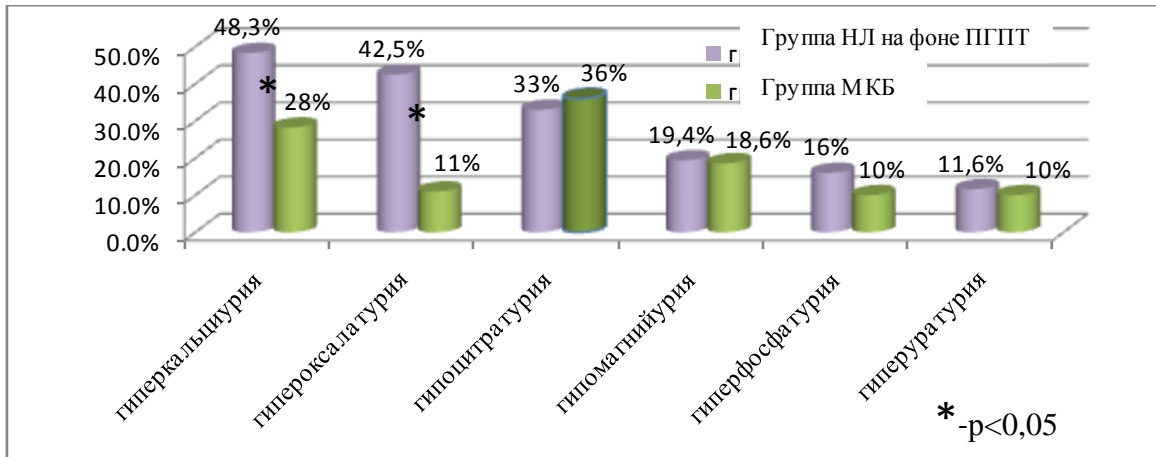


Рисунок 9. Частота выявления различных нарушений суточной мочи в группе НЛ на фоне ПГПТ и в группе больных МКБ

Ряд авторов, как и в нашем исследовании, у больных с НЛ при ПГПТ по сравнению с больными МКБ отмечает значительно большую экскрецию кальция и оксалата с мочой, а также гиперсатурацию мочи кальцием и оксалатом [83]. При этом, у больных МКБ как правило отмечается большая частота гипернатрийурии, гипоцитратурии, гипомагниурии, гиперуратурии [82]. Такой результат обусловлен ведущей роль нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных ПГПТ.

6.0 Генетические полиморфизмы как факторы риска нефролитиаза у больных с ПГПТ

НЛ является многофакторной патологией, в связи с чем помимо клинико-лабораторных показателей важная роль отводится оценке генетических маркеров способных повышать риск камнеобразования. В качестве возможных генов-кандидатов прежде всего рассматриваются гены, участвующие в регуляции кальций-фосфорного обмена. Среди них, учитывая их роль в кальций-фосфорном обмене, наиболее вероятна взаимосвязь с полиморфизмами генов VDR и CASR.

6.1 Результаты исследования полиморфизмов гена VDR у пациентов с ПГПТ при наличии и отсутствии нефролитиаза

Полиморфизмы рецептора витамина Д были исследованы у 169 пациентов с ПГПТ, из которых 113 с НЛ и 56 без НЛ. Обе группы не отличались по возрасту (56 [49;61] лет vs 57 [49;63] лет, $p=0,886$) и полу ($p=0,15$). По данным лабораторного обследования больные в группе НЛ характеризовались достоверно более высоким уровнем ПТГ ($p=0,000$), общего и ионизированного кальция ($p=0,01$ и $p=0,00$) и значимо не отличались по уровню 25(OH)D ($p=0,15$), суточной кальцийурии ($p=0,68$). Результаты исследования указывают на большую распространенность полиморфизмов VDR у больных ПГПТ. (Рисунок 12)

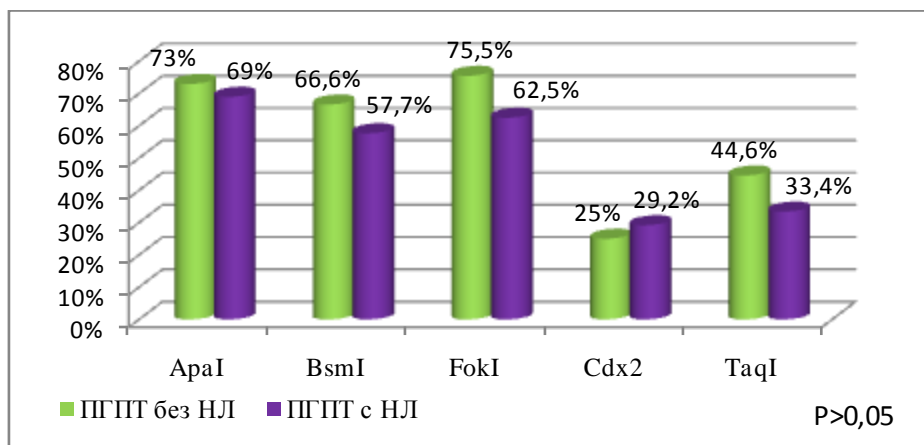


Рисунок 12. Частота выявления различных полиморфизмов гена рецептора VDR в обеих группах

Полиморфизм ApaI (rs7975253) гена VDR. По результатам анализа частота полиморфизма ApaI значимо не отличалась между группами. (Рисунок 12). Наиболее распространенным генотипом в обеих группах являлся генотип Aa, который встречался среди больных с НЛ с частотой 47,8% и среди больных без НЛ – в 55,4% (Рисунок 13). Нормальный генотип AA встречался с меньшей частотой и присутствовал в 31% случаев среди больных с НЛ и в 28,6% случаев в группе без НЛ. Гомозиготный генотип aa встречался реже всего, в 21,2% случаев у больных с НЛ и в 17,9% случаев в группе без НЛ. Различия частот генотипов не достигают статистически значимых величин ($p=0,65$). В исследуемых выборках больных ПГПТ преобладал аллель А, который

присутствовал в 54,9% в группе с НЛ и 55,4% в группе без НЛ. Частота аллеля а в группе НЛ оказалась 45,1% и в 45,5% в группе без НЛ ($p=0,94$).

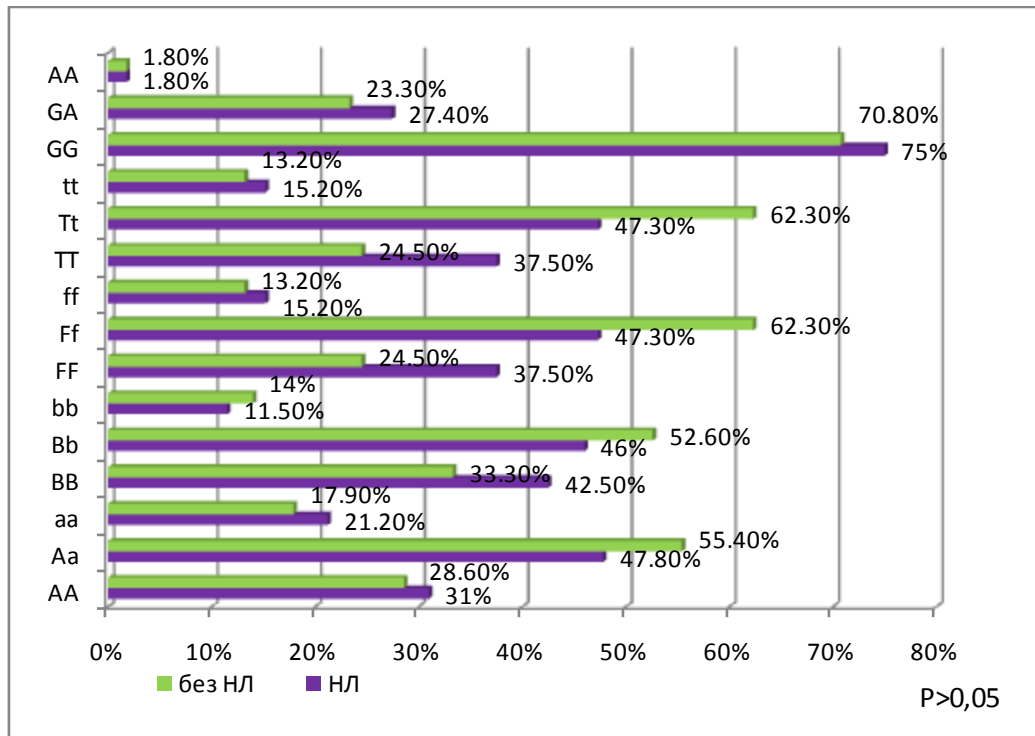


Рисунок 13. Частота выявления различных генотипов VDR в обеих группах больных.

Полиморфизм BsmI (rs 1544410) гена VDR. Частота полиморфизма BsmI достоверно не различалась при наличии и отсутствии НЛ (Рисунок 13). Наиболее распространенным генотипом у больных в обеих группах был гетерозиготный генотип Bb, среди больных группы НЛ его частота составила 46%, тогда как среди группы без НЛ его частота была несколько выше, 52,6%. (Таблица 18). Гомозиготный генотип bb встречался с наименьшей частотой, среди больных с НЛ - в 11,5% случаев, а среди больных без НЛ в 14%. Нормальный генотип BB был представлен в 42,5% случаев у больных НЛ и в 33,3% случаев у больных без НЛ. В целом, по исследуемым параметрам значимых различий не получено ($p=0,51$). В обеих выборках больных ПГПТ преобладающим был В аллель, его частота в группе НЛ была выше, чем в группе без НЛ (65,5% vs 59,6%). Аллель b присутствовал в 34,5% в группе НЛ и 40,4% в группе без НЛ. Значимых различий в частота аллелей полиморфизма BsmI получено не было (Таблица 18).

Таблица. 18. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена рецептора витамина Д в выборке больных ШПТ

Генотипы и аллели	Группы		X ²	p
	Группа НЛ	Группа без НЛ		
ApaI(rs7975253)				
n	113	56	-	-
AA	31% (n=35)	28,6% (n=15)	0,86	0,65
Aa	47,8% (n=54)	55,4% (n=31)		
aa	21,2% (n=24)	17,9% (n=10)		
A аллель	54,9%	45,1 %	0,0	0,94
a аллель	54,5%	45,5%		
Bsml(rs 1544410)				
n	113	56	-	-
BB	42,5 % (n=48)	33,3%(n=19)	1,34	0,51
Bb	46% (n=52)	52,6%(n=30)		
bb	11,5%(n=13)	14%(n=8)		
B аллель	65,5%	59,6%	1,11	0,29
b аллель	34,5%	40,4%		
FokI(rs 2228570)				
n	112	56	-	-
FF	37,5% (n=42)	24,5%(n=13)	3,45	0,18
Ff	47,3% (n=53)	62,3%(n=33)		
ff	15,2%(n=17)	13,2%(n=7)		
F аллель	61,2%	55,7%	0,9	0,34
f аллель	38,8%	44,3%		
TaqI(rs731236)				
n	114	56	-	-
TT	66,7 % (n=76)	55,4 % (n=31)	2,26	0,12

Tt	28,1% (n=32)	35,7 % (n=20)		
tt	5,3 % (n=6)	8,9% (n=5)		
Таллель	80,8%	72,3%	2,47	0,32
таллель	19,3%	26,8%		
Cdx2(rs 11568820)				
n	113	56	-	-
GG	70,8 % (n=80)	75 % (n=42)	0,35	0,84
Ga	27,4% (n=31)	23,2 % (n=13)		
aa	1,8 % (n=2)	1,8% (n=1)		
G аллель	84,5%	86,6 %	0,26	0,61
ааллель	15,5%	13,4 %		

Полиморфизм FokI (rs 2228570) гена VDR. Анализ частоты генотипов FokI показал, что с наибольшей частотой в обеих группах больных ПГПТ встречался гетерозиготный генотип Ff, который имелся у 47,3% случаев в группе НЛ и с большей частотой (в 62,3%) он встречался в группе без НЛ (Таблица 18). Нормальный генотип FF присутствовал у 37,5% больных в группе НЛ, с меньшей частотой он присутствовал у больных без НЛ, в 24,5%. Наиболее редким был генотип ff, он наблюдался у 15,2% при наличии НЛ и 13,2% больных без НЛ. В целом, различия между выборками в зависимости от наличия и отсутствия НЛ не достигли уровня значимости ($p=0,18$). В исследуемых группах больных с ПГПТ преобладал F аллель, частота которого в группе НЛ составила 61,2%, а в группе без НЛ - 55,7%; аллель f присутствовал в 38,8% в группе НЛ и в группе без НЛ в 44,3%, но различия между сравниваемыми группами не значимы ($p=0,34$). (Таблица 18).

Полиморфизм Cdx2 (rs 11568820) гена VDR. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма существенно не различались между группами (Таблица 18). По итогам проведенного анализа в изучаемых группах больных ПГПТ гомозиготный генотип GG присутствовал чаще в обеих группах, в 75% в группе НЛ и в 70,8% в группе без НЛ. Наиболее редким являлся генотип aa, который

наблюдался с одинаковой частотой в обеих группах (1,8%). Гетерозиготный генотип Ga встречался с небольшой частотой, в 27,4% случаев с НЛ и в 23,2% случаев в группе без НЛ. Различия между исследуемыми выборками не достигли статистической значимости ($p=0,85$). Встречаемость аллелей в обеих выборках была следующей: в группе НЛ G аллель встречался в 84,5%, у больных в группе без НЛ - 86,6%; аллель a наблюдался в 15,5% у больных с НЛ и в 13,4% у больных без НЛ ($p=0,61$). (Таблица 18)

Полиморфизм TaqI (rs731236) гена VDR. Частота полиморфизма TaqI не различались в зависимости от наличия НЛ. (Таблица 18). Так, в группе НЛ частота нормального генотипа TT оставила 66,7%, генотипа Tt- 28,1%, генотипа tt- 5,3%. В группе без НЛ генотип TT составил 55,4%, генотип Tt- 35,7%, генотип tt- 8,9% ($p=0,12$). Аллель T наиболее распространен в обеих выборках, встречался в 80,8% в группе НЛ и с меньшей частотой 72,3% в группе без НЛ. Аллель t присутствовал в 19,3% в группе НЛ и с большей частотой в 26,8%, в группе без НЛ ($p=0,32$). (Таблица 18).

Заключение. Таким образом по данным проведенного нами пилотного исследования мы выявили высокую распространенность полиморфизмов VDR у больных ПГПТ. Стоит отметить, что крупных популяционных исследований, демонстрирующих распространенность полиморфизмов VDR на российской популяции не проводилось. По полученным результатам, подтверждения влияния полиморфизмов VDR на риск возникновения НЛ не обнаружено получено. Частоты аллелей и генотипов для 5 полиморфизмов значимо не отличались в группах с НЛ и без НЛ. Возможно, полученный нами результат обусловлен популяционными особенностями распространенности полиморфизмов VDR в нашей популяции, а также объем изученной выборки не может являться достаточно репрезентативным для оценки достоверности результатов. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

По данным литературы, проведено лишь несколько работ по изучению взаимосвязи полиморфизмов VDR с клиническими проявлениями ПГПТ

[31,58,62,66], но в них не оценивалась ассоциация VDR с наличием камней почек. По имеющимся данным подтверждена взаимосвязь ряда полиморфизмов VDR с развитием МКБ в общей популяции [2].

6.1.2. Влияние полиморфизмов гена VDR на показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние костной ткани

Клинические проявления ПГПТ характеризуются большой гетерогенностью. Ряд исследователей изучал вклад генетических маркеров в тяжесть проявлений ПГПТ [31,58,62,66]. Pacheco D и соавт. при анализе одного полиморфизма (Bstm) не выявили значимой связи с показателями фосфорно-кальциевого обмена у больных с ПГПТ [66]. Monika H. E. и соавт. так же анализируя один полиморфизм (AraI) не выявил его связи с показателями кальций-фосфорного обмена, но показал, что при наличии аллеля А показатели МПК в позвоночнике были ниже [62].

В нашем исследовании мы так же проанализировали клинико-лабораторные показатели при различных генотипах полиморфизмов VDR.

Полиморфизм AraI гена VDR у пациентов с ПГПТ. Основных показатели, характеризующие кальций- фосфорный обмен (уровни ПТГ, 25 (ОН)D, общего и ионизированного кальция, фосфора, кальцийурии, фосфатурии) при попарном сравнении между генотипами AA, Aa и aa значимо не различались ($p > 0,05$ для всех). Так же между генотипами и аллелями полиморфизма AraI не отмечалось различий по уровню показателей, отражающих костный метаболизм.

При этом при наличии генотипа AA по сравнению с генотипами Aa и aa имелись более высокие средние уровни остеокальцина, b-crosslaps и ПТГ, что указывает на более активные процессы костного обмена в данной группе, но различия статистически не значимы. (Таблица 19)

Минеральная плотность костной ткани при носительстве различных генотипов AA, Aa или aa гена рецептора витамина D во всех отделах скелета практически не меняется. (Таблица 20)

Таблица 19. Показатели кальций –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма ApaI.

Параметры	ApaI				p
	AA	Aa	aa	Aa+aa	
ПТГ, пг/мл	421,8[133,6 ;475]	410,3 [130;359,8]	470,6 [123,6; 540]	481,5 [126,3;496]	NS
ОК, нг/мл	106,9 [47;120]	85,9 [37,9;90,4]	79,3 [30,3;176,1]	89,5 [31,7;112,6]	NS
СТХ, нг/мл	1,56 [0,65;2,0]	1,35 [0,676;1,61]	1,32 [0,49;1,89]	1,4 [0,633;1,66]	NS
25(OH)D, нг/мл	11,3 [7,0;15,6]	11,9 [8,04;15,2]	12,0 [7,8;15,1]	12,1 [7,8;15,4]	NS
Са общий, ммоль/л	2,94 [2,71;3,05]	2,95 [2,75;3,1]	3,0 [2,7;3,35]	2,96 [2,73;3,1]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,42 [1,29;1,45]	1,36 [1,26;1,47]	1,43 [1,27;1,58]	1,39 [1,27;1,47]	NS
ЩФ, Ед/л	267 [86;320,5]	202,8 [78;268,7]	201,4 [75;223]	357,6 [78;225]	NS
Са, ммоль/сут	8,98 [6,78;11,1]	8,33 [4,56;10,58]	8,43 [5,0;11,1]	8,33 [4,76;10,5]	NS
Фосфор, ммоль/сут	33,6 [20,2;38,3]	33,0 [21,5;49,9]	29,6 [21;32]	31,5 [21,0;37,5]	NS

Таблица 20. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма ApaI (г/см²).

Параметр	ApaI				p
	AA	Aa	aa	Aa+aa	
L1-L4	0,969 [0,845;1,117]	0,917 [0,777;1,085]	0,946 [0,828;1,049]	0,908 [0,771;1,046]	NS
TotalHip	0,829 [0,718;0,969]	0,819 [0,755;0,920]	0,807 [0,63;0,910]	0,798 [0,709;0,915]	NS
Neck	0,766 [0,671;0,908]	0,753 [0,674;0,873]	0,754 [0,625;0,864]	0,740 [0,643;0,856]	NS

Radius total	0,423 [0,361;0,501]	0,446 [0,389;0,503]	0,476 [0,362;0,594]	0,444 [0,377;0,508]	NS
Radius 33%	0,511 [0,416;0,59]	0,524 [0,458;0,601]	0,534 [0,445;0,618]	0,515 [0,434;0,598]	NS

Полиморфизм BsmI гена VDR у пациентов с ПГПТ. Средние уровни кальция общего и ионизированного, фосфора, кальцийурии, фосфатурии практически не различались при разных генотипах исследуемого полиморфизма ($p > 0,05$). (Таблица 21)

По результатам проведенного анализа, было зафиксировано, что носители генотипа bb имеют значимо более низкое содержание остеокальцина по сравнению с носителями генотипа BB+Bb (68,2[25,5;108,9] vs 93,15 [34,5;115,5], $p = 0,041$). При этом, при генотипе bb уровень b-crosslaps был достоверно ниже как при сравнении с генотипом BB, так и при сравнении с BB+Bb ($p = 0,047$ и $p = 0,036$). Кроме того, имелась тенденция к более низкому уровню ПТГ ($p = 0,06$) при наличии данного генотипа, в сравнении с Bb и BB+Bb генотипами. Пациенты с генотипом bb характеризовались более высоким уровнем костной плотности во всех отделах скелета, однако статистической значимости эти различия достигли только в области позвоночника ($p = 0,038$ для bb vs Bb, $p = 0,027$ для bb vs Bb) (Таблица 22). По полученным результатам можно предполагать протективную роль генотипа bb на костный обмен.

Таблица 21. Показатели кальций –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма BsmI.

Параметр	BsmI				p
	BB	Bb	bb	BB+Bb	
ПТГ, пг/мл	450,2 [125;389,9]	518,2 [130,8;542]	458,8 [114,3;570]	486,8 [125,9;475]	NS
ОК, нг/мл	91,4 [37,9;94,4]	101,69 [35,9;129,5]	68,2 ³ [25,5;108,9]	93,15 [34,5;115,5]	$P < 0,05$
СТХ, нг/мл	1,45 [0,626;1,78]	1,51 [0,67;1,67]	1,093 ^{1,2} [0,428;1,31]	1,43 [0,633;1,7]	$P < 0,05$

25(OH)D, нг/мл	11,7 [7,39;15,8]	11,5 [2,48;15,1]	13,4 [7,8;15,5]	11,8 [7,7;15,5]	NS
Ca общий, ммоль/л	2,92 [2,7;3,06]	2,96 [2,76;3,13]	2,95 [2,68;3,08]	2,94 [2,71;3,09]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,4 [1,28;1,44]	1,38 [1,28;1,47]	1,42 [1,24;1,59]	1,39 [1,28;1,47]	NS
ЩФ, Ед/л	367,7 [67;300,05]	356,1 [86;237]	315,9 [55;237,9]	356,2 [79;246,8]	NS
Кальций ммоль/сут	8,51 [5,8;10,5]	8,7 [4,2;11,4]	7,76 [4,8;10,5]	8,51 [5,2;10,5]	NS
Фосфор, ммоль/сут	34,5 [20,2;38,4]	31,3 [21,5;37,5]	28,3 [22;30,69]	32,3 [21;37,5]	NS

¹p=0,047 BBvsbb, ²p=0,036 BB+Bbvsbb, ³p=0,041 BB+Bbvsbb

Таблица 22. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма BsmI (г/см²).

Параметр	BsmI				p
	BB	Bb	Bb	BB+Bb	
L1-L4	0,96 [0,821;1,136]	0,881 ^{1,2} [0,744;0,994]	0,979 [0,869;1,117]	0,924 [0,774;1,096]	P<0,05
Total Hip	0,821 [0,718;0,954]	0,789 [0,678;0,905]	0,84 [0,714;0,923]	0,808 [0,714;0,923]	NS
Neck	0,749 [0,666;0,867]	0,738 [0,634;0,841]	0,784 [0,719;0,864]	0,748 [0,649;0,861]	NS
Radius total	0,429 [0,379;0,501]	0,432 [0,366;0,503]	0,489 [0,380;0,594]	0,427 [0,371;0,505]	NS
Radius 33%	0,507 [0,429;0,574]	0,508 [0,425;0,601]	0,579 [0,459;0,667]	0,504 [0,429;0,598]	NS

¹p=0,038bbvsBb, ²p=0,027 bbvsBb

Полиморфизм FokI гена VDR у пациентов с ПГПТ. Средние уровни общего и ионизированного кальция, фосфора, кальциурии, фосфатурии при попарном сравнении практически не различались между различными генотипами исследуемого полиморфизма. (Таблица 23).

При оценке полиморфизма FokI было выявлено, что у носителей генотипа FF имеется достоверно более высокий уровень 25 (ОН)D в крови, чем при наличии генотипа ff и Ff ($p=0,014$). Носители аллеля F имели тенденцию к более высокому уровню ПТГ, ЩФ и маркеров костного обмена ($p>0,05$). Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения полученных данных. Различий в показателях костной плотности у носителей различных генотипов полиморфизма не выявлено (Таблица 24).

Таблица 23. Показатели кальций –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма FokI.

Параметры	FokI				p
	FF	Ff	ff	FF+Ff	
ПТГ, пг/мл	672,7 [103,5;815,4]	524,8 [130,9;475,3]	380,7 [126;507]	466,5 [126,6;475]	NS
ОК, нг/мл	112,7 [30,3;300]	97,7 [37,7;120]	84,2 [32,9;106]	91,9 [35,9;111]	NS
СТХ, нг/мл	1,61 [0,529;2,23]	1,53 [0,66;1,78]	1,26 [0,6;1,56]	1,42 [0,65;1,6]	NS
25(ОН)D, нг/мл	14,8 ^{1,2,3} [11,2;18,0]	10,69 [6,95;13,5]	11,9 [7,8;15,2]	11,2 [7;14,4]	$P<0,05$
Са общий, ммоль/л	2,92 [2,75;3,06]	2,98 [2,73;3,23]	2,92 [2,7;3,07]	2,96 [2,71;3,1]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,39 [1,29;1,4]	1,39 [1,27;1,5]	1,42 [1,2;1,47]	1,4 [1,2;1,49]	NS
ЩФ, Ед/л	436,5 [93;246]	407,7 [84;282,1]	261,4 [84;224]	352,6 [84;248]	NS
Кальций, ммоль/сут	75 [41;104]	85,4 [73,5;103]	83,1 [64;102,7]	84,4 [69;103]	NS

Фосфор, ммоль/сут	7,41 [4,07;10,08]	9,17 [5,48;12,05]	8,16 [4,76;10]	8,7 [5,2;11,4]	NS
----------------------	----------------------	----------------------	-------------------	-------------------	----

¹p=0,047 ffvsFF ²p=0,0032 FfvsFF ³p=0,014 ff+FfvsFF

Таблица 24. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма FokI (г/см²).

Параметр	FokI				p
	FF	Ff	Ff	FF+Ff	
L1-L4	0,915 [0,78;0,797]	0,93 [0,775;1,105]	0,922 [0,814;1,112]	0,925 [0,778;1,059]	NS
Total Hip	0,812 [0,71;0,929]	0,799 [0,719;0,915]	0,814 [0,617;1,004]	0,805 [0,714;0,921]	NS
Neck	0,742 [0,634;0,841]	0,747 [0,664;0,861]	0,745 [0,617;0,888]	0,745 [0,649;0,856]	NS
Radius total	0,448 [0,388;0,517]	0,431 [0,35;0,502]	0,419 [0,362;0,503]	0,437 [0,376;0,505]	NS
Radius 33%	0,52 [0,449;0,585]	0,507 [0,413;0,595]	0,504 [0,459;0,574]	0,512 [0,429;0,59]	NS

Полиморфизм Cdx2 гена VDR γ пациентов ПГПТ. В связи с низкой частотой гомозиготного генотипа aa в исследуемой группе, генотип aa рассчитывался одновременно с гетерозиготным генотипом Ga. Анализ биохимических параметров крови показал, что при наличии различных генотипов полиморфизма Cdx2 средние уровни кальциемии, фосфатемии, кальциурии и фосфатурии существенно не различаются (Таблица 25).

При этом, содержание ПТГ, маркеров синтеза (остеокальцина) и резорбции костной ткани (ЩФ, b-crosslaps) было выше при носительстве объединенного генотипа Ga+aa, чем при генотипе GG, но результат не достиг уровня статистической значимости.

При оценке показателей минеральной плотности костной ткани между генотипами Cdx2 величина МПК во всех отделах скелета была практически одинаковой и не зависела от наличия генотипов VDR. (Таблица 26).

Таблица 25. Показатели кальция –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма Cdx2.

Параметры	Cdx2		p
	GG	Ga+aa	
ПТГ, пг/мл	459,9 [126,3;494,6]	533,4 [116,5;404]	NS
ОК, нг/мл	88,3 [35,8;107,4]	106,1[31,3;149,5]	NS
СТХ, нг/мл	1,4 [0,645;1,67]	1,52 [0,62;1,7]	NS
25(OH)D, нг/мл	11,8 [7,9;15,1]	12 [6,5;17,3]	NS
Са общий, ммоль/л	2,94 [2,73;3,09]	2,96 [2,68;3,13]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,39 [1,27;1,47]	1,41 [1,28;1,52]	NS
ЩФ, Ед/л	203 [77,4;224]	225,2 [86;302,5]	NS
Кальций, ммоль/сут	8,9 [5,64;11,1]	7,42[3,67;10,2]	NS
Фосфор, ммоль/сут	33,57 [21,5;42,9]	28,6 [19,2;30,4]	NS

Таблица 26. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма Cdx2 (г/см²).

Параметр	Cdx2		P
	GG	Ga+aa	
L1-L4	0,934[0,787;1,105]	0,903[0,771;1,016]	NS
Total Hip	0,812[0,718;0,919]	0,801[0,643;0,976]	NS
Neck	0,752[0,661;0,849]	0,736[0,617;0,915]	NS
Radius	0,443[0,38;0,512]	0,425[0,334;0,48]	NS

total			
Radius 33%	0,516[0.454;0,599]	0,508[0,398;0,59]	NS

Полиморфизм ТаqI гена VDR γ пациентов с ПГПТ. Анализ результатов биохимического исследования показал практически одинаковые данные по средним уровням показателей фосфорно-кальциевого обмена между различными генотипами и аллелями полиморфизма ТаqI гена рецептора VDR (Таблица 27)

Среди носителей генотипа tt+Tt имелась тенденция к более высокому содержанию ПТГ, остеокальцина и более низкому уровню маркера резорбции костив-crosslaps при сравнении с носителями генотипа TT, однако так же различия не достигают достоверной разницы.

В этой же группе отмечалась статистически не значимая более высокая МПК в позвоночнике и бедренной кости. В остальных отделах скелета значимых различий не получено. (Таблица 28)

Таблица 27. Показатели кальция –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма ТаqI.

параметры	ТаqI		p
	TT	Tt+tt	
ПТГ, пг/мл	480,6 [125,9;496,4]	529,4 [126,3;542]	NS
ОК, нг/мл	94,4 [38,6;118,6]	99,4[32,9;119,5]	NS
СТХ, нг/мл	2,49 [0,65;1,7]	1,47 [0,54;1,89]	NS
25(OH)D, нг/мл	12,6 [7,47;15,6]	12 [7,7;15,4]	NS
Са общий, ммоль/л	2,91 [2,73;3,13]	2,91 [2,71;3,05]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,35 [1,28;1,47]	1,38 [1,26;1,49]	NS
ЩФ, Ед/л	328,8 [84;302,5]	429,1 [79;223,2]	NS
Кальций, ммоль/сут	84,4 [70;102]	81,9 [58;104]	NS

Фосфор, ммоль/л	10 [5,9;11,1]	8,2 [4,09;10,9]	NS
Фосфор ммоль/сут	33,7 [20,3;39,8]	32,1 [22,6;36,7]	NS

Таблица 28. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма TaqI (г/см²).

Параметр	TaqI		P
	TT	Tt+tt	
L1-L4	0,898[0,778;1,105]	0,934[0,821;1,066]	NS
Total Hip	0,797[0,72;0,913]	0,829[0,716;0,924]	NS
Neck	0,75[0,649;0,867]	0,735[0,659;0,507]	NS
Radius total	0,448[0,37;0,51]	0,447[0,384;0,507]	NS
Radius 33 %	0,537[0,422;0,598]	0,524[0,458;0,601]	NS

6.2. Результаты исследования полиморфизмов гена кальций чувствительного рецептора (CASR) у пациентов с ПГПТ при наличии и отсутствии нефролитиаза

Исследование полиморфизмов CASR было проведено у 187 пациентов с ПГПТ: у 115 лиц с НЛ и 85 без НЛ. Группы больных были сопоставимы по возрасту ($p=0,19$) и полу ($p=0,23$). По результатам анализа отмечена большая распространенность полиморфизмов CASR у больных ПГПТ (Рисунок 15).

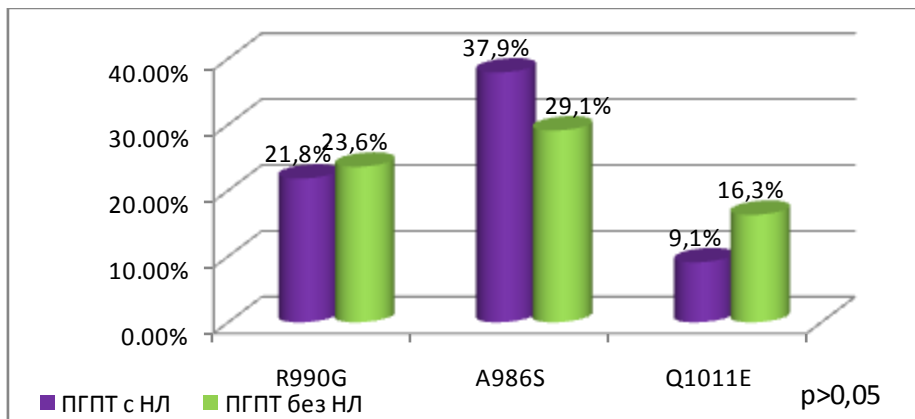


Рисунок 15. Частота выявления различных полиморфизмов CASR в обеих группах

Полиморфизм R990G(rs1042636) гена CASR. Выявлено, что аллель R наиболее распространен в обеих группах и встречается в 86,8% в группе НЛ и в 87,9% в группе без НЛ, а частота выявления аллеля G имеет небольшую частоту и составила лишь 13,2% больных в группе НЛ и 12,1% больных без НЛ, различия между группами не достигли статистически значимых величин ($p=0,74$). (Рисунок 15). У пациентов с НЛ и без НЛ частота различных генотипов была практически одинаковой и достоверно не различалась между группами, в группе НЛ распределение генотипов было следующим: генотип RR- 76,4%, RG- 20,9%, GG 2,7%; в группе без НЛ - генотип RR 78,2%, RG 19,5% и генотип GG в 2,3% ($p=0,93$) (Рисунок 16).

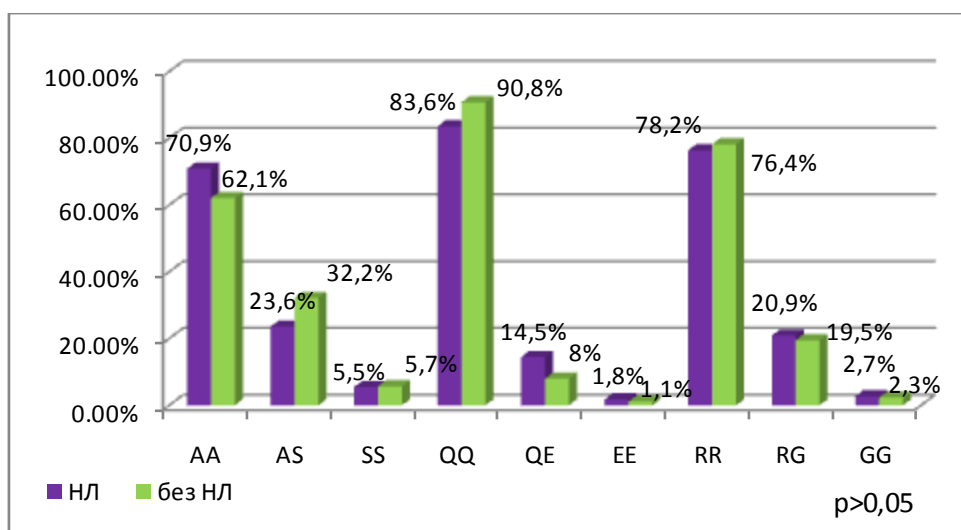


Рисунок 16. Частота выявления различных генотипов CASR в обеих группах

Полиморфизм Q1011E(rs1801726) гена CASR. В обеих обследованных выборках распространенность полиморфизма Q1011E CASR статистически между выборками не различались ($p=0,14$) (Рисунок 16). Было установлено, что аллель Q в исследуемой выборке присутствовал наиболее часто, в 90,9% среди больных в группе НЛ, с большей частотой, в 94,8% в группе без НЛ. У больных из группы НЛ частота аллеля E составила 9,1% и с меньшей частотой у больных без НЛ- 5,2%. Распределение генотипов в выборке пациентов с НЛ характеризовалось присутствием генотипа QQ 83,6%, генотипа QE 14,5% и EE в 1,8%; в выборке пациентов без НЛ- генотип QQ встречался с большей

частотой, 90,8%, генотипы QE и EE в меньшей частоте, 8,0% и 1,1% соответственно. (Таблица 29). Таким образом, различий частот генотипов и аллелей между сравниваемыми выборками в зависимости от наличия НЛ не получено ($p=0,33$ и $p=0,14$ соответственно).

Таблица 29. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена CASR в выборке больных ПГПТ.

Генотипы и аллели	Группы		X^2	p
	Группа НЛ	Группа без НЛ		
A986S(rs1801725)				
n	115	85	-	-
AA	68,7% (n=79)	63,9% (n=53)	0,96	0,62
AS	25,2% (n=29)	31,3% (n=26)		
SS	6,1% (n=7)	4,8% (n=4)		
Ааллель	81,3%	79,5 %	0,2	0,66
Саллель	18,7%	20,5%		
R990G(rs1042636)				
n	115	83	-	-
RR	80 % (n=92)	78,3%(n=65)	0,15	0,93
RG	18,3%(n=21)	19,3%(n=16)		
GG	1,7%(n=2)	2,4%(n=2)		
R	89,1%	88%	0,13	0,72
G	10,9%	12%		
Q1011E (rs1801726)				
n	115	83	-	-
QQ	83,5% (n=96)	84,3%(n=70)	0,19	0,91
QE	14,8% (n=17)	13,3%(n=11)		
EE	1,7%(n=2)	2,4%(n=2)		
Q аллель	90,9%	91%	0,0	0,97

Е аллель	9,1%	9%		
----------	------	----	--	--

Полиморфизм A986S(rs1801725) гена CASR. В обеих обследованных выборках распространенность полиморфизма A986S статистически между выборками не различались. (Таблица 29). При сравнительном анализе в обеих выборках наиболее распространенным генотипом являлся AA, он встречался в 70,9% больных в группе НЛ и в меньшей частоте в выборке больных без НЛ 62,1%. Гетерозиготный генотип AS встречался в 23,6% и 32,2% в группе с и без НЛ, соответственно. С наименьшей частотой встречался гомозиготный генотип SS и наблюдался в примерно равных случаях среди больных с и без НЛ, в 5,5% и 5,7% случаев соответственно (Таблица 29). Наиболее распространенным аллелем в обеих группах был А аллель и наблюдался в 82,7% среди больных с НЛ, в меньшей частоте в 78,2% среди больных без НЛ. Аллель S встречался в 17,3% и 21,2% случаев соответственно. Различия в распределении генотипов и встречаемости аллелей в исследуемых группах не достигли статистически значимых величин ($p=0,39$ и $p=0,25$).

Заключение. Таким образом, по результатам нашего пилотного исследования мы не выявили достоверной связи полиморфизмов CASR с развитием НЛ на фоне ПГПТ. При анализе трех полиморфных вариантов частота полиморфизмов достоверно не отличалась между выборками. О взаимосвязи полиморфизмов CASR и развитием НЛ при ПГПТ в литературе имеется немного информации [14,49,71]. В частности, Corbetta S и соавт. (n=94) при исследовании тех же трех полиморфизмов (A986S, R990G, Q1011E) показал, что при наличии 990G аллеля имеется достоверно большая частота НЛ среди больных ПГПТ [30]. Ряд авторов не обнаружили взаимосвязи НЛ с полиморфизмами CASR [14,71], что подтверждается данным нашего исследования. Вопрос о роли CASR в патогенезе НЛ при ПГПТ остается открытым.

6.2.1 Влияние полиморфизмов гена CASR на показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние костной ткани

В общей популяции среди лиц без ПГПТ было показано, что полиморфизмы A986S, R990G, Q1011E связаны с уровнем сывороточного кальция, ЩФ, кальциурии[10,30,91,92,93]. Исследования, посвященные оценке связи различных генотипов CASR с клиническими и биохимическими проявлениями ПГПТ единичны[30,39,59,92,101]. HanG. и соавт. (n=164) при анализе трех полиморфизмов получил, один из полиморфизмов R990G полиморфизм достоверно ассоциирован с показателями кальций-фосфорного обмена и МПК[39]. При наличии генотипа RR или RG отмечался более низкий уровень кальция и высокий уровень ЩФ, пациенты с объединенным генотипом RR+RG имели достоверно более низкий уровень МПК в поясничном отделе позвоночника, аллель R был связан с достоверно большей частотой остеопороза. CorbettaS. и соавт. демонстрируют, что при наличии 990G аллеля имеется более высокая экскреция кальция с мочой[30]. MiedlichS. и соавт. выявил, что полиморфизм Q1011E имеет слабую связь с уровнем сывороточного кальция и ПТГ, тогда как изучение полиморфизма A986S не показал какой бы то ни было связи с исследуемыми параметрами[59].

Нами проведено изучение взаимосвязи 3 полиморфных вариантов гена CASR с основными клинико-лабораторными проявлениями заболевания у больных ПГПТ.

Полиморфизм R990G гена CASR у пациентов с ПГПТ. При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена, среди которых (уровень кальциемии, фосфатемии, кальциурии, фосфатурии), средние их уровни практически не различались между различными генотипами R990G. (Таблица 30).

Анализ показателей, отражающих костный обмен, показал, что при носительстве генотипа RR в сравнении с объединенным генотипом RG и GG гена Casr среднее содержание ПТГ, остеокальцина, b-crosslaps и щелочной

фосфатазы при практически одинаковых уровнях 25(OH)D были выше, но различия не достигли статистически значимого уровня. (Таблица 30)

Оценка состояния костной ткани показала, что величина МПК во всех исследуемых областях существенно не меняется в зависимости от носительства генотипа RR или RG+GG и таким образом ассоциации полиморфизма с показателями МПК у больных ПГПТ не получено. (Таблица 31)

Таблица 30. Показатели кальция –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма R990G

Параметры	R990G		p
	RR	RG+GG	
ПТГ, пг/мл	355,6 [125,8;361,1]	277,58 [117,9;335,6]	NS
ОК, нг/мл	86,4 [37,4;98,4]	75,5[47,1;84,6]	NS
СТХ, нг/мл	1,43 [0,7;1,84]	1,22 [0,84;1,57]	NS
25(OH)D, нг/мл	13,5 [7,8;18,4]	13,34 [9,02;16,3]	NS
Са общий, ммоль/л	2,89 [2,7;3,01]	2,86 [2,7;2,98]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,35 [1,25;1,45]	1,34 [1,22;1,43]	NS
ЩФ, Ед/л	387,1 [158;311]	272,3 [165;328]	NS
Кальций, ммоль/сут	8,7 [5,92;10,37]	8,84 [5,92;11,1]	NS

Таблица31. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма R990G (г/см²).

Параметр	R990G		P
	RR	RG+GG	
L1-L4	0,929[0,801;1,05]	0,951[0,795;1,08]	NS
Total Hip	0,813[0,728;0,915]	0,839[0,719;0,937]	NS
Neck	0,754[0,671;0,848]	0,782[0,686;0,867]	NS
Radius total	0,438[0,350;0,505]	0,431[0,361;0,498]	NS
Radius 33%	0,518[0,417;0,601]	0,535[0,424;0,591]	NS

Полиморфизм Q1011E гена CASR γ пациентов с ПГПТ. Сравнительный анализ носителей генотипа QQ и генотипа QE+EE по таким показателям в крови как уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, кальция и фосфора в суточной моче не показал достоверно значимых различий. Средние уровни по указанным параметрам практически не различались между группами. (Таблица 32).

При оценке показателей костного обмена было получено, что при наличии генотипа QQ средние значения таких показателей, как ПТГ, b-crosslaps, остеокальцин были выше, чем при наличии генотипа QE+EE, однако различия не достоверны ($p > 0,05$). Уровень 25(OH)D был практически одинаковым между двумя группами (13,7 vs 12,94, $p > 0,05$).

По результатам денситометрии, что значения МПК во всех исследуемых областях существенно не менялись в зависимости от носительства генотипа QQ или QE+EE и таким образом ассоциации полиморфизма с показателями МПК у больных ПГПТ не получено. (Таблица 33)

Таблица 32. Показатели кальций – фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма Q1011E

Параметры	Q1011E		p
	QQ	QE+EE	
ПТГ, пг/мл	466,9 [120,2;365]	370,55 [140,5;485,4]	NS
ОК, нг/мл	87,68 [34,1;99,2]	79,2 [37,6;119,5]	NS
СТХ, нг/мл	1,41 [0,66;1,89]	1,33 [0,7;1,61]	NS
25(OH)D, нг/мл	13,7 [7,78;18,2]	12,94 [7,77;18,8]	NS
Са общий, ммоль/л	2,9 [2,7;3,01]	2,92 [2,72;3,06]	NS
Са иониз, ммоль/л	1,36 [1,25;1,44]	1,34 [1,25;1,43]	NS
ЩФ, Ед/л	399,8 [158;328]	336,6 [94;290]	NS
Кальций, ммоль/л	8,79 [5,92;11,2]	8,59 [6,66;9,32]	NS

ммоль/сут			
Фосфор, ммоль/сут	31,4 [22,9;37]	34,78 [24,7;36,58]	NS

Таблица 33. Показатели минеральной плотности костной ткани (г/см²) у носителей генотипов полиморфизма Q1011E

Параметр	Q1011E		P
	QQ	QE+EE	
L1-L4	0,918[0,793;1,05]	0,974[0,82;1,1]	NS
Total Hip	0,817[0,716;0,919]	0,811[0,732;0,884]	NS
Neck	0,760[0,673;0,851]	0,758[0,671;0,86]	NS
Radius total	0,429[0,346;0,504]	0,48[0,426;0,533]	NS
Radius 33%	0,511[0,417;0,6]	0,525[0,414;0,590]	NS

Полиморфизм A986Sгена CASR у пациентов с ПГПТ. При сравнении носителей генотипа AAиAS+SS достоверных различий по содержанию общего и ионизированного кальция, фосфора, кальция и фосфора в суточной моче не получено, при этом при наличии генотипа AS+SS имелась тенденция к более высокой экскреции кальция с мочой. (Таблица 34)

Показатели МПК во всех отделах скелета оказались практически одинаковыми во всех областях вне зависимости от наличия генотипов A986S. (Таблица 35)

Таблица 34. Показатели кальций –фосфорного обмена, маркеры костного обмена у носителей генотипов полиморфизма A986S

Параметры	A986S		P
	AA	AS+SS	
ПТГ, пг/мл	484,4[126,2;383]	383,2 [111,5;313]	NS
ОК, нг/мл	88,9 [36,6;106,7]	80,8[33,4;90]	NS
СТХ, нг/мл	1,45 [0,7;1,89]	1,3 [0,65;1,6]	NS
25(OH)D,	13,89 [7,8;18,8]	13 [7,77;17,8]	NS

нг/мл			
Са общий, ммоль/л	2,89 [2,69;3,02]	2,93 [2,72;3,03]	NS
Саиониз, ммоль/л	1,36 [1,24;1,44]	1,36 [1,26;1,43]	NS
ЩФ, Ед/л	424,68 [146;312,7]	315,5 [150,5;303]	NS
Кальций, ммоль/сут	8,44 [5,92;10,3]	9,3 [5,96;11,1]	NS
Фосфор, ммоль/сут	30,8 [22,9;33,7]	34,4 [24,1;43,3]	NS

Таблица 35. Показатели минеральной плотности костной ткани у носителей генотипов полиморфизма A986S (г/см²).

Параметр	A986S		P
	AA	AS+SS	
L1-L4	0,918[0,785;1,04]	0,943[0,806;1,09]	NS
Total Hip	0,809[0,706;0,915]	0,833[0,76;0,919]	NS
Neck	0,750[0,664;0,857]	0,779[0,701;0,843]	NS
Radius total	0,433[0,346;0,504]	0,444[0,370;0,513]	NS
Radius 33%	0,529[0,418;0,61]	0,507[0,431;0,568]	NS

7.0. Генетические полиморфизмы у пациентов с нефролитиазом на фоне ПГПТ в сравнении с больными с МКБ и группой контроля

По данным литературы у пациентов скамнями почек было выявлено, что риск их образования ассоциирован с различными полиморфизмами CASR и VDR[2,49,91]. VezzoliG. и соавт. получили, что гаплотип rs1042636 в 13 раз повышает риск развития МКБ среди лиц в общей популяции [91]. Имеются данные, что полиморфизм R990G ассоциирован с повышением риска развития гиперкальциурии, одного из основных факторов камнеобразования[10,30,92]. Метанализ 17 исследований, в котором оценивалась роль 4 полиморфизмов VDR (FokI, TaqI, BsmI, ApaI) с риском

МКБ, показал, что первые два полиморфизма, f аллель и ff+Ff генотип полиморфизма FokI, и t аллель и tt+Tt генотип полиморфизма TaqI указывают на увеличение риска наличия НЛ [49]. Mossetti G. и соавт. продемонстрировали взаимосвязь полиморфизмов VDR, BsmI и TaqI, с идиопатической гипоцитратурией [64].

В нашем исследовании мы оценили полиморфные варианты CASR и VDR в группе больных НЛ на фоне ПГПТ и группе МКБ в сравнении с группой контроля с целью выявить достоверные ассоциации с наличием камней почек как среди больных МКБ, так и среди больных с ПГПТ.

7.1 Результаты исследования полиморфизмов гена VDR и CASR у пациентов с ПГПТ, при наличии МКБ и группы контроля

Полиморфизм ApaI (rs7975253) гена VDR. При сравнении группы НЛ на фоне ПГПТ и группы МКБ достоверных различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма не получено (Таблица 36). В группе МКБ частота нормального генотипа AA- 30,8%, гетерозиготного генотипа Aa-49,2%, генотипа aa-20% (p=0,95). В группе НЛ на фоне ПГПТ: нормальный генотип AA-29,1%, гетерозиготный генотип Aa- 49,1%, aa- 21,8%. Аллель A встречался в группе МКБ с частотой 55,4%, в группе ПГПТ - 53,6%, аллель a 44,6% в группе МКБ и 46,4% в группе ПГПТ (p=0,75).

Таблица 36. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена VDR среди больных МКБ и группой НЛ на фоне ПГПТ

Генотипы и аллели	Группы		X ²	p
	Группа больных МКБ	Группа НЛ на фоне ПГПТ		
ApaI(rs7975253)				
n	65	113	-	-
AA	30,8 % (20)	31% (n=35)	0,05	0,98
Aa	49,2% (32)	47,8% (n=54)		

aa	20,0% (13)	21,2% (n=24)		
A аллель	55,4	54,9%	0,01	0,92
a аллель	44,6	54,5%		
BsmI(rs 1544410)				
n	65	113	-	-
BB	31,3 (20)	42,5 % (n=48)	2,72	0,26
Bb	51,6 (34)	46% (n=52)		
bb	17,1% (11)	11,5%(n=13)		
B аллель	56,9	65,5%	2,58	0,11
b аллель	43,1	34,5%		
Fok I(rs 2228570)				
n	63	112	-	-
FF	33,3% (n=21)	37,5% (n=42)	1,05	0,59
Ff	50,8% (n=32)	47,3% (n=53)		
ff	15,9%(n=10)	15,2%(n=17)		
F аллель	58,7%	61,2%	0,94	0,33
f аллель	41,3%	38,8%		
Taq(rs731236)				
n	65	114	-	-
TT	52,3 % (n=34)	66,7 % (n=76)	4,2	0,12
Tt	41,3% (n=28)	28,1% (n=32)		
tt	4,6% (n=3)	5,3 % (n=6)		
T аллель	73,8%	80,8%	2,22	0,13
t аллель	26,2%	19,3%		
Cdx2(rs 11568820)				
n	65	113	-	-
GG	76,9 % (n=50)	70,8 % (n=80)	0,79	0,67
Ga	21,5% (n=14)	27,4% (n=31)		
aa	1,5% (n=1)	1,8 % (n=2)		

Галлель	87,7%	84,5%	0,41	0,68
ааллель	12.3%	15,5%		

При сравнении группы МКБ и группы практически здоровых лиц достоверных различий в частоте генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма не получено ($p=0,45$ и $p=0,42$ соответственно).

Полиморфизм BsmI (rs 1544410) гена VDR. Сравнительный анализ не выявил достоверных отличий в частоте генотипов и аллель полиморфизма BsmI между группой МКБ и группой НЛ на фоне ПГПТ ($p=0.35$ и $p=0.16$ соответственно). (Таблица 36). Так, в группе МКБ частота нормального генотипа составила BB 30,8%, в группе НЛ на фоне ПГПТ: 40,9%, частота генотипа Bb 52,3% у больных МКБ и 47,3% у больных с ПГПТ, генотип bb у больных МКБ 16,9% и у больных с ПГПТ в 1,8%. Аллель B наблюдался в 56,9% у больных МКБ и в 64,5% у больных с ПГПТ, аллель b в 43,1% в группе МКБ и в 35,5% в группе ПГПТ.

При сравнении группы МКБ и группы практически здоровых лиц значимых различий в частоте полиморфизма BsmI не получено ($p>0,05$). (Таблица 37)

Таблица 37. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена VDR среди больных МКБ и группой контроля

Генотипы и аллели	Группы		χ^2	p
	Группа больных МКБ	Группа практически здоровых лиц		
ApaI(rs7975253)				
n	65	49	-	-
AA	30,8% (n=20)	27,1% (n=14)	0,45	0,8
Aa	49,2% (n=32)	47,9% (n=23)		
aa	20% (n=13)	25% (n=12)		
A аллель	55,4%	51 %	0,42	0,52
a аллель	44,6%	49%		

BsmI(rs 1544410)				
n	65	49	-	-
BB	31,3 % (n=20)	34,7% (n=17)	0,56	0,75
Bb	51,6% (n=34)	53,1% (n=26)		
bb	17,2% (n=11)	12,2% (n=6)		
B аллель	57%	61,2%	0,4	0,53
b аллель	43%	38,8%		
Fok I(rs 2228570)				
n	63	49	-	-
FF	33,3% (n=21)	20,4% (n=10)	2,43	0,3
Ff	50,8% (n=32)	63,3% (n=36)		
ff	15,9% (n=10)	16,3% (n=8)		
F аллель	58,7%	52%	1,45	0,32
f аллель	41,3%	48%		
Taq(rs731236)				
n	65	49	-	-
TT	52,3 % (n=34)	46,9% (n=23)	1,07	0,57
Tt	41,3% (n=28)	51% (n=25)		
tt	4,6% (n=3)	2% (n=1)		
T аллель	69,5%	72,4%	0,06	0,81
t аллель	30,5%	27,6%		
Cdx2(rs 11568820)				
n	65	49	-	-
GG	76,9 % (n=50)	61,2% (n=30)	3,32	0,19
Ga	21,5% (n=14)	36,5% (n=18)		
aa	1,5% (n=1)	2,0 (n=1)		
G аллель	87,7%	79,6%	2,76	0,1

аллель	12.3%	20,4%		
--------	-------	-------	--	--

Полиморфизм FokI (rs2228570) гена VDR. Частоты генотипов и аллелей в группе НЛ на фоне ПГПТ и группе МКБ значимо не отличались ($p=0,8$ и $p=0,32$ соответственно) (Таблица 36). В группе больных с МКБ нормальный генотип FF встречался в 33,3%, гетерозиготный генотип Ff у 50,8%, генотип ff у 15,9%; в группе НЛ на фоне ПГПТ: генотип FF 38,2%, генотип Ff в 48,2% и генотип ff 13,6%. В группе МКБ аллель F встречался у 58,7% больных, у больных с ПГПТ в 62,3%; аллель f имелся у 41,3% и 37,7% в группе МКБ и группе НЛ на фоне ПГПТ соответственно.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма не показал значимых различий между группой МКБ и группой практически здоровых лиц ($p=0,3$ и $p=0,32$ соответственно) (Таблица 37).

Полиморфизм Cdx2 (rs 11568820) гена VDR. По итогам проведенного анализа значимых различий между больными с МКБ и больными НЛ на фоне ПГПТ в частотах генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма выявлено не было ($p=0,73$ и $p=0,64$ соответственно). (Таблица 36). Частота генотипов в группе МКБ была следующей: GG в 76,9%, Ga 21,5%, aa в 1,5%; в группе ПГПТ: GG в 72,7%, Ga в 26,4%, aa в 0,9%. Аллель G встречался в группе МКБ в 87,7%, в группе ПГПТ 85,7%; аллель a в группе МКБ в 12,3%, в группе ПГПТ 14,1%.

Достоверных различий в частоте полиморфизма Cdx2 между группой МКБ и группой практически здоровых лиц не получено ($p>0,05$). (Таблица 37).

Полиморфизм TaqI (rs731236) гена VDR. Распределение генотипов и аллелей так же практически не различалось между группой НЛ на фоне ПГПТ и группой МКБ. В группе МКБ следующим: генотип TT наблюдался в 53,2%, генотип Tt в 41,3% и генотип tt 4,6%, аллель T у 73,8%, аллель t 26,2%; в группе ПГПТ- TT в 66,7%, Tt 28,1% и генотип tt в 5,3% случаев, аллель T наблюдался 80,8% и аллель t в 19,3% ($p=0,09$ и $p=0,11$ соответственно). (Таблица 36.) Частота полиморфизма TaqI статистически значимо не различалась между

группой больных МКБ и группой практически здоровых лиц ($p > 0,05$) (Таблица 37).

Полиморфизм R990G (rs1042636) гена CASR. По итогам проведенного анализа статистически значимых различий в частоте генотипов и аллель полиморфизма в группах МКБ и группой НЛ на фоне ПГПТ больных не получено. Частота генотипов в группе МКБ была следующей: нормальный генотип RR наблюдался в 71,1% случаев, RG в 24,4% и генотип GG 4,4%; в группе 1 нормальный генотип RR у 76,4%, гетерозиготный генотип RG в 20,9%, GG в 2,7%. Аллель R наблюдался в группе МКБ с частотой 83,3%, в группе ПГПТ - 86,8%; аллель G встречался в 16,7% и 13,2% случаев в группе МКБ и группе ПГПТ соответственно (Таблица 38).

Таблица 38. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена CASR среди больных МКБ и группой НЛ на фоне ПГПТ.

Генотипы и аллели	Группы		X ²	p
	Группа больных МКБ	группа НЛ на фоне ПГПТ		
A986S (rs1801725)				
n	45	110	-	-
AA	71,1% (n=32)	70,9% (n=78)	0,86	0,65
AS	26,7% (n=12)	23,6% (n=26)		
SS	2,2% (n=1)	5,5% (n=6)		
Ааллель	84,4%	82,7%	0,13	0,71
Саллель	15,6%	17,3%		
R990G(rs1042636)				
n	45	110	-	-
RR	71,1 % (n=32)	76,4 % (n=84)	0,59	0,74
RG	24,4%(n=11)	20,9%(n=23)		
GG	4,4%(n=2)	2,7%(n=3)		
R	83,3%	86,8%	0,64	0,42

G	16,7%	13,2%		
Q1011E (rs1801726)				
n	43	110	-	-
QQ	83,7% (n=36)	83,6% (n=92)	0,05	0,98
QE	14% (n=6)	14,5% (n=16)		
EE	2,3%(n=1)	1,8%(n=2)		
Q аллель	90,3%	90,9%	0,0	0,92
Е аллель	9,3%	9,1%		

Сравнительный анализ не выявил существенных различий в частоте полиморфизма R990G между больными с МКБ и группой практически здоровых лиц ($p > 0,05$).

Полиморфизм Q1011E(rs1801726) гена CASR. При сравнении группы МКБ с группой НЛ на фоне ПГПТ значимых различий так же получено не было. Распределение генотипов в группе МКБ характеризовалось: нормальный генотип QQ встречался в 83,7% случаев, генотип QE 14% и генотип EE 2,3%; в группе ПГПТ : нормальный генотип QQ 83,6%, генотип QE в 14,5% и EE в 1.8% ($p = 0,15$). Аллель Q наблюдался в 90,3% среди больных МКБ и с большей частотой, в 90,9%, в группе ПГПТ; аллель E наблюдался в 9,3% в группе МКБ и с меньшей частотой, в 9,1%, в группе ПГПТ (Таблица 38).

Достоверных различий в частоте полиморфизма между группой МКБ и группой практически здоровых лиц получено не было ($p > 0,05$) (Таблица 39).

Таблица 39. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена CASR среди больных МКБ и группой контроля.

Генотипы и аллели	Группы		X ²	p
	Группа больных МКБ	Группа контроля		
A986S (rs1801725)				
n	45	32	-	-

AA	71,1% (n=32)	74,4% (n=25)	0,25	0,88
AS	26,7% (n=12)	23,3% (n=6)		
SS	2,2% (n=1)	2,3% (n=1)		
Ааллель	84,4%	86%	0,68	0,71
S аллель	15,6%	14%		
R990G(rs1042636)				
n	45	32	-	-
RR	71,1 % (n=32)	78,1%(n=25)	0,48	0,79
RG	24,4%(n=11)	18,8%(n=6)		
GG	4,4%(n=2)	3,1%(n=1)		
R	83,3%	84,9%	0,51	0,47
G	16,7%	15,1%		
Q1011E (rs1801726)				
n	43	32	-	-
QQ	83,7% (n=36)	87,5%(n=28)	0,4	0,82
QE	14% (n=6)	9,4%(n=3)		
EE	2,3%(n=1)	3,1%(n=1)		
Q аллель	92,2%	90,7%	0,1	0,75
E аллель	7,8%	9,3%		

Полиморфизм A986S(rs1801725) гена CASR. Сравнительный анализ группы МКБ и группы НЛ на фоне ПГПТ статистически значимых различий не выявил. Так, распределение генотипов и аллель в группе МКБ было следующим: AA в 71,1% случаев, генотип AS в 26,7% и генотип SS 2,2% случаев, аллель A у 84,4% больных, аллель S у 15,6%; в группе ПГПТ: AA в 70,9%, генотип AS 23,6% и генотип SS 5,5%, аллель A в 82,7%, аллель S в 17,3% (Таблица 38).

Значимых различий в частоте полиморфизмов между больными МКБ и группой практически здоровых лиц получено не было (Таблица 39).

Заключение. Таким образом, по данным нашего пилотного исследования взаимосвязи полиморфизмов генов CASR и VDR с развитием камней почек не получено. Несомненно, учитывая одну из первостепенных ролей этих генов в регуляции фосфорно-кальциевого обмена необходимы дальнейшие исследования на большей выборке.

ГЛАВА IV. Заключение

В последние годы вопрос выявления предикторов развития НЛ у больных ПГПТ привлекает все больше внимания, особенно в связи с широким применением консервативной тактики ведения пациентов с мягкой формой заболевания.

Рассматриваются множество потенциальных факторов риска, однако убедительных доказательств по большинству из них нет. В рамках выполненной работы изучен вклад различных факторов –поло-возрастных, клинических, биохимических, метаболических, гормональных, генетических и др.

По нашим данным НЛ при ПГПТ протекает часто бессимптомно (25%) и кроме того часто впервые выявляется при активном обследовании (48%). Обращает внимание высокая частота обнаружения микролитов у больных ПГПТ (57%). Несколько зарубежных авторов так же отметили указанную тенденцию [27,86].

НЛ на фоне ПГПТ характеризуется более выраженным повышением уровня ПТГ и кальциемии, что противоречит ряду работ [33,61], однако при анализе длительности заболевания у наших пациентов отмечалась большая длительность течения ПГПТ, что может объяснить различия в результатах. Многие другие исследователи подтверждают наши результаты [11,29]. Предикторами наибольшего риска развития конкрементов почек является уровень ионизированного кальция более 1,31 ммоль/л, суточная оксалатурия более 0,39 мг/сут, нарушение концентрационной функции почек. Мы не получили существенной роли уровня ПТГ как фактора риска развития НЛ.

По полученным результатам из всех показателей концентрационной функции почек наиболее прогностически значимым является повышение осмоляльности суточной мочи, что обуславливает необходимость внесения ее в алгоритм обследования пациентов с мягкой формой при решении вопроса о безопасности консервативного ведения. Пациенты с НЛ имеют достоверно более низкий

суточный диурез по сравнению с пациентами без НЛ. Таким образом, полиурия, наиболее вероятно, несет протективную роль у пациентов с ПГПТ.

Гиперкальциурия является одним из основных факторов, приводящих к камнеобразованию в общей популяции. [4,6]. Вопрос о роли гиперкальциурии при ПГПТ сложный и неоднозначный. По данным литературы имеются данные как подтверждающие, так и опровергающие этот факт[36,70,82,84]. Представляет большой интерес поиск и других параметров мочи, которые возможно в комбинации с кальциурией приводят к возрастанию риска НЛ. По нашим данным подтверждается отсутствие диагностической ценности суточной кальциурии как монопредиктора высокого риска камнеобразования у больных с ПГПТ. При этом, целесообразность комплексной оценки показателей суточной мочи с исследованием ингибиторов и промоутеров кристаллизации становится необходимой. К аналогичным результатам пришли и зарубежные исследователи, что нашло отражение в последних рекомендациях Международной рабочей группы по ПГПТ. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по ПГПТ, показанием к паратиреоидэктомии является гиперкальциурия в сочетании с другими изменениями мочи, предрасполагающими к камнеобразованию[20]. По итогам нашей работы мы получили, что больные с НЛ и без НЛ не отличаются по таким показателям как уровень магния, сульфата, при этом у больных с НЛ имеется значимо большая экскреция оксалата и низкий уровень цитрата, одного из основных ингибиторов кристаллизации мочи. По данным логистического регрессионного анализа суточная оксалатурия является достоверным фактором, ассоциированным с развитием НЛ. При наличии НЛ так же отмечается большая частота гиперкальциурии, гипероксалатурии, гипоцитратурии.

По полученным данным подтверждаются поло-возрастные особенности НЛ при ПГПТ.

НЛ на фоне ПГПТ при сравнении с МКБ характеризуется гораздо более частым наличием гипероксалатурии и гиперкальциурии. По клиническому течению пациенты с НЛ на фоне ПГПТ не отличаются от больных с МКБ, в связи с этим

подтверждается необходимость исследования кальция-фосфорного обмена у всех больных с МКБ.

Между тем, у пациентов с ПГПТ с конкрементами почечка на фоне выраженных нарушений фосфорно-кальциевого обмена отмечаются и более тяжелые другие проявления ПГПТ - снижение фильтрационной функции почек, достоверно более высокие показатели резорбции костной ткани снижение МПК. Наличие достоверной корреляции b -crosslapsи суточной кальциурии подтверждает вклад резорбтивного генеза в развитие кальциурии. У женщин до наступления менопаузы получены значимо более низкие значения МПК в позвоночнике и лучевой кости по сравнению с аналогичной группой без НЛ.

Среди других факторов, являющихся наиболее вероятными генами-кандидатами риска развития НЛ при ПГПТ, мы рассмотрели полиморфизмы *CASR* и *VDR*, которые участвуют в регуляции кальций-фосфорного обмена. По итогам нашего исследования мы не выявили достоверной ассоциации изученных полиморфных вариантов с наличием НЛ при ПГПТ. Стоит отметить, что исследование ассоциации полиморфизмов *VDR* у больных ПГПТ с развитием НЛ выполнено впервые. Исследований, касающихся вклада полиморфизмов *CASR* несколько, часть работ как и наша не находят достоверной ассоциации с риском НЛ при ПГПТ, часть работ такую взаимосвязь подтвердила [33,61].

При этом, мы получили, что генотип *bb* гена *VDR* обладает протективным эффектом на костный метаболизм и состояние костной ткани. Кроме того, по нашим данным имеется ассоциация генотипа *FF* гена *VDR* в уровне витамина Д у больных ПГПТ. Несомненно, эти данные требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, выполненная работа позволила определить факторы, ассоциированные с НЛ. Очевидная необходимость комплексного обследования почек и исследования суточной мочи у пациентов с ПГПТ для своевременной диагностики, определения правильной тактики ведения. Учитывая сложность и многофакторность процесса камнеобразования, необходимо поиск других

диагностических предикторов развития НЛ, в том числе поиск других генетических маркеров.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с нефролитиазом при ПГПТ значимо более выражены нарушения минерального обмена, костного метаболизма, функции почек в сравнении с группой ПГПТ без нефролитиаза.
2. Нефролитиаз на фоне ПГПТ в отличие от мочекаменной болезни характеризуется достоверно большей частотой гиперкальциурии и гипероксалатурии.
3. Взаимосвязи полиморфизмов генов VDR и CASR с повышением риска развития НЛ при ПГПТ не выявлено.
4. Выявлена взаимосвязь между полиморфизмами VDR и лабораторно-инструментальными показателями при ПГПТ:
 - а) носители генотипа FF полиморфизма FokI имеют более высокий уровень 25 (ОН)D, чем при наличии генотипов ff и Ff.
 - в) носители генотипа bb полиморфизма BsmI характеризуются достоверно более низким уровнем маркеров костного обмена, чем при наличии генотипа Bb+bb, а также более высокими показателями МПК в позвоночнике, что может свидетельствовать о протективном влиянии генотипа bb на костный обмен.
5. Прогностическими факторами развития НЛ при ПГПТ являются уровень ионизированного кальция более 1,31 ммоль/л, повышение осмоляльности утренней мочи и повышение концентрации оксалатов в суточной моче более 0,39 ммоль/сут.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Учитывая высокую частоту асимптомного нефролитиаза и снижения почечной функции все пациенты с подтвержденным ПГПТ нуждаются в прицельном обследовании почек.
2. Для оценки риска возникновения нефролитиаза у больных первичным гиперпаратиреозом в алгоритм обследования необходимо включить исследование концентрационной функции почек и исследование метаболических нарушений в суточной моче (определение кальциурии, оксалатурии, магнийурии, цитратурии).
3. У пациентов с мягкой формой ПГПТ сочетание ионизированного кальция более 1,31 ммоль/л, суточной оксалатурии более 0,39 мг/сут, повышенной осмоляльности утренней мочи является дополнительным показанием к проведению хирургического лечения.
4. Пациентам с мягкой формой первичного гиперпаратиреоза при консервативной тактике рекомендуется контроль ионизированного кальция, суточной оксалатурии и осмоляльности суточной мочи 1 раз в 6 мес, проведение УЗИ почек 1 раз в 12 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Кузьмичева Г.М., Колесникова М.О., Руденко В.И., Мельников Д.В., Чернобровкин М.Г. Оценка динамики клинико-биохимических критериев камнеобразования// Урология.- 2009.- № 1.-С. 8-12.
2. Аполихин ИО, Сивков АВ, Константинова ОВ, Сломинский ПА и соавторы. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции // Клиническая и экспериментальная урология. -2013.- №2.-С. 56-60.
3. Беляева АВ, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе // Ожирение и метаболизм. -2009-№1.-С. 8-12.
4. Вощула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика :монография. Минск.: 2006-231С.
5. Дедов ИИ, Васильева ТО, Рожинская ЛЯ, Мокрышева НГ. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза //Проблемы эндокринологии. - 2010.-№5.-С.3-7.
6. Дзеранов НК, Рапопорт ЛМ. Литолитическая терапия: Практические рекомендации. М.: 2011-78С.
7. Зверев ЯФ, Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации //Нефрология-. 2010.- Том.14.- №1.-С. 29-49.
8. Калинин С.А., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А. и соавторы. Витамин Д и мочекаменная болезнь //ConsiliumMedicum. -2012.-Том.12.-№14.-С. 97-103.
9. Кузьмичева ГМ, Антонова МО, Руденко ВИ и др. Методология образования мочевых камней // Фундаментальные исследования-. 2012.- №9.-С. 193-198
10. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В. и соавторы. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомостаза. //Остеопороз и остеопатии.- 2010.-№ 3.-С.31-36.
11. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореферат диссертации доктора медицинских наук:14.01.02.М. :, 2011-с.38

12. Перетокина ЕВ, Мокрышева НГ. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреоза, современный взгляд // Ожирение и метаболизм.-2014.-№ 3.- С.3-8.
13. Пигарова Е.А. Физиология обмена кальция в почках // Ожирение и метаболизм.-2011.-№4.-С. 3-8.
14. Пигарова ЕА, Мирная СС, Беляева АВ, Мокрышева НГ и соавторы. Распространенность полиморфизмов кальций-чувствительного рецептора у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Сборник тезисов Всероссийская конференция «Алмазовские чтения 2011». - 2011.- С. 253.
15. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? // Osteoporos.- 2012-vol.2012- ID 128352.
16. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial // Clin Endocrinol Metab -2007.-Vol. 92-p.3114–3121.
17. Berger AD, Wu W, Eisner BH, Cooperberg MR et al. Patients with primary hyperparathyroidism—why do some form stones? // Urol.- 2009-Vol.181-P.2141–2145.
18. Belizikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop // Clin Endocrinol. Metab Special feature.-2014-p.1-9.
19. Bilizikian JP, Brandi ML, Eastell R et al Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop.// Clin Endocrinol. Metab Special feature.- 2014-p.1-9.
20. Bilezikian J. P., Silverberg S. //Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. Reviews in endocrine and metabolic disorders.- 2000-Vol. 1-p. 237–245.
21. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop // Clin Endocrinol Metab.-2009-Vol. 94-№2.-p.335–339.

22. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis // Clin Endocrinol Metab.-2005- Vol.90-№3.-p.1525-30.
23. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ. et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. // N Reid IR Z Med.- 2008-Vol.121-№1277-p.18-29.
24. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial // Clin Endocrinol Metab -2007-Vol. 92-P.1687–1692.
25. Borretta G., Gianotti L., Cesario F. et al. Renal function in primary hyperparathyroidism //G Ital Nefrol-2010-Vol.27-№50-p.91-95.
26. Bouzidi H, Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism? //Nephrol Dial Transplant-2011-Vol.26-№2.-p.565-72.
27. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, Baffoni C, Baralis E, Attanasio R, Guarnieri A, Borretta G, Tassone F.Silent Renal Stones in Primary Hyperparathyroidism: Prevalence and Clinical Features.// Endocr Pract-2014- Vol.16-p.1-16
28. Cooperberg MR, Duh QY, Stackhouse GB, Stoller ML. Oral calcium supplementation associated with decreased likelihood of nephrolithiasis prior to surgery for hyperparathyroidism. //Int J Urol.-2007-Vol.14-№12-p.1113-5.
29. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism// Endocrinol Invest.- 2005-Vol. 28-p.122–128
30. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanty M. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients primary hyperparathyroidism// European Journal of Endocrinology.-2006-Vol.155-p. 687-692
31. Correa P, Rastad J, Schwarz P, Westin G, Kindmark A, Lundgren E, Akerström G, Carling T.The vitaminD receptor (VDR) start codon polymorphism in primaryhyperparathyroidism and parathyroid VDR messenger ribonucleic acid levels// Clin Endocrinol Metab.-1999-Vol.84-№5-p.1690-4.

32. Crouzeix G, Kerlan V. Primary hyperparathyroidism: new concepts, new recommendations// *Ann Endocrinol.*-2014- Vol.75, Suppl.1-p.21-36
33. D'Angelo A, Lodetti MG, Giannini S, Castrignano R et al. Hyperparathyroidism: cause or consequence of recurrent calcium nephrolithiasis? // *Miner Electrolyte Metab.*- 1992-Vol.18-№6-p.359-64.
34. Elkoushy MA, Yu AX, Tabah R, Payne RJ, Dragomir A, Andonian S. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism // *Urology.*- 2014-Vol.84-№1-p.22-6
35. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria// *Clin Endocrinol Metab.* -2004- Vol. 89-p.4937-40.
36. Frøkjær VG, Møllerup CL. Primary hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy // *World J Surg.*-2002-Vol.26-№5-p.532-5.
37. Gianotti L, Tassone F, Cesario F, Pia A, Razzore P, Magro G, Piovesan A, Borretta G. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism // *Clin Endocrinol Metab.*- 2006-Vol.91-№8.-p.3011-6.
38. Gogebakan B, Igci YZ, Arslan A, Erturhan S et al. Association between the T-593A and C6982T polymorphisms of the osteopontin gene and risk of developing nephrolithiasis // *Archives of medical research.* -2010-Vol.41-p. 442-448.
39. Han G, Wang O, Nie M, Zhu Y, Meng X, Hu Y, Liu H, Xing X. Clinical phenotypes of Chinese primary hyperparathyroidism patients are associated with the calcium-sensing receptor gene R990G polymorphism// *Eur J Endocrinol.*-2013-vol.169-№5-p.629-38.
40. Hedback G., Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism// *Eur J Clin Invest.*- 1998-Vol. 28-p.1011-1018.
41. Hedback G., Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism// *Eur J Clin Invest.* -1998-Vol. 28-p.1011-1018.
42. Hedback G.M., Oden A.S. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism// *Eur J Clin Invest.*-2002-Vol. 28-p.1011–1018.

43. Hedback G.M, Abrahamsson K., Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism//European Journal of Clinical Investigation.- 2001-Vol. 31-p. 1048-1053.
44. Hou J Ann N Y The yin and yang of claudin-14 function in human diseases//Acad Sci. 2012-Vol. 1258-P. 185–190.
45. Hou J The Role of Claudin in Hypercalciuric Nephrolithiasis //Curr Urol Rep. -2013-Vol. 14-№1.-p. 5–12.
46. Karnauskas AJ, van Leeuwen JP, van den Bemd GJ Kathpalia TT et al. Mechanism and function of high vitamin D receptor levels in genetic hipercalciuric stone-forming rats // Bone Miner Res. -2005-Vol.20-p.447-54.
47. Kashitany T, Makino H, Nagake Y. Two causes of hypercalcemic nephropathy associated with primary hyperparathyroidism //Nippon Jinzo Gakkai Shi. -1993-Vol.35-№10-p. 1189-94.
48. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. Langdahl BL, Ralston SH// QJMed.- 2012-Vol.105-p.519-525.
49. Lin Y., Mao Q., Zheng X. et al Vitamin D Receptor Genetic Polymorphisms and the Risk of Urolithiasis: A Meta-Analysis //Urol Int. -2011-Vol.86-p.249–255.
50. Liu CC, Huang SP, Tsai LY, Wu WJ et al. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of the calcium urolithiasis// Clinica chimica acta. -2010-p.739-743.
51. Liu CC, Huang SP, Tsai LY, Wu WJ, Juo SH, Chou YH, Huang CH, Wu MT. The impact of osteopontin promoter polymorphisms on the risk of calcium urolithiasis //Clin Chim Acta.-2010-Vol. 2-p.739-43.
52. H.Lowe, DJ McMahon, MR Rubin Normocalcemic primary hyperparathyroidism further characterization of new clinical phenotype// The Journal of clinical endocrinology and metabolism. -2007-Vol. 92-№8- p.3001-3005
53. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism// Endocrinol Invest.- 2009-Vol.32-№4-p.317-21.
54. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceeding of the fourth international workshop on the

- management of asymptomatic primary hyperparathyroidism// *J.Clin Endocrinol Metab*-2014- Special feature.
55. Marques T.F et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat?// *Arq Bras Endocrinol Metab.* -2011-Vol.55-№5-p.235-245.
56. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone// *Clin Endocrinol Metab.* 2003 –Vol.88(10)-P.4641-8.
57. Mazeh H, Sippel RS, Chen H. The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation// *Ann Surg Oncol.*-2012 –Vol.19-№9-p.2958-62.
58. Menárguez J, Goicoechea M, Cristóbal E, Arribas B, Martínez ME, Alcázar JA, Carrón R, Polo JR. Lack of relationship between BsmI vitamin D receptor polymorphism and primary hyperparathyroidism in a Spanish female population// *Calcif Tissue Int.*-1999-Vol.65№3-p.214-6
59. Miedlich S, Lamasch P, Mueller A et al. Frequency of the calcium-sensing receptor variant A986S in patients with primary hyperparathyroidism// *European Journal of Endocrinology.*-2001-Vol. 145-p. 421-427.
60. Møllerup C.L., Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy// *World J Surg.*-1999-Vol.23-№2-p.173-175.
61. Møllerup C.L., Vestergaard P., Frøkjær V.G. et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study// *BMJ.*- 2002-Vol. 325-p.807–810.
62. Monika H., E. Christensen, E M. Apalset, Y Nordbø⁵J E Varhaug, G Mellgren, E A. Lien. 1,25-Dihydroxyvitamin D and the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Apa1 Influence Bone Mineral Density in Primary Hyperparathyroidism// *PLoS One.*-2013-Vol. 8-№2-p.560-9.
63. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in primary hyperparathyroidism depend on sex, body

- mass index, plasma phosphate and renal function// *Clin Endocrinol (Oxf)*.-2007-Vol.66-№1-p.35-42.
64. Mossetti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis// *Intern Med* -2003-Vol. 253-p. 194–200.
65. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, Peterson RD et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones// *Urol Res*. -2007 – Vol.35-p.123–128.
66. Pacheco D, Menárguez J, Cristobal E, Arribas B, Alcazar JA, Carrión R, Polo JRBsmI vitamin D receptor polymorphism and pathogenesis of parathyroid adenoma// *Med Sci Monit*.-2006-Vol.6-№4-p.658-60.
67. Pallan S., Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care// *Can Fam Physician*.- 2011-Vol.57-p.184–9
68. Pallan SH, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism// *BMJ*.-2012-Vol.344-p.1013.
69. Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism// *BJU Int*.- 2009-Vol.103-№5-p.670-8.
70. Parks JH, FG Coe, Evan AP et al Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism// *BJU Int*.- 2008-Vol.103-p. 670-678
71. Pigarova E., Rozhinskaya L., Tiulpakov A. et al. Calcium-sensing receptor polymorphisms influence on renal calcium handling and nephrolithiasis in patients with primary hyperparathyroidism// 94rd Annual meeting ENDO- 2012-p. 330.
72. Rao DS, Philips ER, Divind GW, Talpos G et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild PHPT// *Clin Endocrinol Metab*.- 2004-Vol. 89-p.5415–5422.
73. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism// *Clin Endocrinol Metab*.- 2011-Vol.96-№8-P.2377-85

74. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism// *Ann R Coll Surg Engl.*-2013-Vol.95-№7-p.523-8
75. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs TP et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years// *Clin Endocrinol Metab.*- 2008-Vol. 93-p.3462–3470.
76. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor// *Clin Endocrinol Metab.*-2007-Vol.92-№1.-p.277-83.
77. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L. et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop// *Clin Endocrinol Metab.*- 2009-Vol.94-№2.-p.351–65.
78. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery// *N Engl J Med* - 1999-Vol. 341-p.1249–1255.
79. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease// *Clin Endocrinol Metab.*-2003-Vol.88№11.-p.5348-52.
80. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceeding of the fourth international workshop// *Clin Endocrinol Metab*-2014- Special feature.
81. Sneider MSr, Solorzano CC, Montano RE, Anello Ch et al. Sporadic Primary Hyperparathyroidism in Young Individuals: Different Disease and Treatment? // *of Surgical Research.*-2009-Vol.155-p.100–103.
82. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo C et al. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones// *Surgery.*-1996-Vol.120-№6-p.1033-7.
83. Sorensen MD, Duh QY, Grogan RH, Tran TC et al. Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis// *Urol.*-2012-Vol.187-№2-p.516-21.

84. Sorensen M.D., Duh Q.Y., Grogan R.H. et al. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism// *Surgery*.- 2012-Vol. 151-№3-p.477-83.
85. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L et al. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables// *Eur J Endocrinol*.-2012-Vol.166-№6.-p.1093-100.
86. Suh J. M., Cronan J. J., Monchik J. M., “Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease?” // *American J of Roentgenology*. -2008-Vol.191.-№3.-p. 908–911.
87. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, Emmolo I, Maccario M, Borretta G. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism// *Endocrinol Invest*.-2012-Vol.35-№9.-p.841-6.
88. Tassone F., Gianotti L., Emmolo I. et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism// *Clin Endocrinol Metab*.-2009 – Vol.94-№11.-p.4458-61.
89. Thorleifsson G., Holm H, Edvardsson V, Stykarsdottir U et al. Sequence variants in the CLND14 gene associate with kidney stones and bone mineral density// *Nature genetics*.- 2009-Vol.9-№41.-p. 926-930.
90. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism// *The American journal of medicine*.- 2004-Vol.06-p.861-863
91. Vezzoli G, Terragra A, Arcidiacono T, Gambaro G et al. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene region// *Nephrol Dial Transplant*. -2010-Vol. 25-№7-p. 2245-52 .
92. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Biasion R, Coviello D, Syren ML, Paloschi V, Giannini S, Mignogna G, Rubinacci A, Ferraretto A, Cusi D, Bianchi G, Soldati L. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria// *Kidney Int*.-2007-vol.71-№11-p.1155-62.
93. Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L. Soldati L et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients// *Am Soc Nephrol*.- 2002-Vol. 13-№10-p.2517-23.

94. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T. et al. Genetics and calcium nephrolithiasis//Kidney International.- 2011-Vol. 80-p. 587–593.
95. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, Udesky J, Shane E, Bilezikian JP, Silverberg SJ Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism// Clin Endocrinol Metab.-2012-Vol.97-№5-p.1501-7.
96. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism// Clin Endocrinol Metab.-2014-Vol.99-№5-p.1885-92.
97. Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism//Clin Densitom.-2013-Vol.16-№1-p.40-7.
98. Wu P.I., Haigh R., Hwang R, Ituarte PH et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism//J of Clinl Endocrin and Metab. -2010-Vol.95-№9-p. 4324–4330.
- 99.** Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J, Lucia S. Renal osteopontin expression in experimental urolithiasis// Endourol.-1998-Vol.12-№2-p.171-6.
100. Yamashita H., Noguchi S., Uchino S. et al. Influence of renal function on clinicopathological features of primary hyperparathyroidism// Eur J Endocrinol-2003-Vol.148-p.597–602.
101. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Yano S, Kanzawa M, Kobayashi A, Chihara K. Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism//Clin Endocrinol -2001-Vol.55-№3-p.373-9.
102. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study (PEARS)// QJM.- 2011-Vol.104-№6-p.513-21
103. Yu N., Donnan P.T., Leese G.P. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS)// Clin Endocrinol.- 2011-Vol.75-№2-P.169-173