

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАРАНОВА
ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ,
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛЕЧЕНИЕ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ
ОБЛАСТИ**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор,
Зыкова Татьяна Алексеевна

Архангельск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – одна из проблем современной эндокринологии ...	13
1.1. Эпидемиологические аспекты ПГПТ	13
1.1.1. Эпидемиология ПГПТ в мире.....	13
1.1.2. Эпидемиология ПГПТ в России	18
1.2. Этиология и факторы риска развития ПГПТ	21
1.2.1. Дефицит витамина 25ОНД как фактор риска развития ПГПТ.....	24
1.3. Современная классификация ПГПТ	27
1.3.1. Мягкая форма ПГПТ	29
1.3.2. Нормокальциемический вариант ПГПТ.....	31
1.4. Клиническая картина ПГПТ	34
1.4.1. Состояние костной ткани при ПГПТ.....	34
1.4.2. Висцеральные поражения при ПГПТ	39
1.4.2.1. Патология мочевыводящей-системы	39
1.4.2.2. Патология желудочно-кишечного тракта	43
1.4.2.3. Патология сердечно-сосудистой системы	44
1.5. Метаболические нарушения при ПГПТ	48
1.6. Особенности диагностики ПГПТ	49
1.7. Оперативная и консервативная тактика ведения при ПГПТ	54
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Материалы исследования.....	58
2.2. Методы исследования	67
2.3. Статистический анализ	68
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
3.1. Ретроспективное исследование заболеваемости, клинической картины, диагностики и лечения ПГПТ в Архангельской области в 2005 - 2015 гг.	70
3.1.1. Заболеваемость и синдромальная структура ПГПТ в Архангельской области в 2005 - 2015 гг.....	70
3.1.2. Особенности клинического течения случаев ПГПТ у госпитализированных пациентов	73
3.1.2.1. Состояние костной ткани у госпитализированных пациентов с ПГПТ.....	73
3.1.2.2. Состояние мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта у госпитализированных пациентов с ПГПТ	78

3.1.2.3. Смешанная форма ПГПТ и сравнительная характеристика клинических форм у госпитализированных пациентов с ПГПТ	84
3.1.2.4. Патология сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения у госпитализированных пациентов с ПГПТ	85
3.1.3. Характеристика госпитализированных пациентов с мягкой формой ПГПТ	90
3.1.4. Особенности диагностики ПГПТ в Архангельской области в 2005-2015гг.	92
3.1.5. Лечение ПГПТ на госпитальном этапе и течение раннего послеоперационного периода.....	95
3.2. Результаты скрининга на гиперкальциемию у населения, прикрепленного к поликлинике РЖД г. Архангельска	99
3.3. Исследование клинической картины, диагностики и лечения ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге.....	104
3.3.1. Синдромальная структура ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге ..	104
3.3.2. Особенности клинического течения случаев ПГПТ, выявленных при скрининге	107
3.3.2.1. Состояние костной ткани у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге	107
3.3.2.2. Состояние мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге	114
3.3.2.3. Патология сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге	117
3.3.3. Характеристика мягкой формы и нормокальциемического варианта у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге	125
3.3.4. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена на фоне проведения заместительной терапии нативным витамином D	127
3.3.5. Диагностика и лечение ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге	128
ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПГПТ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ	130
ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ГЛАВА VI. ВЫВОДЫ	135
ГЛАВА VII. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
ГЛАВА VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138

Список сокращений

CaSR = кальций-чувствительный рецептор

Ca общий = кальций общий

Ca⁺⁺ = кальций ионизированный

DEXA = двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HRpQCT = количественная компьютерная томография высокого разрешения

TBS = трабекулярный костный индекс

VDR = рецептор витамина D

АГ = артериальная гипертензия

АД = артериальное давление

БРА = блокаторы рецепторов ангиотензина

ВГПТ = вторичный гиперпаратиреоз

ГБУЗ АО «АОКБ» = государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница»

ГБУЗ АО «ПГКБ им.Е.Е. Волосевич» = государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Еликаниды Егоровны Волосевич»

ГБУ АО «АКОД» = государственное бюджетное учреждение Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»

ГЛЖ = гипертрофия левого желудочка

ГПТ = гиперпаратиреоз

ДПК = двенадцатиперстная кишка

ЖКТ = желудочно-кишечный тракт

ЗС ЛЖ = задняя стенка левого желудочка

иАПФ = ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ = индекс массы тела

КТ = компьютерная томография

МВС = мочевыводящая система

МЖП = межжелудочковая перегородка

МКБ = мочекаменная болезнь

МПКТ = минеральная плотность костной ткани

МЭН = множественная эндокринная неоплазия

НАО = Ненецкий автономный округ

НЛ = нефролитиаз

нПГПТ = нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз

НУЗ «Отделенческая больница станции Исакогорка ОАО «РЖД» = Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая больница на станции Исакогорка открытого акционерного общества Российские железные дороги» г.Архангельск

НТГ = нарушение толерантности к глюкозе

ОАА = отягощенный акушерский анамнез

ОХЛ = общий холестерин

ПГПТ = первичный гиперпаратиреоз

ПТГ = паратгормон

ПТЭ = паратиреоидэктомия

ПЩЖ = паращитовидная железа

СД = сахарный диабет

СКТ = спиральная компьютерная томография

СКФ = скорость клубочковой фильтрации

ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ = ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ = Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ = Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко» ФМБА России = Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко» Федерального медико-биологического агентства России

ФГДС = фиброгастродуоденоскопия

ХПН = хроническая почечная недостаточность

цАМФ = циклический аденозинмонофосфат

ЦНИЛ = центральная научно-исследовательская лаборатория

ЧСС = частота сердечных сокращений

ЭхоКГ = эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Исследование проблемы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является одним из наиболее актуальных направлений современной эндокринологии [14,145,198]. Благодаря внедрению измерения уровня кальция крови в рутинное биохимическое обследование пациентов в конце XX века в США и странах Западной Европы было выявлено большое количество новых случаев заболевания, и его клиническая картина существенно изменилась в сторону преобладания мягких форм – более 80% случаев [16,197]. В настоящее время по данным мировой статистики ПГПТ является третьим по частоте встречаемости эндокринным заболеванием после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [7,79]. Заболеваемость ПГПТ в мире насчитывает от 83 (Швейцария, 2000-2004 гг.) [26] до 413 (Шотландия, 1997-2006 гг.) [72] госпитализаций по поводу ПГПТ на 1 млн. жителей в год, а пациенты получают специализированное лечение до развития тяжелых осложнений.

В связи с отсутствием анализа уровня кальция в стандартном биохимическом обследовании при диспансеризации пациентов в России [10] ПГПТ выявляется обычно на стадии ярких клинических проявлений в виде фиброзно-кистозного остеоита и рецидивирующего нефролитиаза. Первое крупное исследование в России, определившее заболеваемость, а также диагностические критерии и алгоритмы лечения ПГПТ, было выполнено специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии МЗ РФ» [7]. Было показано, что заболеваемость ПГПТ в Москве оказалась на очень низком уровне и составила около 7 случаев на 1 млн. населения в 2007 году. По результатам этого исследования отмечено, что в 80% случаев у пациентов с ПГПТ уже имелись тяжелые системные нарушения, обусловленные поздней диагностикой и требующие срочного хирургического лечения, что

свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о ранних проявлениях и характерных маркерах ПГПТ.

Поскольку повышенный уровень кальция крови является одним из первых симптомов заболевания, выявление гиперкальциемии у населения является наиболее эффективным методом ранней диагностики ПГПТ. Однако, научных работ, посвященных выделению преимуществ ранней диагностики ПГПТ в России с помощью выявления гиперкальциемии у населения, по нашим данным, ранее не проводилось.

В Архангельской области до выполнения настоящего исследования отсутствовали научные работы, посвященные изучению ПГПТ, а также сведения об эпидемиологии, клинической картине и оценке результатов лечения этого заболевания.

Таким образом, исследование, посвященное изучению заболеваемости и клинического течения ПГПТ в Архангельской области, является актуальным и своевременным, также как проведение исследования гиперкальциемии и совершенствования системы оказания медицинской помощи этим пациентам.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оценить заболеваемость, клиническое течение и результаты лечения первичного гиперпаратиреоза в Архангельской области.

Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость первичным гиперпаратиреозом в Архангельской области за десятилетний период.
2. Выявить синдромальную структуру первичного гиперпаратиреоза в Архангельской области.
3. Дать характеристику состояния костной системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.
4. Дать характеристику висцеральных проявлений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

5. Оценить результаты оперативного и консервативного лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Научная новизна исследования

Впервые в Архангельской области были изучены первичная госпитальная заболеваемость и синдромальная структура ПГПТ на основе ретроспективного анализа историй болезни за десятилетний период. Получены данные о клиническом течении ПГПТ в Архангельской области, а также оценены результаты диагностики и лечения случаев ПГПТ.

Впервые в Архангельске был выполнен скрининг уровня общего и ионизированного кальция у взрослого населения, прикрепленного к крупной поликлинике, с целью выявления гиперкальциемии и новых случаев ПГПТ с мягкой и манифестной формами заболевания.

Практическая и теоретическая значимость работы

Данное исследование, посвященное изучению заболеваемости и клинической картины ПГПТ, является первым в Архангельской области. Проведенная работа продемонстрировала низкую заболеваемость ПГПТ в Архангельской области и преобладание тяжелых осложненных случаев заболевания. На основе проведенного скрининга на гиперкальциемию показана важность рутинного определения уровня кальция крови, что способствует увеличению выявления мягких форм заболевания и более легкого клинического течения осложнений за счет ранней диагностики ПГПТ.

На основе регистрации выявленных случаев ПГПТ проводится ведение регионального регистра первичного гиперпаратиреоза в Архангельской области на базе Архангельского городского эндокринологического центра, как часть общероссийского регистра, созданного на базе ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, что позволит оценить масштаб необходимой

специализированной медицинской помощи пациентам с ПГПТ в Архангельской области.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ в Архангельской области с 2005 по 2015 гг. находилась на низком уровне по сравнению с популяционными данными, отмечен рост выявляемости случаев ПГПТ с 2012 года. Проведение рутинного исследования кальция крови у 1100 пациентов крупной поликлиники в марте 2015 года способствовало выявлению ранее недиагностированных случаев ПГПТ.
2. У пациентов с ПГПТ, выявленных в результате скрининга, мягкие формы встречались более часто по сравнению с госпитализированными пациентами с ПГПТ (38% vs 12%).
3. У пациентов с ПГПТ, выявленных в результате скрининга, наблюдалась более высокая минеральная плотность костной ткани во всех обследованных отделах скелета по сравнению с госпитализированными пациентами с ПГПТ.
4. У пациентов с ПГПТ, выявленных в результате скрининга, отмечены более низкая частота нефролитиаза (24% vs 69%), более легкое течение мочекаменной болезни и более низкий уровень кальциурии по сравнению с госпитализированными пациентами с ПГПТ.
5. Частота артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, дислипидемии, избыточной массы тела или ожирения, сахарного диабета 2 типа у пациентов, выявленных при скрининге, и госпитализированных пациентов с ПГПТ была одинаково высокой.
6. Консервативная тактика ведения была показана большему проценту пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, в связи с более мягким течением заболевания по сравнению с госпитализированными пациентами (30% vs 6%), у которых преобладающим методом лечения была паратиреоидэктомия (94%).

Апробация работы

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 14 мая 2018 года на заседании проблемной комиссии по внутренним болезням ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ (г. Архангельск).

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на 22 Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.» (г. Санкт-Петербург, 2014), научных сессиях СЗО РАМН (г. Архангельск, 2013, 2014, 2016), Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций, из которых в реферативной базе SCOPUS – 1; тезисы, опубликованные на международных конференциях – 1; тезисы, опубликованные в сборниках Российских конференций – 3.

Внедрение в практику

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в повседневную работу эндокринологического центра и эндокринологического отделения ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» (Акт внедрения от 9.01.2019, №40), эндокринологического центра ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» (Акт внедрения от 9.01.2019, №1-03/25), в учебный процесс на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ г. Архангельска (Акт внедрения №44/3).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и указателя литературы, включающего 199 источников, в том числе 17 – отечественных и 182 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 20 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – одна из проблем современной эндокринологии

1.1. Эпидемиологические аспекты ПГПТ

1.1.1. Эпидемиология ПГПТ в мире

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) до середины 1970х годов рассматривался исследователями во всем мире как одно из редких нарушений фосфорно-кальциевого обмена с развитием генерализованного фиброзного остейта и тяжелого нефролитиаза [16].

В 1852 году паращитовидные железы (ПЩЖ) были обнаружены анатомом и палеонтологом R. Owen при вскрытии индийского носорога в лондонском зоопарке. В своем описании Owen упомянул о железе как о «маленьком компактном желтом железистом теле, прикрепленном к щитовидной железе в точке, где появляются вены» [77]. Однако ПЩЖ были идентифицированы и названы («glandulae parathyroidae») у людей только в 1880 году I. Sandstrom (1880) [93], после чего многие исследователи стали связывать появление специфических костных нарушений с их гиперфункцией. Этиология первичного гиперпаратиреоза была окончательно установлена в 1925 году F. Mandl после удаления аденомы ПЩЖ у пациента с тяжелым фиброзным остейтом, что способствовало уменьшению метаболических проявлений заболевания [104].

Диагностика ПГПТ ранее проводилась на основании характерных изменений костной ткани, наличие которых подтверждалось с помощью рентгенологического исследования. Но в 1934 году F. Albright установил, что в большом количестве случаев фиброзный остейт у пациентов сочетался с мочекаменной болезнью или нефрокальцинозом, что привело к появлению новой волны оперативных вмешательств на ПЩЖ [166]. В 1957 году W.T. St Goar в своем исследовании описал абдоминальные проявления

гиперпаратиреоза, и, суммируя известные клинические симптомы ПГПТ, предложил мнемоническую триаду для распознавания этой патологии как «болезни камней, костей и абдоминальных жалоб [165]. Позднее триада была дополнена еще одним компонентом - психическими нарушениями, что в оригинале получило рифмующееся звучание: «stones, bones, abdominal groans and psychical moans» [109]. В ряде исследований была установлена связь ПГПТ и пептических язв желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также частое сочетание с подагрой и псевдоподагрой. Тем не менее, несмотря на увеличение интереса к проблеме ПГПТ в первой половине XX века, это заболевание считали редким и тяжелым, а выявляемость его долгое время оставалась на низком уровне.

Одно из самых крупных исследований в области эпидемиологии ПГПТ было проведено в клинике Мейо у всех жителей города Рочестер (США) в 1965-1992 гг. Было выявлено, что средняя ежегодная заболеваемость ПГПТ составляла 15 случаев на 100 000 человек до июля 1974 года, однако после внедрения анализа уровня кальция (Ca) крови в рутинное биохимическое обследование, заболеваемость выросла до 112 случаев на 100 000 человек к 1975 году [181]. Этот феномен был обусловлен эффектом «захвата» новых ранее не диагностированных случаев и повышенным выявлением мягких форм заболевания. В дальнейшем наблюдалось снижение количества случаев ПГПТ до 21,6 на 100 000 человек/год в 1993-2001 гг. [88]. Аналогичная динамика в виде резкого роста и быстрого снижения заболеваемости, как отмечают авторы, произошла при изучении эпидемиологии сахарного диабета (СД) в г.Рочестер после внедрения определения глюкозы в рутинное биохимическое обследование в 1959 году.

В странах Европы с конца XX века было выполнено большое число исследований, изучавших распространенность ПГПТ. В районе Тейсайд (Шотландия) в 1997 году было инициировано проспективное исследование, основанное на скрининге гиперкальциемии у всех жителей старше 20 лет. В исследование включали пациентов с подозрением на ПГПТ в случаях

выявления уровня Са крови выше 2,55 ммоль/л. Диагноз ПГПТ считался подтвержденным при наличии одного или более критериев: 1) гистологическое заключение о наличии аденомы или гиперплазии ПЩЖ; 2) положительный результат сцинтиграфии ПЩЖ с технецием-99; 3) данные об оперативном вмешательстве по поводу ПГПТ. Кроме того, диагноз подтверждали по данным биохимического анализа мочи при соответствии одного из условий: наличие повышенной экскреции Са в моче (соотношение клиренса Са к клиренсу креатинина $>0,03$) в сочетании с гиперкальциемией, или наличие уровня суточной (24ч) экскреции Са >7 ммоль/сут. В результате проведенного исследования распространенность ПГПТ выросла от 1,8 до 6,7 случаев на 1000 населения с 1997 до 2006 года, а заболеваемость составила от 4 до 11 случаев на 10 000 населения/год. Наибольшее число пациентов с ПГПТ представляли лица старше 40 лет (90%), риск развития заболевания увеличивался с возрастом, а пик заболеваемости наблюдался в возрасте 60-70 лет [72].

По данным L. Richert и соавторов средняя ежегодная заболеваемость ПГПТ в Швейцарии составила 3,8 на 100 000 населения в период с 2000 по 2004 год (0,004%), а средний показатель госпитализаций пациентов с ПГПТ – 8,3 на 100 000 жителей [27]. Были получены данные о том, что распространенность ПГПТ увеличивалась с возрастом у пациентов обоих полов: так у детей и подростков (от 0 до 19 лет) показатель госпитализаций по поводу ПГПТ находился на уровне 0,5 случаев на 100 000 жителей, у лиц от 20 до 49 лет – 2,1 случая на 100 000 жителей, среди пациентов старше 50 лет – 21,6 случаев на 100 000 жителей, достигая пика у пациентов 80 лет и старше: среди женщин – 50,4 случая на 100 000 жителей, среди мужчин – 23,8 случая на 100 000 жителей. Гендерные различия были наиболее сильно выражены в группе пациентов старше 50 лет, где соотношение женщин и мужчин составило 3:1 (31,6 и 9,7 случаев на 100 000 жителей соответственно). Однако эти различия не наблюдались в группе моложе 50

лет, где соотношение женщин и мужчин было почти одинаковым – 1,9 и 1,2 случая на 100 000 жителей соответственно.

По данным популяционного исследования, выполненного в Дании в 1993 году, распространенность ПГПТ составляла от 0,4 до 1% у взрослых пациентов и достигала 3% у женщин старше 60 лет. Годовой показатель заболеваемости варьировал в пределах 25-30 новых случаев на 100 000 взрослых по данным рутинного скрининга для выявления гиперкальциемии. У женщин старше 60 лет заболеваемость приближалась к 200 случаям на 100 000 населения [142]. По данным другого датского исследования (А. Abood и соавт.) с 1977 года наблюдался значительный рост заболеваемости ПГПТ, который достигал 16 случаев на 100 000 человек к концу 2010 года. Кроме того, у женщин старше 50 лет наблюдалось пятикратное увеличение заболеваемости в указанный период времени, в то время как среди мужчин старше 50 лет такого роста числа случаев не было выявлено [24]. Общее увеличение заболеваемости ПГПТ, по мнению авторов, может быть результатом более частого проведения анализов уровня Са плазмы у пациентов, а также нарастающей эпидемии ожирения в популяции.

В норвежском исследовании, включившем 12 339 мужчин и 13 394 женщины в возрасте от 25 до 75 лет, распространенность ПГПТ находилась на уровне 0,17% у мужчин и 0,45% у женщин. В зависимости от метода скрининга и диагностики ПГПТ, распространенность в группе женщин старшего возраста (50-75 лет) могла варьировать от 1,75% до 13,9% [94]. В исследовании Е. Lundgren (1997) в Швеции с участием 5202 женщин от 55 до 75 лет распространенность ПГПТ составила 2,1% (n=109). Было установлено, что у 66% женщин с ПГПТ наблюдалась нормокальциемия [133].

Следует отметить, что в странах Азии, Африки и Латинской Америки, где отсутствует рутинный скрининг на гиперкальциемию, распространенность и клинические проявления первичного гиперпаратиреоза изменились очень не так значительно с конца XX века [49, 154, 157].

В исследовании J. Bilezikian и соавторов проводилось сравнение клинических особенностей ПГПТ в двух странах – США (Нью-Йорк) и Китай (Пекин, Шанхай) [139, 143]. Как отмечают авторы, в 2000 году клиническая картина ПГПТ в Китае напоминала состояние проблемы в доскрининговую эру в США: наибольшее число случаев составляли манифестные формы, фиброзно-кистозный остеит выявлялся более чем в 60% случаев, а остеопороз имели практически все пациенты с ПГПТ. Однако к 2010 году данные исследования демонстрируют тенденцию к увеличению бессимптомных форм ПГПТ до 40%, что авторы объясняют более частым измерением Са в сыворотке, а также широким использованием УЗИ шеи во время рутинного обследования пациентов. Тем не менее, большая часть пациентов с ПГПТ в Китае все еще имеет классические симптомы, такие как нефролитиаз и низкоэнергетические переломы. Интересно, что при сравнении двух когорт китайские пациенты с ПГПТ имели более молодой возраст, а также отсутствовало такое явное преобладание пациентов женского пола при этой патологии (соотношение мужчин и женщин – 2:1).

По данным ретроспективного исследования в Северной Индии, включившего 202 случая с ПГПТ по данным одного из медицинских центров в период с 1990 по 2010 года, было отмечено увеличение числа случаев ПГПТ, диагностированных в последнее десятилетие по сравнению с предыдущим десятилетием (28 случаев vs 174 случая, $p < 0,001$) [47]. Показатели среднего возраста (от $34,7 \pm 15,3$ лет до $39,4 \pm 14,6$ лет), соотношение мужчин и женщин (3:7) и частота клинических проявлений ПГПТ (преобладание костных осложнений и нефролитиаза) не различались в разные периоды времени. Отмечено, что причинами преобладания осложненного течения в клинической картине ПГПТ в Индии могут быть отсутствие осведомленности об этой патологии на уровне врачей первичного звена, ограниченная доступность анализатора для измерения Са крови в медицинских учреждениях и отсутствие ежегодного медицинского осмотра населения в этой стране.

Таким образом, проведенные эпидемиологические исследования в разных странах мира и внедрение рутинного скрининга уровня Са крови с помощью автоматических анализаторов способствовали появлению так называемой «эпидемии» ПГПТ в конце XX века. В настоящее время ПГПТ является третьей по распространенности эндокринной патологией, заболеваемость его варьирует от 40 до 100 случаев на 100 000 населения/год, распространенность составляет от 0,5 до 3 % [16]. Наибольшее число пациентов с ПГПТ составляют лица старшего возраста, при этом женщины болеют чаще мужчин в 3-4 раза, в большей степени преобладают женщины в постменопаузальном периоде. В клинической картине наблюдается преобладание мягких и бессимптомных форм, а пациенты получают специализированную медицинскую помощь до развития тяжелых осложнений. В странах, где отсутствует рутинный скрининг на гиперкальцемию в клинической картине ПГПТ преобладают осложненные манифестные формы.

1.1.2. Эпидемиология ПГПТ в России

В России ПГПТ до сих пор остается редким заболеванием, которое ассоциируется у медицинских специалистов с развитием тяжелого остеопороза и камней почек. На настоящий момент в нашей стране отсутствует программа по скринингу и профилактике ПГПТ, так как изучению эпидемиологии этого заболевания долгое время не придавалось должного значения [17]. В прошлом столетии в России выполнено небольшое количество работ, исследовавших распространенность ПГПТ на небольших группах пациентов хирургических отделений, по результатам которых была выявлена очень низкая распространенность этой патологии.

Существенный вклад в изучение различных аспектов ПГПТ на территории Советского Союза и Российской Федерации в разное время внесли работы отечественных исследователей: В.И. Корхова (1940,1957,1960,1967), О.В. Николаева (1949,1952), О.Л. Тиктинского (1976,

1986), А.С. Игнатъева (1978,1983), Е.Г. Цариковской (1978,1979), А.П. Калинина (1990,1992) и других [3].

Результаты исследования Голохвастова Н.Н. (1995) показывают, что в период с 1961 по 1994 год в клинике госпитальной хирургии Государственного медицинского университета им. И. И. Павлова (Санкт-Петербург) было прооперировано 107 пациентов с подтвержденным диагнозом ПГПТ. Средний возраст обследуемых составлял $45 \pm 1,4$ лет, среди пациентов преобладали женщины (75,7%) [3].

Пархисенко Ю.А. и соавторы (2007) в своих публикациях описывают, что они наблюдали 1080 пациентов с подозрением на ПГПТ, направленных на консультацию в областную больницу Воронежской области в 2003 – 2006 гг., из которых диагноз ПГПТ был подтвержден в 80 случаях. Примечательно, что до 2003 года в этой же больнице наблюдались всего 3 пациента с ПГПТ [11].

В клинику хирургических болезней Ставропольской государственной медицинской академии с 1999 по 2008 годы по данным Цациева Д.А. (2010) поступило 36 пациентов с диагнозом ПГПТ. Более 80% из них составляли лица женского пола, длительность клинических проявлений заболевания в среднем составила $6,8 \pm 3$ лет [15].

Масштаб проблемы ПГПТ в России начали активно исследовать на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ г. Москва, где были получены первые популяционные данные о распространенности ПГПТ в России, и создана первая электронная база данных пациентов с ПГПТ, в которую был включен 561 пациент с 1990 по 2009 годы из разных регионов страны [17]. Результаты исследования показали, что заболеваемость ПГПТ в Москве на 2007 год составила 6,8 случая на 1 млн. взрослого населения, а распространенность составляла 0,042 на 1000 взрослого населения в 2007 году, достигая показателя 0,031 на 1000 населения к 2009 году [7]. В других регионах страны показатели оказались значительно ниже: в Краснодарском крае — 0,01 на 1000 населения, а в Тюменской, Томской, Ростовской,

Ульяновской областях – менее 0,009 на 1000 населения. Эти данные не сопоставимы с результатами крупных эпидемиологических исследований в разных странах мира, что связано с отсутствием рутинного измерения уровня Са в нашей стране. Было отмечено, что пик заболеваемости приходился на возраст 50-60 лет, а группой риска являлись женщины постменопаузального периода, что совпадает с данными мировых исследований. Однако в когорте обследованных пациентов преобладание лиц женского пола было более сильно выражено (соотношение мужчин и женщин 1:8), что авторы объясняют отсутствием регулярного диспансерного обследования мужской части населения России.

При изучении клинической картины ПГПТ среди российских пациентов за все время наблюдения было выявлено, что более 80% составляли случаи манифестной формы ПГПТ (44% – костная форма, 6% – висцеральная, 46% – смешанная), потребовавшие хирургического лечения. Тем не менее, была отмечена тенденция к увеличению частоты выявления мягкой формы ПГПТ до 32% в период с 2004 по 2009 годы благодаря повышению информированности врачей разных специальностей и улучшению диагностики этой патологии [7].

Скрининг уровня Са, выполненный в рамках того же исследования, у 932 взрослых жителей трех регионов России, различавшихся по своим экологическим и социальным условиям (Сургут n=191, Иркутск n=243, Москва n=499), выявил частоту гиперкальциемии на уровне 9%, 5% и 3% соответственно, что в среднем составило 5% случаев [7].

В итоге, Россия на настоящий момент находится на пороге развивающейся «эпидемии» ПГПТ, интерес к этой теме неуклонно нарастает среди специалистов в области отечественного здравоохранения. Тем не менее, показатели распространенности и заболеваемости ПГПТ в нашей стране в несколько сотен раз меньше, чем по данным широкомасштабных эпидемиологических исследований в США и странах Западной Европы, что требует принятия мер для решения этой проблемы на общероссийском

уровне. Половозрастная характеристика пациентов с ПГПТ имеет схожую с другими исследованиями картину, однако обращает на себя внимание яркое превалирование женского пола. Несмотря на увеличение доли мягких форм, в клиническом течении преобладают осложненные формы ПГПТ, что говорит о несвоевременной диагностике этой патологии на уровне первичного медицинского звена и острой необходимости внедрения программы по скринингу гиперкальциемии как одного из первых признаков развивающегося заболевания.

В Архангельской области и в целом, на Европейском Севере России, распространенность ПГПТ и его клинических форм до настоящего времени не исследовалась.

1.2. Этиология и факторы риска развития ПГПТ

Наиболее часто ПГПТ развивается вследствие образования одиночной аденомы ПЩЖ, которая выявляется в 80-85% случаев [8,22]. В 10-15% случаев ПГПТ может быть обусловлен множественными изменениями ПЩЖ (множественными аденомами и гиперплазией нескольких/всех ПЩЖ) [12]. Самой редкой причиной заболевания являются злокачественные новообразования ПЩЖ, частота которых по данным различных исследователей составляет 1-3% [198].

В 90-95% случаев ПГПТ развивается спорадически и имеет изолированный характер. Более редко (5-10% случаев) ПГПТ выявляется как часть наследственных синдромов, таких как синдром множественной неоплазии 1 типа (МЭН 1 – синдром Вермера), 2А типа (МЭН 2А – синдром Сиппла) и 4 типа (МЭН 4), а также при синдроме гиперпаратиреоза в сочетании с опухолью нижней челюсти и семейном изолированном гиперпаратиреозе [8].

Основная причина спорадического ПГПТ в большинстве случаев неизвестна. Считается, что ведущую роль в развитии ПГПТ играют два гена, регулирующие клеточный цикл, такие как *CCND1* (кодирует циклин D1) и

MEN1 (кодирует менин). Соматические мутации в гене *MEN1* встречаются в 12-35% случаях спорадических аденом, тогда как повышенная экспрессия *CCND1* может возникать в 20-40% [59]. Недавние исследования также показали, что при развитии аденом ПЩЖ могут вовлекаться гены *CDC73*, *CTNNB1*, *CDKN1B* и *AIP* (кодирует белок арил гидрокарбонового рецептора) в небольшом проценте случаев [30,33].

Другим геном, влияющим на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, является ген *CASR*, кодирующий кальций-чувствительный рецептор (CaSR). Уровень внеклеточного Ca контролируется ПЩЖ через рецепторы на клеточной поверхности. Ca стимулирует CaSR, связанный с G-белком, что приводит к активации фосфолипазы C через G_q и G_{11} , образованию инозитолтрифосфата и высвобождению Ca из внутриклеточного пространства. Также повышается концентрация диацилглицерина, стимулирующего протеинкиназу C, которая фосфорилирует CaSR, способствуя связыванию β -аррестина и интернализации (эндоцитозу внутрь клетки) CaSR. Известно, что стимуляция CaSR по механизму обратной связи снижает продукцию и секрецию ПТГ. Соответственно, длительное отсутствие CaSR-стимуляции будет способствовать неограниченному выделению ПТГ из гранул в цитоплазме, увеличивать транскрипцию гена ПТГ, и в итоге стимулировать рост и деление парашитовидной клетки. Активирующие мутации гена *CASR* ассоциируются с гипокальцемическим, гипопаратиреоидным фенотипом (Pearce J.A. et al., 1996), в то время как инактивирующие мутации наблюдаются у пациентов с семейной гипокальциурической гиперкальциемией и тяжелым гиперпаратиреозом новорожденных. Инактивирующие мутации приводят к уменьшению чувствительности к внеклеточному Ca, при этом для подавления выделения ПТГ требуется более высокий уровень ионизированного кальция (Ca^{++}). У пациентов с семейной гипокальциурической гиперкальциемией были выявлены мутации в генах, участвующих в сигнальной передаче CaSR – *GNA11* (кодирует $G_{\alpha_{11}}$) и *AP2S1* (кодирует AP2 σ , участвующий в

интернализации CaSR) (Nesbit M.A., 2013). Наряду с увеличением уровня сывороточного Ca и ПТГ у этих пациентов наблюдалась гиперплазия ПЩЖ, что указывает на возможность функционирования гена CASR в качестве гена-супрессора ПЩЖ [59]. Однако в случаях типичной спорадической паратиреоидной аденомы инактивирующие мутации не были обнаружены (Hosokawa Y., 1995; Cetani F., 1999) или встречались очень редко (Guarnieri V., 2010; Starker L.F., 2012). Несмотря на редкость мутаций, aberrантная экспрессия гена CASR чаще всего выявляется именно в опухолях ПЩЖ и может способствовать, по крайней мере, появлению биохимического гиперпаратиреоидного фенотипа, если не напрямую вызывать рост клеток ПЩЖ (Imanishi Y., 2001). Таким образом, мутации гена CASR имеют ограниченное влияние на предрасположенность к паратиреоидной аденоме и не стимулируют образования спорадических опухолей через соматические мутации.

К факторам, провоцирующим развитие ПГПТ, относят влияние ионизирующего излучения в анамнезе. В начале и середине XX века было распространено лечение доброкачественных состояний (например, акне, увеличение миндалин, шейная лимфаденопатия, и др.) значительными дозами облучения области головы и шеи у пациентов, включая младенцев, детей и подростков. Однако с течением времени стало ясно, что такая практика привела к увеличению риска развития опухолей головы и шеи, включая доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы и ПЩЖ. Эпизод облучения в анамнезе имели от 11 до 30% пациентов с ПГПТ по данным различных авторов в конце прошлого столетия, а латентный период между облучением и развитием ПГПТ варьировал от 35 до 50 лет [55]. По результатам исследования Wilson S. и соавторов (2011) из 916 пациентов, прошедших паратиреоидэктомию (ПТЭ) по поводу ПГПТ, в 49 случаях (5%) в анамнезе имелись данные за облучение головы или шеи [141]. По данным другого когортного исследования наблюдалось увеличение частоты ПГПТ в 2,9 раза у пациентов, проходивших лечение облучением

миндалин, по сравнению с общей популяцией [55]. Было показано, при низких дозах облучения вероятность появления ПГПТ была небольшой, однако, при дозах более 1200 рад риск развития аденомы увеличивался до 50%.

Другим фактором риска ПГПТ является хроническое применение препаратов лития при лечении и профилактике биполярного расстройства. Было обнаружено, что на фоне приема препаратов лития у пациентов возникали различные эндокринные расстройства, такие как гипотиреоз, нефрогенный несахарный диабет и гиперпаратиреоз [101]. По данным одного исследования, в котором наблюдались пациенты на терапии препаратами лития от 1 года до 30 лет, распространенность литий-ассоциированного ГПТ была зарегистрирована на уровне 23% (Kallner G. и соавт.,1995). Одним из механизмов влияния лития на фосфорно-кальциевый обмен считается снижение чувствительности рецепторов ПЩЖ к Са, при этом увеличивается уровень Са, необходимый для подавления секреции ПТГ.

В развитии ПГПТ отмечена роль и других факторов, таких как острая и хроническая интоксикация (в частности лекарственная), факторов окружающей среды, приема препаратов алюминия [9]. Также существуют данные, что индекс массы тела (ИМТ) может быть независимым фактором риска развития ПГПТ у женщин (Vaidya A. и соавт.,2017). В последнее время активно изучается роль дефицита витамина 25ОНД как фактора риска развития более тяжелых проявлений ПГПТ.

1.2.1. Дефицит витамина 25ОНД как фактор риска развития ПГПТ

Витамин D является одним из основных факторов регуляции фосфорно-кальциевого и костного обмена. Его активная форма (кальцитриол) образуется из 7-дигидрохолестерола в результате действия 25-гидроксилазы в печени, а затем 1-альфа-гидроксилазы в почках. Кальцитриол индуцирует экспрессию RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-

В) путем связывания с рецептором витамина D (VDR) на поверхности остеобластов, что приводит к активации дифференцировки остеокластов и увеличению резорбции кости для поддержания гомеостаза Ca. Кальцитриол также индуцирует экспрессию эпителиального кальциевого канала (TRPV6 или CaT1) в энтероцитах, увеличивая кишечную абсорбцию Ca на 30-40% и абсорбцию фосфатов почти на 80% [186]. Кроме того, он способствует повышению реабсорбции Ca в почках через прямое действие на эпителиальные кальциевые каналы в почечных канальцах. Исследования *in vitro* показали прямое ингибирующее действие 1,25-дигидроксивитамина D₃ на секрецию ПТГ (Holick MF, 2007). К неклассическим эффектам витамина D относят, в частности, влияние на регуляцию клеточного цикла, иммунной системы и ренин-ангиотензиновой системы.

В течение долгого времени не существовало единого мнения специалистов в вопросе определения границы дефицита уровня 25ОНD. В ряде работ содержание 25ОНD <20 нг/мл (50 нмоль/л) принималось за дефицит витамина D [65], тогда как другие авторы считали критичным уровень его снижения уже менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) [74]. В России по данным отечественных рекомендаций, разработанных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в 2015 году, дефицит витамина D определяется как концентрация 25ОНD <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), нормальный уровень – более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25ОНD при проведении коррекции дефицита витамина D – 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [5].

Имеется ряд предположений о роли витамина D в патогенезе развития ПГПТ и его осложнений. Во многих исследованиях подчеркивается высокая частота дефицита витамина 25ОНD у пациентов с ПГПТ, которая по данным исследований в разных странах может варьировать от 50 % до 90% [21, 96,134]. Частота дефицита витамина 25ОНD у пациентов с ПГПТ по результатам анализа компьютеризированной базы данных в Израиле составила 59,6%, в то время как в группе контроля частота его находилась на

уровне 49,5% ($p < 0,001$) [194]. В Европе по результатам датского исследования дефицит витамина 25ОНД также был более распространен в группе с ПГПТ, достигая 81% случаев, по сравнению с частотой в 60% у пациентов контрольной группы [195]. По данным авторов, проводивших исследование в Париже в 2006 году, дефицит витамина 25ОНД выявлен у 93% пациентов с ПГПТ до проведения ПТЭ [21]. В Нью-Йорке по результатам исследования Silverberg SJ. и соавторов частота дефицита витамина 25ОНД (< 20 нг/мл) была зафиксирована у 53% пациентов с ПГПТ, при этом в большинстве случаев выявлялась асимптомная форма заболевания (82%) [174].

Причины развития дефицита витамина 25ОНД на фоне ПГПТ в настоящий момент изучаются. До сих пор остается неясным вопрос, является ли недостаток витамина 25ОНД причиной или следствием ПГПТ. Одна из теорий предполагает, что избыточный уровень ПТГ стимулирует почечную 1-альфа-гидроксилазу, увеличивая превращение 25ОНД в 1,25ОНД (кальцитриол) и 24-гидроксилированные метаболиты, при этом концентрация 25ОНД снижается, что может привести к развитию его дефицита [39]. Тем не менее, Christensen S.E. et al. в своем исследовании обнаружили одинаковую среднюю концентрацию 25ОНД у 147 пациентов с ПГПТ и 66 пациентов с семейной гиперкальциемической гипокальциурией. Обе группы имели схожий средний уровень гиперкальциемии, однако уровень ПТГ и кальцитриола в группе пациентов с ПГПТ был значимо выше [131]. Silverberg SJ. и соавторы не обнаружили связи между уровнями 25ОНД и кальцитриола в сыворотке у 126 пациентов с ПГПТ [174]. Предполагается, что другим возможным механизмом является снижение экспрессии VDR и CaSR в гиперпластических и аденоматозных ПЩЖ, что может способствовать пролиферации клеток ПЩЖ и, следовательно, прогрессированию ПГПТ [61].

Результаты ряда исследований показали, что дефицит витамина 25ОНД был ассоциирован с более тяжелым течением ПГПТ, более высоким уровнем

ПТГ и большим размером опухоли [58,71,130,172], а также более низкой МПКТ, особенно в костной ткани с кортикальным строением [174,190,192] по сравнению пациентами с нормальным уровнем витамина 25ОНД. Также у пациентов с дефицитом витамина 25ОНД отмечались более худшие послеоперационные исходы, которые включали вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), задержку восстановления костной ткани и синдром «голодных костей».

По данным некоторых исследований выявлено наличие положительного эффекта заместительной терапии витамином D у пациентов с ПГПТ с низким уровнем 25ОНД в сыворотке [189]. Kantorovitch V. и соавторы наблюдали увеличение МПКТ позвоночника и/или бедра у пациентов с низким уровнем 25ОНД на фоне заместительной терапии 50 000 МЕ витамина D2 два раза в неделю в течение 5 недель, при этом не наблюдалось увеличения сывороточного Са [36]. Результаты другого исследования, опубликованные A. Grey et al. [191], показали снижение сывороточного ПТГ (-26%) и щелочной фосфатазы на фоне приема 50 000 МЕ витамина D3 в неделю в течение одного месяца и 50000 МЕ в месяц в течение следующих 11 месяцев у пациентов с ПГПТ при гиперкальциемии менее 3 ммоль/л и уровне 25ОНД менее 50 нмоль/л. В результате у них не наблюдалось повышения Са или фосфата крови, значимых изменений по уровню кальциурии, однако у двух пациентов была диагностирована гиперкальциурия.

Многие аспекты патогенеза дефицита 25ОНД на фоне ПГПТ остаются не изученными, и на настоящий момент не существует четких рекомендаций по заместительной терапии витамином D у таких пациентов, поэтому необходимо проведение новых рандомизированных исследований для определения оптимальных уровней 25ОНД у пациентов с ПГПТ.

1.3. Современная классификация ПГПТ

Длительное время не существовало общепринятой классификации ПГПТ. С течением времени классификации менялись в зависимости от

актуальности клинических проявлений ПГПТ. Например, в «доскрининговую эру» ПГПТ характеризовался тетрадой симптомов [106], которая выделяла основные клинические проявления (1961):

1. Остеопатия (дегенеративные изменения костной ткани);
2. Нефропатия (нефролитиаз и нефрокальциноз);
3. Висцеропатия (желчнокаменная болезнь, калькулёзный панкреатит, язвенная болезнь желудка);
4. Психопатия.

В нашей стране некоторыми исследователями делались попытки создания классификации ПГПТ по клиническому течению (Николаев О.В., 1974; Голохвастов Н.Н., 2003). Классификации расширялись за счет включения неспецифических симптомов по мере улучшения диагностики заболевания.

Классификация ПГПТ (Калинин А.П., 2003):

1. Костная форма
 - остеопоротическая;
 - фиброзно-кистозный остеит;
 - педжетоидная;
2. Висцеропатическая форма
 - с преимущественным поражением почек;
 - с преимущественным поражением ЖКТ;
3. Нервно-психическая форма;
4. Смешанная форма;
5. Субклиническая (бессимптомная) форма;
6. Гиперкальциемический криз;
7. Редкие формы: сердечно-сосудистая, суставная, миалгическая, кожно-аллергическая, ревматоидная, нормокальциемическая.

Позднее, вследствие полученных результатов широкомасштабных эпидемиологических исследований, на первое место в клиническом

течении вышла мягкая форма ПГПТ, которая составляет на настоящий момент более 80% случаев. В последнее время появилась новая клиническая нозология – нормокальциемический вариант ПГПТ, который представляет собой новую «эру» диагностики этого заболевания.

На сегодняшний день в России принята следующая клиническая классификация ПГПТ (по данным российских клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с ПГПТ, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, 2016) [12]:

1. Манифестная форма:
 - костная (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы);
 - висцеральная (с преимущественным поражением почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы);
 - смешанная (сочетание костной и висцеральных форм);
2. Мягкая форма:
 - малосимптомная (костная);
 - асимптомная;
3. Нормокальциемическая форма.

1.3.1. Мягкая форма ПГПТ

Благодаря проведению многочисленных исследований по тематике эпидемиологии и течения ПГПТ, клиническая картина заболевания сильно изменилась за последние несколько десятков лет в сторону преобладания мягких форм без наличия клинически ярких проявлений. Мягкая форма ПГПТ характеризуется наличием остепенического синдрома (малосимптомная форма) или отсутствием клинических признаков (асимптомная форма). Тем не менее, эта форма в настоящее время наименее изучена, и остается неизвестным, является ли мягкая форма самостоятельным заболеванием или начальной стадией манифестного ПГПТ. Ряд исследований показал возможность ее длительного доброкачественного

течения у пациентов. Поэтому появилась необходимость выделения четких критериев прогрессирования заболевания и перехода в манифестную форму.

В 1990 году специалистами Национального института здоровья США были разработаны показания к хирургическому лечению мягкой формы ПГПТ: 1) повышение уровня общего Са в крови более, чем на 1-1,6 мг/дл выше верхней границы нормы (на 0,25 до 0,4 ммоль/л); 2) кальциурия более 400 мг/сутки; 3) снижение клиренса креатинина более чем на 30%; 4) наличие висцеральных осложнений ПГПТ; 5) снижение МПКТ более, чем на -2 SD по Z-критерию в любом отделе скелета (позвоночнике, проксимальном отделе бедренной или лучевой кости); 6) тяжелые психоневрологические расстройства; 7) возраст моложе 50 лет; 8) невозможность полноценного динамического наблюдения пациента [146]. Соответственно этим критериям, к мягкой форме ПГПТ относятся случаи, в которых отсутствуют показания к оперативному лечению.

В последующем, критерии показаний к оперативному лечению корректировались с интервалом в пять лет (2002, 2008, 2014 годы) в зависимости от появления новых данных по результатам диагностики и лечения ПГПТ во всем мире. По данным IV международного консенсуса 2014 года [81] ПТЭ рекомендуется пациентам с ПГПТ при наличии следующих критериев:

- 1) Уровень кальцемии более чем на 1 мг/дл (или 0,25 ммоль/л) превышающий верхнюю границу нормы;
- 2) Снижение МПКТ более чем на -2,5 SD по T-критерию в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра или общем показателе бедра, 1/3 лучевой кости;
- 3) Переломы позвонков по данным рентгенографии, КТ или МРТ;
- 4) СКФ не менее 60 мл/мин/1,73м²;
- 5) Уровень Са в суточной моче более 400 мг/сут (10 ммоль/сут) или повышенный риск камнеобразования;

- б) Наличие нефролитолиза или нефрокальциноза по данным рентгенографии, УЗИ или КТ;
- 7) Возраст младше 50 лет.

В настоящее время большинство случаев ПГПТ в странах Западной Европы и США имеет бессимптомное течение, как правило, с уровнем Са в сыворотке, превышающим верхнюю границу нормального диапазона менее, чем на 1,0 мг/дл (0,25 ммоль/л) [64]. В большинстве этих случаев отсутствуют классические поражения скелета, в том числе фиброзный остеит или остеопороз. Костная патология диагностируется менее чем у 5% пациентов с ПГПТ, а исследование МПКТ в области дистальной 1/3 лучевой кости с помощью DEXA увеличивает частоту выявления остеопороза у пациентов с ПГПТ до 11% [78]. Заболевания почек, такие как нефрокальциноз, нефролитолиз или почечная недостаточность, могут встречаться у 10-20% пациентов, гиперкальциурия отмечается у 30% пациентов.

Таким образом, выявленная в ходе эпидемиологических исследований высокая распространенность мягкой формы ПГПТ отражает не изменения самой клинической картины заболевания, а отсутствие его адекватной диагностики. В странах, где отсутствует рутинное измерение уровня Са крови в биохимическом обследовании, преобладающая часть случаев ПГПТ остается недиагностированной, так как нередко гиперкальциемия является единственным проявлением этого заболевания. В России изучению этой формы заболевания стали придавать большее значение в связи с повышением осведомленности специалистов, а также улучшением доступности лабораторной диагностики (Са крови и ПТГ).

1.3.2. Нормокальциемический вариант ПГПТ

Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (нПГПТ) – клинический феномен, при котором наблюдается повышение уровня ПТГ при нормальных значениях Са в сыворотке крови и отсутствии вторичных

причин, таких как недостаточность витамина D, заболевания почек, мальабсорбция и других. Одним из первых описал клинический случай нПГПТ Н. Mather в 1953 году у 33-летней женщины с жалобами на слабость и боли в костях, а также на поли- и никтурию [105]. У пациентки имелись типичные для ПГПТ признаки в виде низкой концентрации фосфора сыворотки, наличия распространенного остеопороза на рентгенографии и кистозно-фиброзного остеита по результатам биопсии кости. Однако обращал на себя внимание тот факт, что показатели сывороточного Са находились в пределах нормальных значений по данным четырех различных измерений. При операции была обнаружена аденома ПЩЖ, после удаления которой у пациентки наблюдалась регрессия всех симптомов.

В последние годы вопрос об истинной распространенности нПГПТ стал все больше привлекать внимание исследователей в разных регионах мира. Однако, полученные результаты противоречивы, в связи с различными методами исключения причин ВГПТ. По данным разных авторов частота нПГПТ варьирует от 0,4% до 16,7% [86,105,116,117, 119,122,133].

Как новая клиническая нозология – нПГПТ был впервые официально признан в 2008 году на Третьем международном конгрессе, посвященном обсуждению лечения асимптомного ПГПТ, однако, на настоящее время его эпидемиология, клиническая картина и естественное течение остаются недостаточно изученными. Неизвестно, является ли изолированно повышенный ПТГ патологическим *per se*, ранним маркером развивающегося патологического состояния или только частью естественного процесса старения [116].

Для проведения правильной диагностики нПГПТ необходимо исключение возможных вторичных причин гиперпаратиреоза, таких как недостаточность витамина 25ОНД, хроническая болезнь почек (СКФ) ≤ 60 мл/мин), применение препаратов, повышающих уровень ПТГ (тиазиды, бисфосфонаты, деносумаб, препараты лития), гиперкальциурия, заболевания ЖКТ, вызывающие мальабсорбцию.

Естественное течение нПГПТ плохо изучено. Неизвестно, представляет ли этот вариант раннюю стадию асимптомной или манифестной формы ПГПТ с ожидаемой прогрессией к гиперкальциемии или является отдельной нозологической единицей [170]. На сегодняшний день существует не так много исследований, которые могли бы пролить свет на этот вопрос, их данные относительно развития осложнений и скорости прогрессии в ПГПТ неоднозначны. Некоторые исследования показали, что нПГПТ на самом деле не является инертным состоянием, так как у пациентов наблюдался достаточно высокий процент осложнений: остеопороз выявлялся в 30 – 60%, мочекаменная болезнь в 4 – 35% случаев [35,51,118,121]. Из 34 пациентов с нПГПТ, выявленных Maruani et al. [120], 35% были направлены для обследования в связи с нефролитиазом в анамнезе. Более того, в другом исследовании при сравнении с группой здоровых людей пациенты с нПГПТ имели МКБ достоверно чаще (28,6% vs 0,7%, $p < 0,001$) [119].

Однако другие исследований показали противоположные результаты, говорящие о низком числе осложнений и медленной степени прогрессии у пациентов с нПГПТ. В исследовании Н. Majid et al. лишь у 3 человек (8%) наблюдалась остеопения и у 1 (2,7%) – мочекаменная болезнь [86]. В другом исследовании за 8 лет наблюдения прогрессия в виде гиперкальциемии произошла всего у 1 из 64 пациентов (1,6%), а у 80% наблюдаемых либо развилась какая-либо причина ВГПТ, либо нормализовался показатель ПТГ за этот временной промежуток [117]. В популяционном исследовании ВОЗ Моника [116] только у одного пациента с нПГПТ (8%) развилась легкая гиперкальциемия, а также не наблюдалось увеличения количества переломов или сердечно-сосудистых заболеваний в течение 17-летнего периода. В данном исследовании выборка была случайной, поэтому появилось предположение, что у здоровых пациентов нПГПТ может не обязательно быть ранней стадией ПГПТ, а являться вторичным явлением, тесно связанным с возрастом, ИМТ и низким уровнем витамина 25ОНД, что соответствует данным других исследований. Таким образом, нельзя

исключить вероятность того, что нПГПТ может представлять собой раннюю фазу неклассического ВГПТ. В пограничных случаях может быть целесообразным повторное обследование пациента после коррекции недостаточности витамина 25ОНD или проведение орального нагрузочного теста с пептонами и кальцием для дифференцирования пациентов с нПГПТ от ПГПТ [66].

Таким образом, несмотря на общемировой интерес к тематике нормокальциемического ПГПТ, эта патология является малоизученной, диагностика ее достаточно сложна, течение сложно прогнозируемо, а рекомендации по лечению пациентов пока не разработаны, что делает ее приоритетной темой для дальнейшего изучения.

1.4. Клиническая картина ПГПТ

1.4.1. Состояние костной ткани при ПГПТ

Основным звеном патофизиологического процесса ПГПТ является хроническое повышение циркулирующих уровней ПТГ, которое характеризуется увеличением ремоделирования кости в сторону резорбции. Прямой эффект ПТГ инициируется взаимодействием с его рецептором RTH1R в связи с G-белком, экспрессированным в клетках-мишенях, таких как остеобласты костной ткани и клетки канальцев почек. При связывании ПТГ со своим рецептором происходит стимуляция $G\alpha_s$ -опосредованной активации аденилциклазы, которая способствует производству цАМФ и последующей активации протеинкиназы А (РКА) и С (РКС). Действие ПТГ на костную ткань, главным образом, обусловлено увеличением экспрессии на поверхности остеобластов лиганда RANKL (рецептора-активатора ядерного фактора κB) – цитокина, необходимого для образования и активности остеокластов [199]. ПТГ также оказывает ингибирующее действие на экспрессию остеопротегерина, ингибитора RANKL, что приводит к дополнительному остеокластогенезу. В костной ткани этот процесс приводит к потере костной массы в связи с нарушением баланса ремоделирования

кости в сторону резорбции [103]. Недавние исследования показали, что ПТГ уменьшает регуляцию склеростина – сильного ингибитора передачи сигналов Wnt, что отрицательно влияет на дифференцировку и функцию остеобластов и ингибирует образование кости [103].

При воздействии ПТГ на рецепторы проксимальных почечных канальцев происходит торможение реабсорбции фосфатов, развивается фосфатурия и гипофосфатемия, что способствует мобилизации ионов Са из костей и, опосредованно, усиливает катаболическое воздействие ПТГ на костную ткань [159]. Под влиянием ПТГ происходит образование активной формы витамина D (кальцитриола), который способствует увеличению всасывания Са из кишечника, и, таким образом, еще более усиливает гиперкальциемию.

Ранее считалось, что наиболее частым поражением костной системы, которое наблюдалось при ПГПТ более чем в 50% случаев, являлся фиброзно-кистозный остейт, или болезнь Реклингаузена, – «классическая» болезнь кости, редкое и тяжелое осложнение длительно текущего ПГПТ. К рентгенографическим признакам ее относятся деминерализация черепа по типу «соль и перец», сужение дистальной части ключицы, субпериостальная резорбция фаланг пальцев, кисты и бурые (гигантоклеточные) опухоли. Данные опухоли представляют собой смесь остеокластов, волокнистой ткани и неадекватно минерализованной костной ткани, которые возникают в связи с избыточной активностью остеокластов, а бурый цвет является результатом осаждения гемосидерина [103]. У таких пациентов наблюдались выраженные деформации скелета и патологические переломы при минимальных травмах на фоне развития тяжелого остеопороза и остеомалации. В настоящее время в развитых странах это костное проявление ПГПТ встречается не более чем в 5% случаев благодаря широкому распространению остеоденситометрии и рутинного биохимического исследования Са крови [52].

В настоящее время распространенность остеопороза при ПГПТ варьирует по результатам недавних исследований от 39 до 65% [87,137,196],

однако в клинической картине костных осложнений у пациентов с ПГПТ произошли большие изменения. В связи с преобладанием мягких форм и более ранней диагностикой заболевания более часто выявляются признаки бессимптомного диффузного снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Средние показатели T-критерия в большинстве исследований находятся в области остеопенических значений [87,196]. Снижение МПКТ при ПГПТ бывает трудно отличить от возрастных изменений костей, например, у женщин в постменопаузе. Однако патологические изменения в костной ткани при ПГПТ отличаются от постменопаузального остеопороза [38]. В последнем преобладает потеря трабекулярной костной ткани, а при ПГПТ, напротив, поражается в основном кортикальная часть, тогда как трабекулярная относительно сохранена [162]. По данным исследований с использованием остеоденситометрии более низкая МПКТ обычно фиксируется в участках с высокими пропорциями кортикальной костной ткани, таких как дистальная треть лучевой кости [110]. В когортном исследовании, изучавшем динамику денситометрических показателей на фоне ПГПТ в течение 15 лет, не выявлено снижения МПКТ в поясничном отделе у пациентов с ПГПТ в конце периода наблюдения, в то время как наибольшее уменьшение показателя МПКТ наблюдалось в области дистальной трети лучевой кости [178].

С другой стороны, имеются данные о повышенном риске переломов костей не только кортикального, но и трабекулярного строения (например, позвоночника) при ПГПТ [111,182]. Этот феномен был исследован с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (HRpQCT) – метода, который в отличие от DEXA, характеризует скелетную микроархитектуру в кортикальных и трабекулярных частях кости и позволяет измерить объемную плотность кости. У пациентов с ПГПТ выявляется уменьшение объемной плотности обоих видов костной ткани: более тонкие кортикальные пластины, а также более широкое расположение и гетерогенное распределение трабекул,

однако снижение МПКТ в трабекулярных костях обычно имеет меньшую величину, а МПКТ может оставаться стабильной в течение нескольких лет, особенно у пациентов с бессимптомным течением заболевания [115,140]. Показатели HRpQCT у пациентов с ПГПТ коррелируют с частотой переломов независимо от значения МПКТ по результатам DEXA [140].

Трабекулярный костный индекс (TBS) является еще одним методом, позволяющим косвенно исследовать трабекулярную микроархитектуру и, следовательно, прочность кости, независимо от МПКТ [37]. Этот показатель отражает пиксельные отклонения по шкале градаций серого цвета на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника. Некоторые исследования показали статистически значимое снижение TBS у пациентов с ПГПТ [185], что указывает на ухудшение микроструктуры трабекул и повышенный риск переломов, аналогично полученным данным по HRpQCT. Учитывая, что HRpQCT является дорогостоящей и сложной диагностической процедурой, которая в настоящее время ограничена только для исследовательских целей, TBS может стать дополнительной техникой для оценки состояния здоровья пациентов с ПГПТ в повседневной практике.

ПГПТ ассоциирован с повышенным риском развития низкотравматичных переломов всех локализаций при ПГПТ по данным когортных исследований, и этот риск уменьшается после проведения ПТЭ. Возраст и женский пол также считаются одними из основных предикторов переломов при ПГПТ [138]. Крупное когортное исследование показало, что риск развития переломов на фоне ПГПТ повышен в 2 раза по сравнению со здоровой популяцией, причем, риск переломов позвонков увеличивался в 3 раза, а риск переломов дистальной трети предплечья, ребер и переломов таза – в 2-2,5 раза после установления диагноза ПГПТ [56]. По данным Мокрышевой Н.Г. (2011) у пациентов с ПГПТ наблюдалось увеличение риска развития остеопороза кортикальной костной ткани в 9 раз, что многократно повышало риск развития атравматичных переломов, в том числе перелома шейки бедра [7].

ПТЭ является единственным этиологическим лечением при ПГПТ и рекомендуется женщинам в пери- или постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, у которых T-критерий составляет $-2,5$ или менее в любом отделе скелета; женщинам в пременопаузе и мужчинам до 50 лет при уровне Z-критерия $-2,5$ и менее в любом отделе скелета [81]. Результаты исследований показывают, что в течение первых лет после хирургической операции происходит нормализация ПТГ и показателей костного обмена, а также улучшение МПКТ [19,108,169]. Увеличение уровня МПКТ может достигать 12% как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра [178]. В долгосрочном обсервационном исследовании M.R. Rubin et al. [178], послеоперационное повышение МПКТ сохранялось в течение 15 лет после успешной хирургической терапии как в трабекулярных, так и в кортикальных участках кости, хотя было ожидаемым ее «нормальное» возрастное снижение. В течение 1 года после ПТЭ отмечалось значительное увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника примерно на 8%, в то время как МПКТ в области шейки бедра постепенно увеличивалась, начиная с 5% в 1-й год наблюдения и достигая устойчивого плато примерно на 10% в течение 5-го года после операции [178].

Таким образом, для ПГПТ характерно уменьшение минеральной плотности кости, особенно в областях с кортикальным строением, и повышение риска переломов во всех скелетных участках. Несмотря на денситометрические и гистоморфометрические данные, свидетельствующие о сохранении трабекулярной кости, исследования с использованием HRpQST и TBS показали об ухудшении микроархитектуры участков трабекулярного строения, объясняя повышение риска вертебральных переломов при ПГПТ. ПТЭ оказывает долгосрочное положительное влияние на костную ткань, поэтому необходимо рекомендовать этот метод лечения при наличии выявления патологии со стороны костной системы.

1.4.2. Висцеральные поражения при ПГПТ

1.4.2.1. Патология мочевыводящей-системы

Поражение почек является одним из самым частых висцеральных осложнений ПГПТ, которое характеризуется снижением фильтрационной и концентрационной функции почек и развитием нефролитиаза, риск образования конкрементов при этой патологии может увеличиваться в среднем до 3,7 раз в популяции [13]. Частота клинически выраженного нефролитиаза у пациентов с ПГПТ в 1970-х и 1980-х годах достигала 40-60%, однако, за последние два десятилетия она резко снизилась до 10-20% [198].

Характеристика состояния почек у пациентов с ПГПТ может изменяться в зависимости от пола, возраста и применяемых методов диагностики. Например, в некоторых исследованиях по результатам УЗИ частота нефролитиаза составляла от 7% до 11% [160,168], а в исследовании J.Starup-Linde и соавт. при проведении более точного метода – МСКТ почек – частота нефролитиаза и нефрокальциноза оказалась на уровне 15% и 10% соответственно [152]. Необходимо помнить, что у пациентов с мягкой формой ПГПТ при обследовании достаточно часто могут выявляться бессимптомные почечные камни, которые составляют до 35% случаев. Для ПГПТ характерно двустороннее поражение почек, распространенность которого, по данным различных авторов, широко варьирует от 16 до 60% [7,18,137].

Коралловидные конкременты почек являются самым тяжелым проявлением нефролитиаза, а частота их появления у пациентов с манифестным ПГПТ может достигать 18% [26] в странах, где отсутствует рутинное исследование Са крови.

В ретроспективном исследовании J.M. Suh и соавт. с анализом данных УЗИ почек больных с ПГПТ (n=271) и больных с МКБ без ПГПТ (n=500) было установлено, что пациенты с ПГПТ имеют статистически значимо

большую частоту асимптомных камней, чем больные с МКБ без ПГПТ (7% vs 1,6%, $p < 0,05$) [168].

Камнеобразование может происходить в почечных лоханках (нефролитиаз), в мочеточниках (уретеролитиаз) в паренхиме почек (нефрокальциноз), и может сопровождаться осложнениями в виде инфекций мочевыводящих путей (МВП), развитием гидронефроза и хронической почечной недостаточности. Основным фактором камнеобразования в этой ситуации безусловно является гиперкальциурия. У пациентов с ПГПТ на фоне гиперкальциемии увеличивается уровень фильтрации Са в клубочках почек. Также, под воздействием повышенного уровня ПТГ увеличивается реабсорбция Са в дистальных канальцах в результате стимуляции TRPV5 рецепторов, но эти механизмы не позволяют компенсировать повышенный уровень фильтрации Са, что и приводит к общему увеличению его экскреции. В сочетании с повышенной экскрецией фосфора, под действием избыточного уровня ПТГ, это может способствовать образованию кристаллов в моче, особенно, при сопутствующем при сопутствующем недостаточном потреблении жидкости и обезвоживании [188].

Наиболее часто конкременты у пациентов с ПГПТ состоят из фосфата Са, также встречаются камни из оксалата Са, но последние выявляются статистически значимо реже, чем при идиопатической МКБ без наличия ПГПТ. Точный патогенез камнеобразования при ПГПТ неизвестен, но вероятно, связан с формированием кристаллов, главным образом, на ранних стадиях ядрообразования, агрегации и агломерации кристаллов. Наличие некоторых неорганических и органических компонентов в моче дополнительно потенцирует образование камней, однако, ключевым фактором все же является задержка кристаллов в мочевыводящей системе. У пациентов с нефролитиазом при ПГПТ обнаруживаются интерстициальные апатитовые бляшки (бляшки Рэндалла), характерные для идиопатического образования камней оксалата Са, и интратубулярные кристаллические

отложения, характерные для формирования кальциево-фосфатных камней [187].

Многие факторы могут способствовать камнеобразованию у пациентов с ПГПТ, такие как повышенный уровень магния и натрия в моче, снижение концентрации цитрата мочи, протеинурия или бактериурия, а также дегидратация, вызванная рвотой и осмотическим диуретическим эффектом высокого уровня Са. Недавние исследования указывают о влиянии фактора ожирения на риск возникновения гиперкальциурии и почечных камней при ПГПТ [175].

Одним из факторов риска нефролитиаза считается наличие генетической предрасположенности, в частности, патологии CaSR. Известно, что у людей экспрессия CaSR наиболее высоко распространена в ПЩЖ и в восходящей петле канальцев почек, что позволяет регулировать секрецию ПТГ и реабсорбцию Са в канальцах почек для поддержания гомеостаза Са. Было выявлено, что присутствие минорной аллели rs1501899 в гене CASR уменьшает транскрипционную активность этого рецептора и, соответственно, снижает его экспрессию в почках, что способствует повышению концентрации Са⁺⁺ и ПТГ в сыворотке и предрасполагает к развитию нефролитиаза [132]. Наличие другой аллели (Arg990Gly) было связано с увеличением экскреции Са, и, соответственно, повышенным риском камнеобразования [147]. Изучался комбинаторный эффект этих двух полиморфизмов: при наличии у пациентов с ПГПТ одной или двух копий обеих минорных аллелей rs1501899 и Arg990Gly наблюдалось 8-кратное повышение риска возникновения камней в почках по сравнению с гомозиготными пациентами [153]. В настоящее время рассматривается возможная взаимосвязь повышения риска нефролитиаза с полиморфизмами VDR.

Почечная недостаточность является одним из осложнений ПГПТ и связана с более тяжелым клиническим течением и повышенным риском заболеваемости и смертности [151]. Прямое токсическое действие

гиперкальциемии и гиперкальциурии на процессы канальцевой реабсорбции приводит к снижению концентрационной функции почек, что сопровождается развитием симптомов нефрогенного несахарного диабета с наличием гиперосмоляльности плазмы, полиурии, изостенурии, а также потерей почками электролитов, и является одним из наиболее важных факторов повышения риска смерти у пациентов с ПГПТ.

Нарушение концентрационной функции почек является обратимым, и восстановление ее обычно происходит после проведения радикального хирургического лечения. Hedback G. и соавт. выявили значимое повышение осмоляльности мочи на 28% после проведения ПТЭ в течение 1 недели у 94% обследованных пациентов [84].

Снижение фильтрационной функции почек на фоне ПГПТ является серьезным осложнением и способствует нарушению биохимических процессов, вызывая дальнейшее увеличение секреции ПТГ [129]. По данным Мокрышевой Н.Г. снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² было диагностировано у 18% пациентов с ПГПТ, при этом в 61% из этих случаев наблюдалось сочетание с нефролитиазом, а в 39% – имелась изолированная ХПН [13]. Данные о положительном эффекте ПТЭ на фильтрационную функцию почек на настоящий момент отсутствуют. Проведенные ранее рандомизированные исследования преимущественно у пациентов с мягкой формой ПГПТ не выявили каких-либо эффектов ПТЭ на улучшение почечной функции [19,148].

В рекомендациях KDIGO в 2012 году подчеркивается клиническая значимость нарушения функции почек в связи с повышенным риском общей смертности, и необходимость проводить раннюю диагностику в группах риска [95]. Это подтолкнуло экспертов Четвертого консенсуса по лечению асимптомного ПГПТ в 2014 году к расширению показаний к ПТЭ у пациентов. Этими показаниями явились следующие клинические факторы: гиперкальциурия и/или наличие повышенного риска камнеобразования,

наличие бессимптомных камней в почках по данным различных способов визуализации, и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м².

1.4.2.2. Патология желудочно-кишечного тракта

Как известно, патология ЖКТ является довольно распространенным осложнением ПГПТ. Наиболее частыми проявлениями нарушения со стороны пищеварительного тракта у пациентов с ПГПТ являются запор, изжога, тошнота и потеря аппетита, которые возникают в 33%, 30%, 24% и 15% случаев, соответственно [53]. Распространенность язвенной болезни желудка и/или ДПК при ПГПТ превышает популяционную и по данным разных авторов составляет 4-18%, чаще у лиц женского пола. Механизмы язвообразования при гиперпаратиреозе до конца не изучены, однако имеются отдельные исследования, подтверждающие, что определенную роль играет наличие гиперкальциемии. Гиперкальциемия способствует увеличению продукции соляной кислоты и пепсина, а также повышению моторной функции желудка, и эти условия предрасполагают к развитию язвенной болезни. Язвы при ПГПТ чаще возникают на слизистой оболочке ДПК, а в желудке для них более характерна локализация в антральном отделе. Течение язвенной болезни на фоне ПГПТ характеризуется как более тяжелое, с выраженным болевым синдромом, имеет частые обострения, а также осложнения в виде кровотечений, неукротимой рвоты, и в целом плохо поддается терапии, в сравнении с течением язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами. ПТЭ приводит к стойкому рубцеванию язв и купированию симптомов у большей части пациентов.

Острый панкреатит на фоне ПГПТ был впервые описан Соре О. и соавторами в 1957 году [125], частота этого осложнения варьирует от 1% до 12% по данным ретроспективных исследований [124]. J.J. Jacob и соавт. установили, что у пациентов с ПГПТ имеется 28-кратное повышение риска развития панкреатита по сравнению с общей популяцией [67]. Патологический механизм, который приводит к развитию панкреатита,

более вероятно связан с гиперкальциемией, чем с наличием ПГПТ, так как ранее было отмечено, что гиперкальциемия любой этиологии может приводить к панкреатиту, поскольку ионы Са способствуют образованию кальциевых отложений в протоках поджелудочной железы с последующим возникновением обструкции и воспаления [25,91]. Кроме вышеописанных факторов повышение уровня Са способствует также превращению трипсиногена в трипсин, а в результате этого инициируется аутолиз клеток поджелудочной железы.

1.4.2.3. Патология сердечно-сосудистой системы

Патология сердечно-сосудистой системы при ПГПТ остается одним из наиболее интересных и плохо изученных аспектов. Исследования подтверждают, что пациенты с манифестной формой ПГПТ имеют повышенный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [29]. Известно, что ПГПТ ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, аритмиями, а также структурными и функциональными изменениями в сосудистой стенке [29]. Однако, остается неясным вопрос о влиянии мягких и асимптомных форм ПГПТ на наличие сердечно-сосудистой патологии.

В последнее время было выявлено, что органами-мишенями ПТГ являются не только костная система и почки, но и клетки мозга, надпочечников, печени, легких, а также эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и клетки скелетной мышечной ткани [75]. Установлено, что ПТГ в немалой степени является гормоном, обладающим влиянием на сердечно-сосудистую систему и, возможно, паракринным воздействием на сердце. ПТГ оказывает прямое действие на сердечные миоциты при связывании с ПТГ/ПТГп рецепторами и активации протеинкиназы С, способствующей гипертрофическому росту миоцитов и

последующему развитию ГЛЖ [44]. Также данные исследований показали, что ПТГ оказывает вазодилатирующий эффект на сосудистые гладкомышечные клетки, вызванный ингибированием кальциевых каналов L-типа, в то время как Са необходим для сокращения мышечной ткани [164]. Кроме того, Са и ПТГ также оказывают действие на эндотелиальные клетки. ПТГ участвует в экспрессии эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных факторов, таких как рецептор конечного гликирования белков (Rage) и интерлейкин 6 [126]. Выявлено, что ПТГ стимулирует экспрессию мРНК фактора роста эндотелия сосудов (VEGF 165), который участвует в сосудистом росте и способствует ускорению образования и прогрессирования атеросклероза и ремоделирования сосудов [127]. В результате исследований на животных удалось подтвердить положительный хронотропный эффект ПТГ, который реализуется путем воздействия на ПТГ/ПТГп рецепторы пейсмекерных клеток синусового узла [45].

Более ранние исследования в прошлом веке показали, что на фоне ПГПТ имеется повышенный риск смерти, а основной причиной являлись ССЗ [112,155]. В связи с изменением клинической картины заболевания в сторону преобладания мягких форм, целью дальнейших исследований было изучение смертности у пациентов с малосимптомными и асимптомными формами и наличие улучшения после ПТЭ. Hedbach G. и соавторы (1998) выявили, что пациенты, оперированные по поводу ПГПТ, имели более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией ($p < 0,01$), при этом основной причиной смерти являлась сердечно-сосудистая патология с относительным риском смерти 1,71 у мужчин и 1,85 у женщин [83]. Более позднее исследование P.V. Clifton-Bligh и соавт. показало, что риск смертности был повышен как у пациентов, получавших хирургическое лечение, так и у пациентов при консервативном ведении, независимо от уровня сывороточного Са. Авторы подчеркнули, что значительное влияние на смертность оказали такие факторы, как наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца и АГ [113]. В ретроспективном популяционном

обсервационном исследовании PEARS с участием 1683 пациентов с мягкой формой ПГПТ между 1997 и 2006 годами, риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности был повышен, что было сравнимо с данными, полученными на группах пациентов с манифестной формой ПГПТ.

ПГПТ ассоциируется с повышенным риском развития АГ, распространенность которой может составлять от 40% до 65% [46,128,158], что выше общепопуляционных данных в соответствии с возрастом. Патологические аспекты механизма, лежащего в основе возможной связи между ПГПТ и гипертензией, не совсем ясны. Предполагаемые факторы включают патологию симпатической нервной системы и/или нарушение оси ренин-ангиотензин-альдостерон, дисфункцию или структурные изменения в сосудистом сопротивлении, подтвержденные изменением вазодилатационной реакции и /или повышенной констрикцией сосудов в ответ на прессорные гормоны [158]. Обнаружена корреляция между ПГПТ и средним суточным систолическим артериальным давлением (АД) [32], однако это не было подтверждено в других исследованиях [31,150]. Снижение АД после проведения оперативного лечения ПГПТ было отмечено некоторыми авторами [69,176], в то время как другие авторы не сообщили о значительном снижении АД после операции [92]. В связи с различиями в опубликованных данных, которые, возможно, связаны с различными критериями, используемыми при отборе пациентов, наличие АГ в настоящее время не рассматривается как показание для оперативного вмешательства.

Связь ПГПТ и ГЛЖ, одного из главных предикторов смертности от ССЗ, была выявлена во многих [40,41,95,97], но не во всех [42,89] исследованиях с широким диапазоном уровней Са общего у пациентов (2,63 – 3 ммоль/л). Наличие сопутствующей АГ у многих пациентов с ПГПТ повышает вероятность того, что выявляемая у них ГЛЖ может быть связана с повышением АД. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что ГЛЖ при ПГПТ не имеет зависимости от АГ, а выявляется связь ГЛЖ с

уровнем ПТГ [40,41,97] и Са [99]. Более высокая частота ГЛЖ при ПГПТ может быть связана с повышенной жесткостью сосудистой стенки или прямым эффектом ПТГ.

Хорошо известно, что гиперкальциемия может вызывать электрокардиографические отклонения, такие как укорочение интервала QT, которое может сопровождаться удлинением интервала PQ и продолжительности QRS. Укорочение интервала QT связано с повышенным риском аритмий и внезапной сердечной смерти [167]. В исследовании Nilsson I.L. и соавт. была обнаружена повышенная частота желудочковой экстрасистолии при проведении теста с физической нагрузкой по сравнению с группой контроля, однако проведенная ПТЭ не показала значительных улучшений [102]. По результатам исследования, проведенного Мокрышевой Н.Г. (2011), нарушения проводимости у пациентов с ПГПТ выявлялись чаще, особенно на фоне манифестной формы, по сравнению с группой контроля. Так, частота АВ-блокады I степени на фоне манифестной формы ПГПТ составила 47%, что было в три раза выше, чем при мягкой форме (18%) [7]. Частота эпизодов ускоренного суправентрикулярного ритма и суправентрикулярной тахикардии также преобладала у пациентов манифестной формы (30% vs 7,5%).

Таким образом, проведен достаточно большой объем исследований, посвященных различным аспектам нарушений сердечно-сосудистой системы при ПГПТ, механизмы которых различны. Исследования последних лет показали, что повышенные уровни Са и паратгормона при ПГПТ нарушают работу сердечно-сосудистой системы, что сопряжено с увеличением риска смерти от ССЗ в этой когорте пациентов. Причины вариабельности в распространенности ССЗ у пациентов с ПГПТ до конца не понятны, возможно, они связаны с различиями в методах, применяемых для исключения влияния сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, а также с различиями по уровню гиперкальциемии у пациентов. Поэтому необходимо внедрение обследования на наличие патологии сердечно-

сосудистой системы в качестве стандартной оценки у пациентов с ПГПТ, что поможет более подробно изучить этот вид осложнений и определить тактику ведения и лечения пациентов.

1.5. Метаболические нарушения при ПГПТ

Данные различных авторов, изучающих проблему ПГПТ, говорят о широком спектре «неклассических» проявлений заболевания, которые могут играть роль в увеличении смертности при этой патологии [57]. Была отмечена высокая распространенность избыточной массы тела или ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, а также гиперурикемии на фоне ПГПТ [34,60,76,80,156,179,180].

Связь между ПГПТ и метаболизмом глюкозы обусловлена тем, что более высокие уровни кальция в сыворотке при манифестной форме ПГПТ могут стимулировать повышение уровня инсулина путем регулирования внутриклеточной концентрации свободного кальция [48]. Однако, существуют ли нарушения метаболизма глюкозы также в случае бессимптомных форм ПГПТ, до сих пор неясно. Имеются противоречивые данные относительно частоты инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе и диабета при ПГПТ [48]. В единственном рандомизированном контролируемом исследовании когорты из 116 пациентов с мягкой формой ПГПТ (сывороточный Ca $10,7 \pm 0,4$ мг/дл) была рандомизирована на две группы – группа пациентов с оперативным лечением и группа наблюдения. Было обнаружено, что ИМТ, уровень глюкозы и инсулина не изменились за 2 года наблюдения в обеих группах [70]. По результатам исследования Taylor WH. и соавторов, частота выявления сахарного диабета у пациентов с ПГПТ была статистически значимо выше, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту, полу и ИМТ (7,8% vs 3 %; $p < 0,05$). Не существует точного ответа, улучшает ли ПТЭ показатели углеводного обмена при ПГПТ; исследования сообщают об как об

ухудшении, так и об улучшении изменений или отсутствии динамики [63,73,90] в состоянии толерантности к глюкозе после оперативного лечения.

Метаанализ M.J. Bolland и соавторов выявил, что ПГПТ является фактором риска повышения ИМТ [76]. Среди 17 проанализированных исследований, включающих 617 пациентов с ПГПТ и 1248 пациентов группы контроля, было показано, что пациенты с ПГПТ имеют значительно более высокую массу тела или индекс массы тела по сравнению с контролем. Эти результаты наблюдались практически во всех исследованиях за немногими исключениями в нескольких из них, включавших пациентов с низкой массой тела на фоне манифестного ПГПТ, что, вероятно, было связано с анорексическим эффектом при тяжелой гиперкальциемии. Связь между ожирением и ПТГ изучена только частично. Было высказано предположение, что избыток ПТГ может способствовать увеличению веса за счет увеличения притока кальция в адипоциты и снижения липолитической реакции на катехоламины.

У пациентов с ПГПТ обнаружено проатерогенное изменение фракций липопротеидов, что может повышать риск внезапной смерти на фоне ПГПТ. В нескольких исследованиях сообщалось о снижении уровня липопротеидов высокой плотности, повышении уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и холестерина при этой патологии [57]. Кроме того, повышенный уровень проатерогенных липидов также был отмечен у пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ. Данные об обратимости или улучшении этих неблагоприятных биохимических изменений после ПТЭ являются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

1.6. Особенности диагностики ПГПТ

Диагноз ПГПТ устанавливается по данным лабораторного обследования, которое включает определение гиперкальциемии (ГК) более чем в одном измерении в сочетании с повышенным уровнем ПТГ (при исключении третичного гиперпаратиреоза). Повышение уровня Са крови

может наблюдаться при гемоконцентрации (гиперальбуминемии), злокачественных новообразованиях, гипервитаминозе D, хронической и острой надпочечниковой недостаточности, острой почечной недостаточности. Очень редкими причинами ГК являются саркоидоз, молочно-щелочной синдром, лечение препаратами лития, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, метафизарная хондродисплазия, врожденный дефицит лактазы. Для исключения ложноположительных или ложноотрицательных ответов при измерении уровня Са крови необходима его корректировка на уровень альбумина по формуле:

- общий кальций плазмы (с поправкой на альбумин) (ммоль/л) = уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 – уровень альбумина плазмы, г/л) [12].

Также для определения истинной гиперкальциемии целесообразно исследование Са⁺⁺ крови, который является менее вариабельным. Однако, точность его определения зависит от технического оборудования и уровня рН крови образца. При определении Са⁺⁺ образцы рекомендуется собирать в анаэробных условиях, сохраняя первоначальный рН, поскольку ацидоз может быть связан с увеличением показателя Са⁺⁺. Образец следует хранить или центрифугировать при 4°С в течение 2 часов, более длительное хранение может привести к изменениям концентрации Са⁺⁺ [145].

При проведении диагностики ПГПТ необходимо учитывать, что некоторые состояния могут имитировать ПГПТ. Так, применение препаратов гидрохлортиазида и лития может приводить к повышению уровня Са и ПТГ в сыворотке крови. Гидрохлортиазид увеличивает почечную реабсорбцию Са, поэтому при диагностике ПГПТ рекомендуется прекратить прием препарата и повторить лабораторные анализы через 3 месяца [197]. Одним из механизмов, объясняющих гиперкальциемию при применении препаратов лития, является антагонизм с СаSR, что приводит к повышению порогового Са, необходимого для подавления выработки ПТГ околотитовидными железами [107].

Одной из актуальных клинических проблем в настоящий момент является наличие повышенного уровня ПТГ при нормальном уровне сывороточного Са и отсутствии визуализации ПЩЖ. Это состояние требует проведения дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), возникшим на фоне недостаточности витамина D. По данным российских рекомендации по ведению пациентов с ПГПТ [12] в данном случае необходимо проведение функциональных проб. Так, назначение витамина D или гипотиазида у пациентов с ПГПТ приводит к появлению гиперкальциемии на фоне сохраненного повышенного уровня ПТГ, а у пациентов с ВГПТ – к снижению или нормализации уровня ПТГ при нормальном уровне Са в крови.

Исследование Са в суточной моче в настоящее время является частью диагностики при ПГПТ по данным консенсуса от 2014 года [64]. Повышение суточной экскреции Са с мочой до более 10 ммоль/сут отнесено к показаниям для оперативного лечения при ПГПТ, так как это состояние связано с большим риском развития осложнений [12]. Более того, измерение этого показателя позволяет выявлять семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (СГГ), которая также может имитировать ПГПТ. Это аутосомно-доминантное состояние, вызванное инактивирующей мутацией гена CASR [197]. СГГ необходимо исключать до подтверждения диагноза ПГПТ, так как оперативное лечение у таких пациентов не приносит пользы, и гиперкальциемия будет сохраняться даже после проведения ПТЭ. Для дифференциальной диагностики используется определение соотношения Са и креатинина в суточной моче, которое рассчитывается по следующей формуле:

- $(\text{Са мочи (ммоль/сут)} \times \text{креатинин плазм. (ммоль/л)}) / (\text{Са плазм. (ммоль/л)}) \times \text{креатинин мочи (ммоль/сут)}$).

Соотношение ниже 0,01 наблюдается у 80% пациентов с диагнозом СГГ, с другой стороны, а соотношение выше 0,02 выявляется в 80% случаев ПГПТ. Соответственно, промежуточное соотношение между 0,01 и 0,02 и пересечение ПГПТ и СГГ может иметь место у 20% людей. Важно учитывать возможные состояния, которые могут снижать соотношение Са/креатинин в моче, такие как почечная недостаточность или тяжелая недостаточность Са или витамина 25ОНD, а также наличие африканского происхождения.

Гипофосфатемия или низконормальный уровень фосфора может наблюдаться у трети пациентов с ПГПТ в связи с почечными эффектами ПТГ. У пациентов с нормальной функцией почек может выявляться обратная связь между повышением уровня ПТГ и снижением фосфора крови. У пациентов со сниженной почечной функцией уровень фосфора находится в пределах нормы или повышен [12].

Исследование уровней общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и маркеров костного метаболизма — маркеров костной резорбции (деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β -crossLaps (C-концевой телопептид) в крови) и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ [12].

Инструментальная диагностика. Визуализация околощитовидных желез является на настоящий момент стандартной предоперационной процедурой для обнаружения аномальной ткани ПЩЖ [123]. Выявление патологии ПЩЖ с помощью визуализирующих методов не является диагностической процедурой и не рекомендуется, если хирургическое вмешательство у данного пациента не планируется. Определить наличие аденомы ПЩЖ или гиперпластически измененной ПЩЖ не всегда представляется возможным. Отсутствие положительной визуализации не должно являться противопоказанием к оперативному лечению у пациентов с ПГПТ, поскольку опытный хирург при операции способен выявить патологически измененную ПЩЖ без проведения визуализации. Ценность

визуализации состоит в точности идентификации аномальной ткани ПЩЖ, что помогает в планировании соответствующей операции. Предоперационные исследования по визуализации ПЩЖ необходимы при повторных операциях в области шеи, когда рубцовая ткань и искаженные анатомические ориентиры от предыдущих операций могут затруднить последующие операции [54]. Наиболее часто используемыми методами визуализации являются сцинтиграфия с технецием пертехнатом ^{99m}Tc , ультразвуковое исследование и КТ [54]. При совпадении результатов сцинтиграфии и ультразвукового исследования, вероятность точного выявления стороны локализации аденомы щитовидной железы может достигать 97% [54].

Сцинтиграфия с технецием пертехнатом ^{99m}Tc основана на преимущественном поглощении препарата клетками аденомы щитовидной железы, богатыми митохондриями. Физиологическое поглощение также наблюдается в щитовидной железе, слюнных железах, тимусе (у молодых людей), печени, молочных железах (во время лактации), костном мозге и бурой жировой ткани. Сцинтиграфия с технецием пертехнатом ^{99m}Tc является очень чувствительным (90%) и точным (97,2%) методом визуализации ПЩЖ при ПГПТ [54]. При большем размере аденомы ПЩЖ (> 1,8 см) с наличием более высоких уровней Ca^{++} (>1,49 ммоль/л) идентификация более надежна. Эффективность применения низких доз технеция пертехната так же эффективны, как и протоколы с высокими дозами, но без недостатков более высоких доз [173].

При проведении ультразвукового исследования аденома ПЩЖ обычно визуализируется как округлая, овально-ориентированная, гипоэхогенная структура, очерченная эхогенной линией и контрастирующая с вышележащей гиперэхогенной тканью щитовидной железы. Кальцификация и кисты могут обнаруживаться при более крупных аденомах ПЩЖ. Нормальные ПЩЖ обычно составляют примерно 4 мм и не определяются с помощью УЗИ. Выполнение УЗИ ПЩЖ наиболее полезно при выявлении

аденомы околощитовидной железы вблизи щитовидной железы или верхней части тимуса. Это исследование менее информативно при выявлении аденом ПЩЖ, расположенных позади трахеи, пищевода или эктопических желез в средостении. Это исследование может быть использовано в качестве дополнительного для подтверждения локализации аденомы ПЩЖ, выявленной с помощью сцинтиграфии. Чувствительность УЗИ составляет 76–87% с положительным прогностическим значением 93–97% и диагностической точностью 88% [20]. Кроме того, УЗИ может выявить сопутствующие узлы щитовидной железы, которые могут потребовать биопсии до проведения ПТЭ.

1.7. Оперативная и консервативная тактика ведения при ПГПТ

Единственным этиологическим лечением ПГПТ является хирургическое удаление гиперфункционирующей ткани ПЩЖ [145]. Выполнение ПТЭ должно быть рекомендовано пациентам с манифестной формой ПГПТ, а также пациентам с бессимптомным течением заболевания при наличии любого из критериев для оперативного лечения по данным консенсуса 2014 года [64], а также при отсутствии противопоказаний или значимых коморбидных состояний. Частота излечения после ПТЭ при выполнении опытным хирургом превышает 95% с очень низкой частотой осложнений (<1–3%) [183]. У пациентов с наличием одиночной аденомы ПЩЖ, которая наблюдается в 85% случаев, операция приводит к выздоровлению, однако у 15% пациентов с гиперплазией ПЩЖ имеется повышенный риск рецидива, и может потребоваться субтотальная ПТЭ.

Существует несколько способов хирургического лечения при ПГПТ. Двусторонняя ревизия шеи с общей эндотрахеальной анестезией является традиционным хирургическим подходом с эффективностью лечения более 95% и низким риском осложнений [145]. Улучшение способов визуализации ПЩЖ и увеличение доступности интраоперационного мониторинга ПТГ способствовали более частому выполнению минимально инвазивной ПТЭ

(МИП) во многих медицинских центрах, что уменьшает объем операции, длину разреза, дискомфорт после операции и время выздоровления [183]. При выполнении МИП наблюдается высокая эффективность лечения (95–98%) и низкий уровень осложнений (1–3%), сходные с «классической» открытой ПТЭ. Проведение открытой ПТЭ рекомендуется в случае отсутствия визуализации аденомы ПЩЖ, при подозрении на гиперплазию или семейную форму заболевания [183]. Двусторонняя ревизия шеи и субтотальная ПТЭ выполняется, как правило, при выявлении наличия МЭН-1 синдрома или литий-индуцированного ГПП.

Было проведено несколько проспективных рандомизированных исследований, оценивших эффект ПТЭ на костные и висцеральные проявления ПГПТ. После выполнения ПТЭ у пациентов отмечалось значительное улучшение МПКТ, в то время как у пациентов, которым не выполнялось оперативное лечение, этот показатель оставался стабильным или уменьшался при длительном наблюдении. По данным нескольких исследователей, МПКТ улучшалась в первые годы после успешной ПТЭ и нормализации уровня ПТГ [19,103,178]. В долгосрочном обсервационном исследовании Rubin MR. и соавт. (2008) послеоперационное увеличение МПКТ наблюдалось в течение 15 лет после успешной ПТЭ как в трабекулярных, так и в корковых участках кости [178]. В области поясничного отдела позвоночника улучшение МПКТ составило около 8% в течении 1-го года после ПТЭ, тогда как в области шейки бедренной кости МПКТ постепенно увеличивалась от 5% в 1-й год до 10% в течение 5-го года после операции [178]. В недавнем исследовании с использованием HRpQST у 29 пациентов с мягкой формой ПГПТ через 6 месяцев после ПТЭ было зарегистрировано значительное улучшение общей, кортикальной и трабекулярной объемной МПКТ в области дистальной трети лучевой кости и большеберцовой кости [163]. Koumakis E. и соавт. наблюдали 55 пациентов с ПГПТ в течение 1 года и сообщили об улучшении МПКТ после выполнения

ПТЭ у пациентов как при гиперкальциемии, так и при наличии нормокальциемического ПГПТ [90].

Специфической особенностью скелетного поражения при тяжелом течении ПГПТ является синдром «голодных костей», который наблюдается после проведения ПТЭ. Он характеризуется длительной гипокальциемией (до 50 % случаев) и гипофосфатемией после ПТЭ, вызванной быстрым и массивным осаждением солей Са фосфата в костях из-за дисбаланса между формированием кости и резорбцией, поскольку имеется внезапная отмена хронической стимуляции повышенного ПТГ в остеокластах. Тяжесть гипокальциемии имеет корреляцию со степенью клинических проявлений и длительности течения ПГПТ [12]. Поэтому всем пациентам в послеоперационном периоде показано назначения препаратов Са и активных метаболитов витамина D под контролем биохимического обследования. В редких случаях для восстановления нормального уровня Са в сыворотке требуется длительное введение высоких, часто внутривенных доз Са и витамина D.

Недавние исследования подтвердили, что успешная ПТЭ уменьшает рецидивы образования почечных камней у пациентов с ПГПТ [187]. В исследовании Rowlands С. и соавт. (2013) отмечалось уменьшение частоты рецидивов камней в почках в течение 5 лет после успешной ПТЭ среди 640 пациентов с ПГПТ, при этом среди группы пациентов с ПГПТ и нефролитиазом всего рецидив камнеобразования наблюдался в 1,5% случаев, а среди группы с ПГПТ без нефролитиаза – ни в одном из случаев [149]. Аналогичное снижение рецидивов камнеобразования в почках было зарегистрировано в исследовании с участием 332 пациентов с ПГПТ [62], из которых рецидив камнеобразования наблюдался в 3,5% случаев после успешной ПТЭ в течение 5 лет.

Медикаментозное лечение проводится у пациентов с ПГПТ, которые не соответствуют критериям для оперативного лечения или отказались от операции [82]. Бисфосфонаты и заместительная гормональная терапия

применяются у пациентов с ПГПТ для сохранения костной ткани, в то время как цинакальцет эффективно снижает сывороточный Са. В 2014 году, после четвертого международного консенсуса [107], были опубликованы согласованные рекомендации по медикаментозному лечению мягкой формы ПГПТ. Эксперты подчеркнули, что в этой когорте отсутствуют достаточные данные о влиянии приема препаратов Са или витамина 25ОНD, однако оснований для ограничения потребления Са с пищей не выявлено. Кроме того, было рекомендовано применения дополнительных доз витамина D (600–1000 МЕ/день) ежедневно для нормализации его статуса у пациентов с ПГПТ.

Таким образом, анализ представленных данных отечественных и зарубежных авторов по исследуемой проблематике показывает, что изучение этиологии, патогенеза, клинических форм, диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза является важнейшим научным направлением современной эндокринологии. На сегодняшний день эта проблема не имеет полноценного решения, требует дальнейшего изучения, совершенствования, и оптимизации медицинского обеспечения населения, особенно на Европейском Севере Российской Федерации, где исследования по проблематике ПГПТ проведены не были. Инвалидизация и осложнения у пациентов с ПГПТ остается стабильно высокой, а выявляемость данной патологии на начальных асимптомных этапах остается крайне низкой, что диктует необходимость разработки новых и систематизации уже имеющихся методик оказания медицинской помощи, а также их оптимизации.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленных цели и задач было проведено исследование, состоящее из 2 частей:

- **Ретроспективное исследование** (анализ историй болезни пациентов эндокринологических и хирургических отделений двух крупных многопрофильных больниц г. Архангельска)
- **Одномоментное сравнительное исследование (скрининг)** прикрепленного населения крупной поликлиники и **проспективное исследование.**

2.1. Материалы исследования

1 часть – Ретроспективное исследование:

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с установленным диагнозом ПГПТ за десятилетний период (2005-2015 гг.), проходивших лечение в эндокринологических и хирургических отделениях двух многопрофильных больниц г. Архангельска.

Базами исследования явились единственные две крупные больницы г. Архангельска с наличием эндокринологических стационаров и специалистов хирургического профиля с возможностью выполнения операций на ПЩЖ, куда направлялись все городские и областные пациенты с диагнозом ПГПТ нашего региона для обследования и лечения с 2005 по 2015 гг. – ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич» и ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница».

Ретроспективная группа ПГПТ (группа 1) составила 48 пациентов с диагнозом ПГПТ в возрасте от 22 до 75 лет, медиана и квантили возраста составили 56,5 [53; 61] лет.

Критерии включения в исследование:

1. Пол мужской и женский;
2. Возраст – 18 лет и старше;
3. Пациент с заключительным диагнозом ПГПТ, получавший стационарное лечение по поводу этого заболевания в период с 2005 по 2015 годы.

За исследуемый период (2005-2015 гг.) рассчитывалась первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ по количеству госпитализаций по поводу впервые установленного ПГПТ в исследуемый год (табл.1).

Первичная госпитальная заболеваемость оценивалась по формуле:

$$\frac{\text{число случаев первичных госпитализаций по поводу ПГПТ в год}}{\text{средняя численность взрослого населения АО}^1 \text{ в год}^2} * 1\,000\,000$$

¹- Архангельская область без НАО

²- средняя численность взрослого населения (>18 лет) в исследуемый год по данным Госкомстата (Федеральная служба государственной статистики www.gks.ru)

Таблица 1

Заболеваемость ПГПТ с 2005 по 2015 гг. в Архангельской области

Годы	Случаи	Средняя численность населения*, чел	Заболеваемость на 1 млн.нас.
2005	2	1077651	1,8
2006	3	1070178	2,8
2007	3	1061712	2,8
2008	2	1054264	1,9
2009	2	1043870	1,9
2010	0	1033105	0
2011	3	1019848	2,9
2012	11	1006387	10,9
2013	10	959430	10,4
2014	7	946051	7,3
2015	5	935117	5,3

Число первичных госпитализаций составило 48 случаев, всего госпитализаций по поводу ПГПТ – 54 случая, нерадикальные операции

выполнены в 4 случаях: у двух пациентов – по 2 госпитализации, у двух пациентов – по 3 госпитализации.

Производилась выкопировка данных из историй болезни по 60 параметрам, включая анамнез заболевания, жалобы при поступлении, клиническую картину, результаты физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследования, консервативного и оперативного лечения по поводу случая ПГПТ в течение всего периода госпитализации в эндокринологическом отделении и периода госпитализации в хирургическом отделении с включением раннего послеоперационного периода в стационаре для внесения в электронную таблицу данных. Объем проведенного исследования описан в табл.2.

Таблица 2

Общий объем исследований

	Ретроспект. группа	Скрининг. группа	Контрольная группа
n	48	21	31
Жалобы	48	21	31
Физикальный осмотр, антропометрия	48	21	31
Измерение АД, ЧСС	48	21	31
Лабораторное обследование:			
Са общий и Са ++, ммоль/л	48	21	31
ПТГ, пг/мл	48	21	31
25ОНD, нг/мл	13	21	31
Креатинин, мкмоль/л; подсчет СКФ	48	21	31
Фосфор крови, ммоль/л	48	21	31
ЩФ, Ед/л	24	21	31
Липидный профиль	33	21	31
Глюкоза, ммоль/л	48	21	31
Са сут. мочи, ммоль/сут	19	21	31
Креатинин сут.мочи, ммоль/сут	0	21	31
Инструментальные обследования:			
УЗИ щитовидной железы и ПЩЖ	48	21	31
Сцинтиграфия с технетрилом ПЩЖ	13	17	0
УЗИ или КТ почек	21	21	31
Рентгенография скелета	18	2	1
Остеоденситометрия (DEXA)	16	21	16
ЭКГ	48	21	31
ЭхоКГ	15	19	17
Холтер-мониторирование ЭКГ	8	21	16
ФГДС	21	21	15

2 часть – Одновременное сравнительное исследование и проспективное исследование:

I. На *первом этапе* было выполнено одновременное сравнительное исследование – скрининг уровня Са крови у 1100 пациентов крупной поликлиники г.Архангельска – НУЗ «Отделенческая больница станции Исакогорка ОАО РЖД» г. Архангельск, с 9,5 тыс. прикрепленного городского и областного населения города и Архангельской области.

Включались пациенты в возрасте от 18 до 90 лет (46 [35; 58] лет) без ранее установленного диагноза ПГПТ, которые с 1 по 31 марта 2015 года были амбулаторно направлены на биохимическое обследование для планового диспансерного осмотра или диагностики по поводу других заболеваний врачами различных специальностей поликлиники. Дополнительно к стандартному плану биохимического обследования им проводилось определение Са общего и Са⁺⁺.

Критерии включения:

1. Пол мужской и женский;
2. Возраст – 18 лет и старше;
3. Отсутствие ранее установленного диагноза ПГПТ;
4. Направление на биохимическое исследование крови.

Поскольку гиперкальциемия наиболее часто является первым симптомом ПГПТ, среди выборки 1100 пациентов без ранее установленного диагноза было решено выделить группы риска наличия ПГПТ – пациентов с гиперкальциемией и пациентов с уровнем Са на верхней границе нормы, а также выделить группу контроля. Пациенты включались в группы **при двукратном измерении** уровня Са общего и Са⁺⁺.

При 1-м измерении уровня Са общего и Са⁺⁺ 1100 пациентов поликлиники было выявлено:

– 52 человека (4,7%) с гиперкальциемией (Са общий $\geq 2,57$ ммоль/л и/или Са⁺⁺ $\geq 1,3$ ммоль/л);

– 942 человека (86%) с нормокальциемией (Са общий = 2,15 – 2,56 ммоль/л и Са ++ = 1,15 – 1,3 ммоль/л);

– 106 человек (9,6%) с гипокальциемией (Са общий < 2,15 ммоль/л и/или Са ++ < 1,15 ммоль/л) – исключены из дальнейшего исследования.

Среди пациентов с нормокальциемией (942 человека) были выделены:

– 19 пациентов с показателями Са общего и Са ++ на верхней границе нормальных значений – на уровне с 95 по 100 перцентили (Са общий 2,49 – 2,56 ммоль/л, Са ++ 1,22 – 1,29 ммоль/л);

– 546 пациентов с показателями Са общего и Са ++ на уровне от 25 по 75 перцентили (Са общий 2,24 – 2,41 ммоль/л, Са ++ 1,15 – 1,2 ммоль/л), из которых было отобрано 50 человек в соответствии по полу и возрасту к группе гиперкальциемии для включения в группу контроля. Остальные 496 пациентов не были включены в исследование.

– 377 пациентов с нормокальциемией на уровне ниже 25 перцентилей или с 75 по 95 перцентили, которые не были включены в исследование.

Для 2-го измерения уровня Са общего и Са ++ были приглашены:

– 52 пациента с гиперкальциемией;

– 19 пациентов с уровнем Са общего и Са ++ на верхней границе нормы в диапазоне с 95 по 100 перцентили;

– 50 пациентов с нормальным уровнем Са общего и Са ++ в диапазоне с 25 по 75 перцентили.

Среди 52 пациентов с однократно выявленной гиперкальциемией при скрининге повторный анализ показателей Са был выполнен у 45 пациентов, 7 пациентов отказались от дальнейшего обследования. В результате по данным двух измерений гиперкальциемия была подтверждена у 36 пациентов (3,3%), которые были включены в группу гиперкальциемии (см.рис.1). У 9 из 45 обследованных повторно пациентов показатели Са при втором измерении были нормальными, они были исключены из дальнейшего наблюдения.

Среди 19 пациентов с уровнем кальциемии на верхней границе нормы при повторном исследовании через два месяца у 3 пациентов была выявлена гипокальциемия, они не вошли в дальнейшее исследование. У 16-ти пациентов Са общий и Са⁺⁺ остался в заданном диапазоне (с 95 по 100 перцентили), они составили группу пациентов с уровнем Са крови на верхней границе нормы (см.рис.1).

Среди 50 пациентов с нормальным уровнем кальциемии крови в диапазоне с 25 по 75 перцентили повторное обследование через 2 месяца после скрининга прошли 42 человека, 8 человек отказалось от участия. У 38 из 42 обследованных пациентов при повторном измерении уровни Са общего и Са⁺⁺ попали в заданный диапазон (с 25 по 75 перцентили), они составили группу с нормальным кальцием крови (см.рис.1). У 4 пациентов выявлена гипокальциемия, они были исключены из последующих наблюдений.

II. Таким образом, *на втором этапе* для проведения диагностики пациентов с ПТГ, а также создания контрольной группы были выделены 3 группы пациентов:

- пациенты с гиперкальциемией (n=36): Са общий $\geq 2,57$ ммоль/л и/или Са⁺⁺ $\geq 1,3$ ммоль/л.
- пациенты с уровнем Са крови на верхней границе нормы (n=16): Са общий 2,49 – 2,56 ммоль/л; Са⁺⁺ 1,22 – 1,29 ммоль/л.
- пациенты с нормокальциемией (n=38): Са общий 2,24 – 2,41 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,15–1,20 ммоль/л (рис.1).

В 3х группах проводился сбор анамнеза, анкетирование, опрос приема лекарственной терапии, физикальный осмотр. Последующее биохимическое обследование включало определение Са общего и Са⁺⁺ крови, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины, фосфора крови, Са и креатинина в суточной моче, ПТГ и витамина 25ОНД. Пациенты с нормальным или сниженным уровнем ПТГ исключались из дальнейшего обследования (см.рис.1).

Диагноз ПГПТ устанавливали при наличии двукратно зарегистрированной гиперкальциемии и стойкого повышения уровня ПТГ. Критериями исключения являлись вторичный гиперпаратиреоз (n=9) и семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (n=1). **Диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ** устанавливался на основе наличия стойкой нормокальциемии по данным нескольких измерений и повышенного ПТГ по данным 2-х измерений, выполненных с шестимесячным интервалом, при исключении вторичных факторов, таких как недостаточность 25ОНД, хроническая болезнь почек, мальабсорбция, прием тиазидных диуретиков, бисфосфонатов, деносумаба, препаратов лития на основе рекомендаций 4 консенсуса по ведению пациентов с ПГПТ (2014) [64].

Среди пациентов с гиперкальциемией (n=36) нормальный уровень ПТГ наблюдался у 18 человек, выявленные у них причины гиперкальциемии описаны в разделе 3.2. Эти пациенты были направлены к другим специалистам для дальнейшего наблюдения и выбыли из исследования. Среди 18 пациентов с повышенным уровнем ПТГ в 1 случае при незначительном повышении уровня Са общего, Са⁺⁺ и уровня ПТГ был выявлен низкий показатель соотношения Са и креатинина суточной мочи и семейный анамнез гиперкальциемии. Нами был установлен вероятный диагноз семейной гипокальциурической гиперкальциемии, и рекомендовано генетическое обследование. Данный пациент также был исключен из дальнейшего обследования. Соответственно, предположительный диагноз ПГПТ имели 17 пациентов из группы гиперкальциемии. Среди них у 47% пациентов (8/17) выявлены недостаточность/дефицит витамина 25ОНД, этим пациентам в соответствии с международными рекомендациями [Marcocci С., 2014] назначалась терапия колекальциферолом в дозе 1000 МЕ (2 капли препарата Вигантол) в день в течение 6 месяцев, после которой у всех пациентов наблюдалась стойкая гиперкальциемия и стойкий повышенный уровень ПТГ при многократных измерениях (см. главу 3.3.4). Таким образом,

на основе лабораторного обследования диагноз ПГПТ был подтвержден у 17 пациентов из группы гиперкальциемии.

В группе пациентов с уровнем Са крови на верхней границе нормы (n=16) повышенный уровень ПТГ наблюдался у 6 пациентов, случаи с нормальным уровнем ПТГ (n=10) не вошли в дальнейшее исследование. У всех 6 пациентов с повышенным ПТГ была установлена недостаточность или дефицит витамина 25ОНD. Этим пациентам назначалась терапия холекальциферолом в дозе 7000 МЕ (14 капель препарата Вигантол) в день в течение 4 недель (при недостаточности) и в течение 8 недель (при дефиците) в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по лечению дефицита витамина D (2015). Поддерживающая доза составила 1000-2000 МЕ (2-4 капли Вигантола) ежедневно или 6000-14000 МЕ (15-30 капель Вигантола) однократно в неделю в течение 6-12 месяцев. После проведения заместительной терапии в течение 6 месяцев у одного пациента произошла нормализация ПТГ, установлен диагноз ВГПТ. У 2 пациентов через 12 месяцев также был установлен ВГПТ. Эти 3 пациента выбыли из дальнейшего наблюдения. Другие 3 пациента имели преходящие гиперкальциемические значения и уровень ПТГ оставался стойко повышенным, вследствие чего был установлен диагноз ПГПТ.

Среди нормокальциемической группы пациентов (n=38) повышенный ПТГ был выявлен у 7 пациентов, а 31 пациент с нормальным ПТГ вошел в группу контроля. Все 7 пациентов с повышенным ПТГ и нормальным кальцием крови также имели недостаточность или дефицит витамина 25ОНD, им назначалась терапия колекальциферолом в дозе 7000 МЕ (14 капель препарата Вигантол) в день в течение 4 недель (при недостаточности 25ОНD) и в течение 8 недель (при дефиците 25ОНD), как и в группе пациентов с верхней границей уровня Са крови. Поддерживающая доза составила 1000-2000 МЕ (2-4 капли Вигантола) ежедневно или 6000-14000 МЕ (15-30 капель Вигантола) однократно в неделю в течение 12 месяцев. ВГПТ был диагностирован у 6 пациентов, которые исключены из

дальнейшего исследования, а у 1-й пациентки был установлен диагноз нПГПТ на основе стойкой нормокальциемии и повышенного уровня ПТГ в нескольких измерениях после проведения заместительной терапии витамином D в течение 12 месяцев и исключения других причин ВГПТ.

Таким образом, из **трех групп обследованных пациентов** по результатам лабораторных данных был обнаружен **21 пациент с ПГПТ**: 17 пациентов из группы с гиперкальциемией, 3 пациента из группы с уровнем Са на верхней границе и 1 пациент из нормокальциемической группы (рис.1). Эти пациенты сформировали **скрининговую группу пациентов с ПГПТ (группа 2)**, медиана и квартили возраста составили 61 [51; 72] лет (min 25, max 78 лет). Среди пациентов данной группы было продолжено обследование, включавшее визуализирующие исследования ПЩЖ и инструментальные исследования для поиска наличия осложнений ПГПТ: УЗИ и сцинтиграфия ПЩЖ с технетрилом, ДEXA, рентгенография скелета (при наличии показаний), УЗИ почек и гепатобилиарной системы, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ЭКГ, эхокардиография сердца (ЭхоКГ), холтер-мониторирование ЭКГ.

III. На *третьем этапе* проводилось **проспективное исследование** – наблюдение пациентов скрининговой группы ПГПТ с наличием дефицита/недостаточности витамина 25ОНD (n=12) на фоне терапии холекальциферолом в дозе 1000 МЕ (2 капли препарата Вигантол) в день в течение 12 месяцев: 1 точка – март 2015 года (0 месяц), 2 точка – осень 2015 года (6 месяцев), 3 точка – весна 2016 года (12 месяцев). Проводилось исследование Са общего и Са⁺⁺, ПТГ, витамина 25ОНD, кальциурии на фоне терапии до проведения оперативного лечения.

При наличии показаний к оперативному лечению пациенты с выявленным ПГПТ из скрининговой группы исследования были направлены на ПТЭ (n=10). Пациентам, которые имели противопоказания к операции или отказались от оперативного лечения, назначалась консервативная терапия (n=5).

В группу контроля (группа 3) был включен 31 пациент из нормокальциемической группы (n=38) с нормальными показателями Са крови и выявленным нормальным уровнем ПТГ. У пациентов группы контроля уточнялись прием препаратов Са, 25ОНD, отсутствие повышения Са и ПТГ в анамнезе, потребление Са с пищей, прием других препаратов (тиазидные диуретики, бисфосфонаты и др.).

2.2. Методы исследования

Биохимические и гормональные исследования проводились на базе лаборатории НУЗ «Отделенческая больница станции Исакогорка ОАО «РЖД» г. Архангельск и ЦНИЛ ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ. УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез проводилось на аппарате Nemio XG SSA 580A (Япония) на базе Архангельского городского эндокринологического центра. УЗИ почек, гепатобилиарной системы, ЭхоКГ, ФГДС, ЭКГ, холтер-мониторирование ЭКГ выполнялись на базе НУЗ «Отделенческая больница станции Исакогорка ОАО «РЖД» г. Архангельск. Сцинтиграфия паращитовидных желез выполнялась с использованием препарата «Технетрил» на комбинированной системе ОФЭКТ/КТ (Infinia Hawkeye 4 GE Medical Systems) на базе ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко» ФМБА России. Количественная оценка костной ткани проводилась методом DEXA в трех отделах скелета: поясничный отдел позвоночника, бедренная кость, дистальный отдел лучевой кости на аппарате «Hologic» (США) на базе ГБУ АО «АКОД».

Уровень общего кальция измеряли на биохимическом анализаторе «Mindray BS-200» (Китай) с референсным диапазоном: 2,15 – 2,56 ммоль/л. Ионизированный кальций исследовали на анализаторе электролитов «Roche 9180» (Швейцария), референсный диапазон 1,15 – 1,29 ммоль/л. Уровень фосфата крови, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины крови измеряли на биохимическом анализаторе «BTS-350» (Biosystems S.A., Испания). Уровень паратормона (16-46 пг/мл) и витамина 25ОНD определяли на анализаторе «Anthos Reader Zenyth - 2020», Biochrom,

Великобритания) в ЦНИЛ ФГБОУ ВО «СГМУ» МЗ РФ. Уровень кальция и креатинина мочи измеряли на аппарате: «ILab Taurus» (Instrumentation Laboratory S.P.A, Италия).

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «SPSS 22» (IBM SPSS Statistics, 2013). Распределение было принято как отличное от нормального. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни (U-test), при сравнении нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение исследуемых параметров зависимых выборок осуществлялось при помощи критерия Фридмана (ANOVA) и критерия Вилкоксона (W-test). При анализе частот значений признаков в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. Корреляционный анализ выполнен с помощью расчета ранговой корреляции Спирмена (Spearman test). Данные представлены в виде медианы (Me) и значений 1-го и 3-го квартиля [Q1; Q3] или в долях указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ:) относительных частот, рассчитанного по методу Уилсона с поправкой на непрерывность в онлайн-калькуляторе <http://www.vassarstats.net/prop1.html>. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 с поправкой на множественные сравнения (поправка Бонферрони).

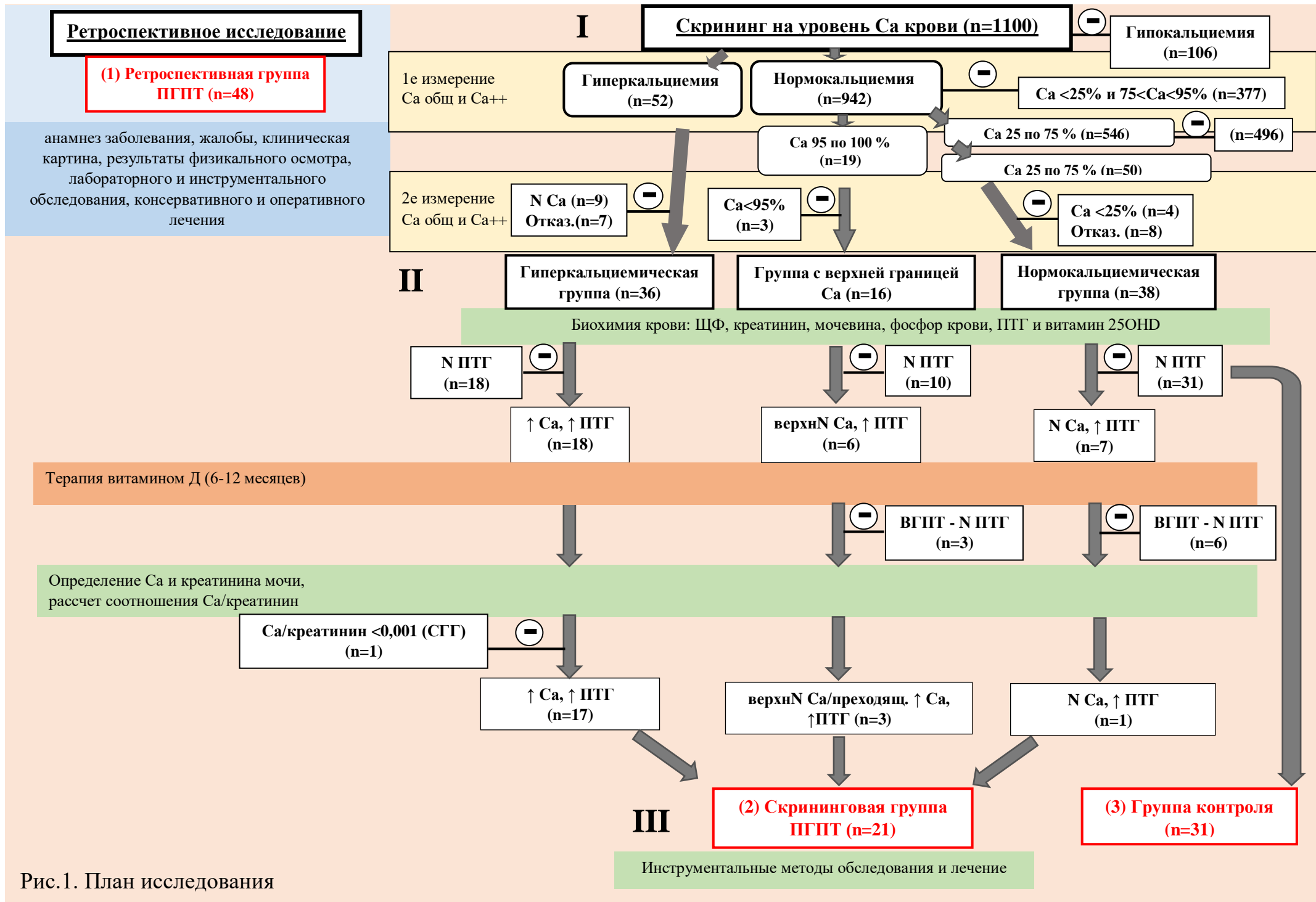


Рис.1. План исследования

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ретроспективное исследование заболеваемости, клинической картины, диагностики и лечения ПГПТ в Архангельской области в 2005 - 2015 гг.

3.1.1. Заболеваемость и синдромальная структура ПГПТ в Архангельской области в 2005 - 2015 гг.

Ретроспективно оценены данные 48 пациентов, находившихся на плановом стационарном лечении в эндокринологических и хирургических отделениях ГБУЗ АО «ПГКБ им. Е.Е. Волосевич» и ГБУЗ АО «АОКБ» с окончательным диагнозом ПГПТ в период с 2005 по 2015 годы.

Первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ в Архангельской области до 2011 года составляла от 1,8 до 2,9 случаев на 1 млн. в год взрослого населения области, однако в 2012 году было выявлено увеличение заболеваемости до 11 случаев на 1 млн. населения в год (рис. 2). Такая тенденция, по нашему мнению, связана с улучшением визуализирующих методик исследования ПЩЖ в регионе и повышением интереса к проблеме ПГПТ в последние годы.

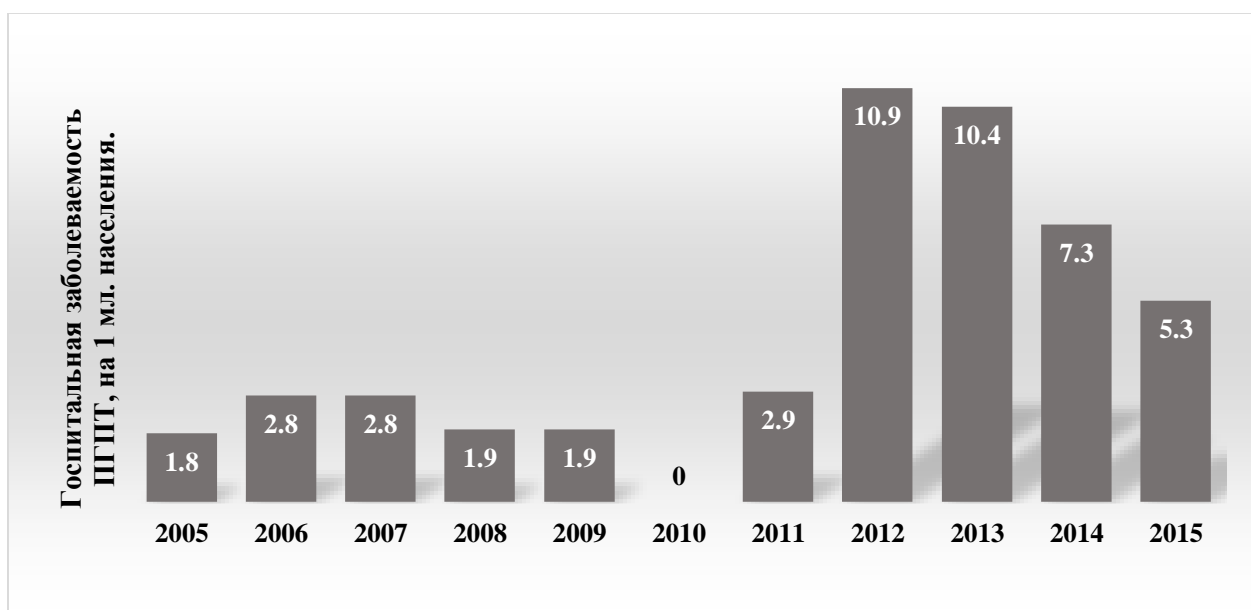


Рис. 2. Первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ в Архангельской области за десятилетний период на 1 млн. населения

В связи с отсутствием в России рутинного определения уровня Са крови при диспансеризации населения, полученные нами показатели заболеваемости оказались намного ниже, чем результаты мировых эпидемиологических исследований, где заболеваемость ПГПТ насчитывала от 83 (Швейцария, 2000-2004 гг.) [26] до 413 (Шотландия, 1997-2006 гг.) [71] госпитализаций по поводу ПГПТ на 1 млн. жителей в год. Заболеваемость ПГПТ в г. Москва, оцененная по данным лечения пациентов, госпитализированных в нейрохирургическое отделение и отделение эндокринной хирургии ФБГУ «НМИЦ эндокринологии», составила 6,8 на 1 млн. жителей в 2007 году [17].

При оценке исследуемой выборки по полу и возрасту установили, что пик заболеваемости ПГПТ приходился на возрастные группы 50-59 лет и 60-69 лет (min – 22, max – 75 лет), а медиана и квартили возраста пациентов с ПГПТ составили 56,5 [53; 61] лет (табл. 3).

Таблица 3

Половозрастная характеристика ретроспективной группы пациентов с ПГПТ в Архангельской области с 2005 по 2015 гг.

Возрастная группа (лет)	Количество случаев			Соотношение	
	Мужчины	Женщины	М/Ж		
(1) 18-29	0	1	0:1	2 %	14%
(2) 30-39	1	2	1:2	6 %	
(3) 40-49	0	3	0:3	6 %	
(4) 50-59	0	26	0:26	54%	86%
(5) 60-69	1	12	1:12	28%	
(6) 70 и >	0	2	0:2	4%	
Всего	2	46	1:23	100%	

Женщины представляли большинство случаев – 96% (95%ДИ: 85-99) (46/48), а в постменопаузальном периоде находились 76% пациенток (95%ДИ: 61-87) (35/46) с ПГПТ. Ранняя менопауза (до 45 лет) наблюдалась у 20% пациенток (95%ДИ: 10-34) (9/46). Обнаружено, что частота развития ПГПТ у женщин старше 50 лет резко превышала таковую у мужчин (в 40 раз), и, следовательно, женщины постменопаузального периода оказались основной группой риска развития ПГПТ в нашем регионе, что

соответствовало результатам выполненных ранее исследований в других странах [27,92,142]. Этот факт может быть связан с возникающими гормональными изменениями у женщин в постменопаузе, а также с улучшением диагностики остеопороза в последние годы.

Частота выявления ПГПТ у мужчин оказалась на уровне 4% (95%ДИ: 0,7-15) (2/48), а соотношение мужчин и женщин в когорте обследованных нами пациентов составило 1:23, что было не сопоставимо с зарубежными (1:3-1:5) и российскими данными из других регионов (1:8) [7,16]. Оба пациента мужского пола с ПГПТ имели осложненную манифестную форму заболевания на момент диагностики.

При оценке историй болезни манифестная форма ПГПТ была выявлена в 88% случаев (95%ДИ: 74-95) (42/48): висцеральная форма – в 42% случаев (95%ДИ: 28-57) (20/48), смешанная форма – в 27% случаев (95%ДИ: 16-42) (13/48), костная форма – в 19% случаев (95%ДИ: 9-33) (9/48). В 12% случаев (95%ДИ: 5-26) (6/48) наблюдалась мягкая форма ПГПТ без характерных осложнений на фоне наличия лабораторных изменений (рис. 3). При ретроспективной оценке нами не были зафиксированы пациенты, имевшие нормокальциемический вариант ПГПТ.



Рис. 3. Распределение клинических форм ПГПТ среди пациентов ретроспективной группы (n=48), %

При оценке динамики частоты выявления разных форм ПГПТ за исследуемый период мы выявили, что частота случаев мягкой формы ПГПТ

до 2011 года составляла 7%, а после 2012 года увеличилась в 2 раза и достигала 15% случаев (табл. 4). Однако полученные нами данные частоты этой формы пока не соответствуют данным ее распространенности в мировых эпидемиологических исследованиях (от 52 до 80%) [161,190].

Таблица 4

**Динамика частоты выявления различных форм ПГПТ в
Архангельской области за период 2005-2015 гг.**

	Смешанная	Висцеральная	Костная	Мягкая	Всего
2005-2011	40 % (6)	33% (5)	20% (3)	7% (1)	31% (15)
2012-2015	21 % (7)	46% (15)	18% (6)	15% (5)	69% (33)
Общее	27 % (13)	42% (20)	19% (9)	12% (6)	100% (48)

Таким образом, основную часть пациентов с ПГПТ в нашем регионе представляли женщины в постменопаузальном периоде (76%), они имели манифестную форму заболевания и нуждались в проведении хирургического лечения. Мягкая форма до сих пор остается редкой у пациентов с ПГПТ в Архангельской области в сравнении с эпидемиологическими исследованиями в других странах, однако в последние годы отмечено увеличение частоты выявления этой формы.

3.1.2. Особенности клинического течения случаев ПГПТ у госпитализированных пациентов

На основе отечественных рекомендаций по диагностике ПГПТ [12] в зависимости от комплекса клинических проявлений нами выделялись следующие формы ПГПТ: костная, висцеральная формы, сочетание костной и висцеральной форм (смешанная) и мягкая (малосимптомная и асимптомная) формы ПГПТ.

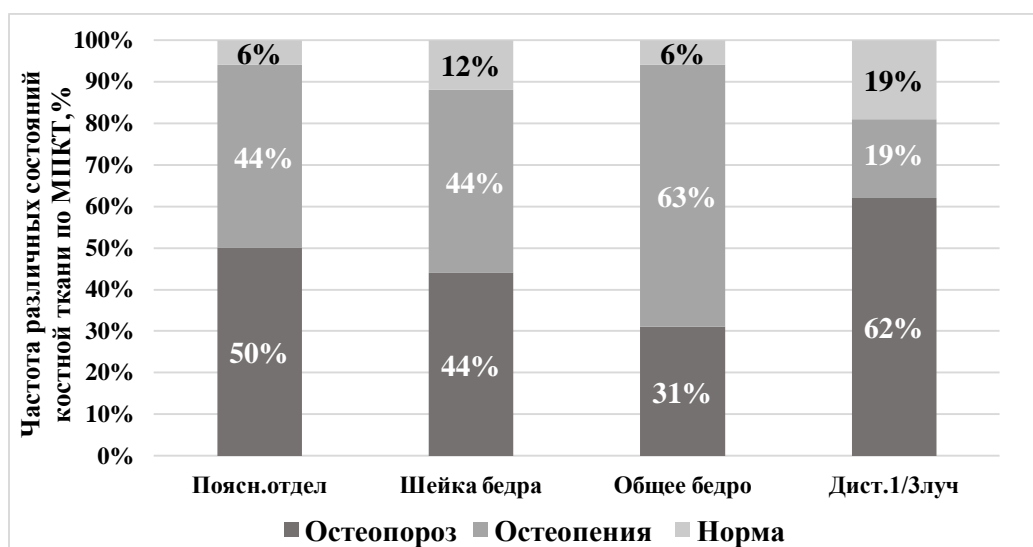
3.1.2.1. Состояние костной ткани у госпитализированных пациентов с ПГПТ

Патологические изменения костной ткани наблюдались у 96% пациентов (95%ДИ: 80-99) (27/28) ретроспективной группы по данным результатов инструментальных исследований (рентгенография, DEXA):

остеопороз одной и более локализаций – в 79% случаев (95%ДИ: 58-91) (22/28), остеопения в 18% случаев (95%ДИ: 7-37) (5/28).

Жалобы со стороны костно-мышечной системы у пациентов с ПГПТ имелись в 75% (95%ДИ: 60-86) (36/48) случаев. Жалобы на артралгии наблюдались у 69% (95%ДИ: 54-80) (33/48) пациентов, в основном в крупных суставах, жалобы на боли в трубчатых костях и поясничном отделе позвоночника – у 44% (95%ДИ: 30-59) (21/48). Кроме того, характерными проявлениями оказались: мышечная слабость (31%) (95%ДИ: 19-46) (15/48), ограничение при движении (15%) (95%ДИ: 6-28) (7/48), нарушение походки (11%) (95%ДИ: 4-23) (5/48) и снижение роста (8%) (95%ДИ: 3-21) (4/48). Данные проявления были сравнимы с результатами других исследований, в которых боли в костях отмечались у 10 – 80% лиц, суставные боли – у 60%, мышечная слабость имела место у 10 – 46% пациентов с ПГПТ [50,114,144].

Стандартным исследованием для количественной оценки МПКТ у пациентов с ПГПТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). По данным этого исследования наиболее распространенной локализацией остеопороза являлась дистальная треть лучевой кости – 62% (95%ДИ: 36-84) (10/16) (рис. 4).



Поясн.отд – поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄), Дист.1/3луч – дистальная треть лучевой кости

Рис. 4. Соотношение частот выявления различных состояний костной ткани у пациентов ретроспективной группы ПГПТ по данным DEXA в зависимости от проекции исследования (n=16), %

По данным других исследований с использованием DEXA у пациентов с ПГПТ также было показано, что наибольшая потеря МПКТ обычно фиксировалась в участках с высокими пропорциями кортикальной кости, таких как дистальная треть предплечья [72,103,198].

При сравнении особенностей изменений в костных структурах в зависимости от формы ПГПТ было выявлено, что пациенты со смешанной формой имели наиболее низкие показатели МПКТ в области шейки бедра и в целом по бедру в сравнении с висцеральной формой, а в области дистальной трети лучевой кости наиболее низкая МПКТ была зафиксирована у пациентов с костной формой по сравнению с висцеральной формой (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей МПКТ у пациентов с манифестными формами ретроспективной группы ПГПТ

	Смешанная (1)	Костная (2)	Висцеральная (3)	Уровень P
n	5	5	5	
МПКТ поясн./отдел (L ₁ -L ₄), г/см ²	0,656 [0,553; 0,76]	0,704 [0,534;0,762]	0,997 [0,949;1,046]	*P=0,021 1-2 = 0,927 1-3 = 0,020 2-3 = 0,157
МПКТ шейка бедра, г/см ²	0,53 [0,367;0,631]	0,571 [0,514;0,66]	0,943 [0,87;1,043]	*P=0,027 1-2 = 0,857 1-3=0,010 2-3 = 0,033
МПКТ общее бедро, г/см ²	0,639 [0,432;0,789]	0,693 [0,637;0,758]	1,067 [0,97;1,119]	*P=0,019 1-2 = 0,85 1-3=0,012 2-3 = 0,020
МПКТ дистальная 1/3 лучевой кости, г/см ²	0,53 [0,367;0,631]	0,41 [0,386;0,446]	0,675 [0,59;0,737]	*P=0,037 1-2 = 0,034 1-3 = 0,047 2-3=0,010

*Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. 1-2 – Сравнение между смешанной и костной формами; 1-3 – между смешанной и висцеральной формами; 2-3 – между костной и висцеральной формами. Статистически значимым при попарных сравнениях принимался уровень P < 0,017.

При оценке заключений рентгенологического исследование костей отмечено, что в большинстве случаев выполнялось исследование одновременно нескольких локализаций (костей черепа, позвоночника и

костей). Диффузный остеопороз был зарегистрирован в 11 случаях (61%, 95%ДИ: 36-82) (11/18), а у 8 пациентов (44%, 95%ДИ: 22-69) (8/18) наблюдались признаки фиброзно-кистозного остеита – субпериостальная резорбция и кистовидные полости костей. Выявленная частота этого осложнения оказалась намного выше, чем полученные результаты других исследований в развитых странах, где данная костная патология при ПГПТ встречается не более чем в 4-5% случаев при проведении рутинного биохимического исследования Са крови и активного скрининга заболевания [6,28]. По отечественным литературным данным эти рентгенологические признаки у пациентов с ПГПТ наблюдаются с частотой 27-30% среди всех случаев ПГПТ [7]. Пациенты с наличием кистозной деформации и субпериостальной резорбции костей имели статистически значимо более высокий уровень ПТГ и Са общего крови по сравнению с пациентами, у которых отсутствовали эти изменения (рис. 5).

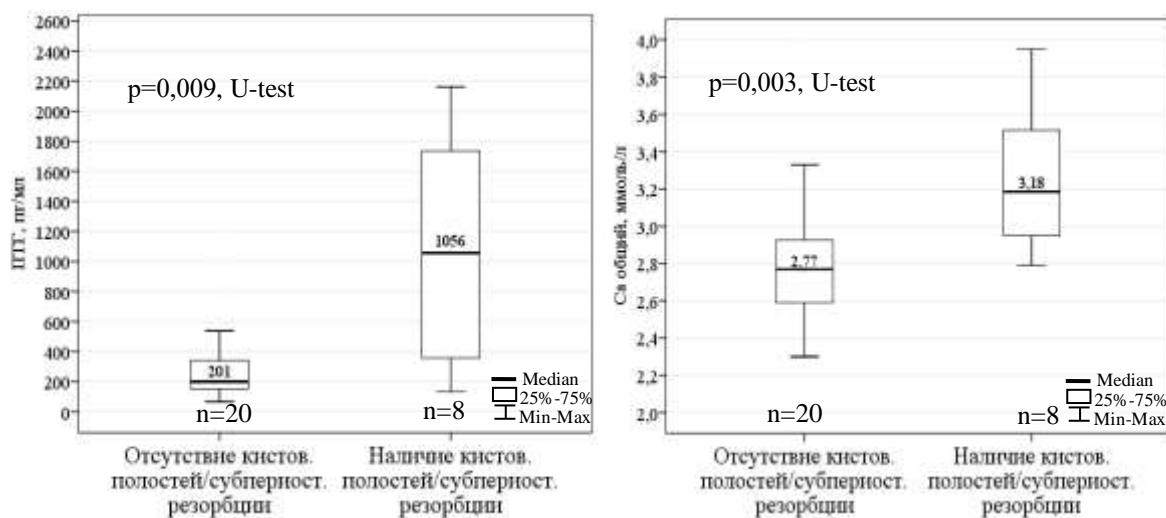


Рис. 5. Сравнительная характеристика уровня ПТГ и Са общего у пациентов ретроспективной группы ПГПТ с наличием кистовидных полостей и субпериостальной резорбции и при отсутствии данных рентгенологических изменений

Известно, что на фоне ПГПТ увеличивается риск развития переломов различных локализаций до 2 раз [56]. Среди выявленных пациентов переломы в анамнезе наблюдались в 13% случаях (95%ДИ: 5-26) (6/48), у 4 из них (67%, 95%ДИ: 24-94) имели место множественные переломы.

Перелом диафиза бедра наблюдался в анамнезе у 4 пациентов (67%, 95%ДИ: 24-94), переломы дистального метаэпифиза лучевой кости Коллиса или Смита – у 3 пациентов (50%, 95%ДИ: 14-86), компрессионные переломы поясничного отдела позвоночника – у 2 пациентов (34%, 95%ДИ: 6-76).

Значимую роль в поддержании фосфорно-кальциевого обмена и сохранности костной ткани имеет уровень витамина 25ОНД, который настоящее время относится к одному из факторов риска ПГПТ и ассоциирован с более тяжелыми проявлениями ПГПТ. В ряде работ сделано предположение о роли дефицита витамина D в потенцировании развития ПГПТ. Среди ретроспективной группы по данным медицинских карт медиана и квартили 25ОНД составили 14,3 [9,6; 19,4] нг/мл у обследованных пациентов с ПГПТ (n=13). Только у двух пациентов (15%, 95%ДИ: 3-46) этот показатель находился в пределах нормальных значений – выше 30 нг/мл, в остальных случаях (85%, 95%ДИ: 54-97) (11/13) наблюдался дефицит 25ОНД, при этом выраженный дефицит (менее 10 нг/мл) выявлен у 3 пациентов (23%, 95%ДИ: 6-54) со смешанной формой ПГПТ. Наши данные совпадают с результатами других исследователей, которые также обнаружили высокую частоту дефицита 25ОНД у пациентов с данной патологией (60-80%) [21,68].

По результатам корреляционного анализа, более тяжелый дефицит 25ОНД сопровождался более высоким уровнем ПТГ ($r=-0,608$, $p=0,0271$, $n=13$, тест Спирмена), и, соответственно, более высоким уровнем Са общего крови ($r=-0,607$, $p=0,028$, $n=13$, тест Спирмена), что может говорить о возможной связи уровня 25ОНД и тяжести клинических проявлений ПГПТ. Тем не менее, зависимости уровня 25ОНД и МПКТ в разных отделах скелета в нашей когорте пациентов зафиксировано не было (поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄) $r=0,086$ $p=0,872$, шейка бедра $r=0,143$ $p=0,787$, общее бедро $r=0,200$ $p=0,704$, дистальная треть лучевой кости $r=0,301$ $p=0,456$, тест Спирмена), как и зависимости уровня 25ОНД и объема образования ПЩЖ.

В целом, по данным клинического и инструментального обследования среди ретроспективной группы ПГПТ наблюдались высокая частота остеопороза и фиброзно-кистозного остеита, а также наличие множественных рецидивирующих переломов, что отражает особую тяжесть выявленных случаев, и соответственно, высокую частоту инвалидизации пациентов. По данным различных исследований распространенность остеопороза среди пациентов с ПГПТ варьирует от 39 до 62,9% [193,198], однако преобладают легкие неосложненные формы. В нашем исследовании по ретроспективным данным инструментальное обследование костной системы не было выполнено 58% (95%ДИ: 43-72) (28/48) пациентов, что может быть связано, по нашему мнению, с недостаточным вниманием специалистов Архангельской области к этой форме осложнений ПГПТ, а также с недоступностью исследования DEXA в более ранние годы в нашем регионе. Рентгенография костной системы оказалась более распространенным методом для диагностики остеопороза у пациентов с ПГПТ, чем DEXA, однако, стоит отметить, что результаты этого метода исследования часто зависят от опыта врача, интерпретирующего данные. Так, у 2 пациентов при проведении рентгенографии остеопоротических изменений не было зафиксировано, однако по данным DEXA позднее был поставлен диагноз остеопороза. Это указывает на ценность проведения обоих методов исследования в комплексе, которые способны выявить остеопороз, ассоциированный с ПГПТ, на более ранней стадии, и значительно снизить риск низкоэнергетических переломов, таких как медиальные переломы шейки бедра, компрессионные переломы позвоночника и переломы дистальной трети предплечья, путем раннего назначения препаратов для лечения остеопороза, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

3.1.2.2. Состояние мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта у госпитализированных пациентов с ПГПТ

Наиболее частой висцеральной патологией у пациентов с ПГПТ является МКБ [13,152]. В нашей выборке среди ретроспективных пациентов с ПГПТ распространенность нефролитиаза была достаточно высокой и составила 69% случаев (95%ДИ: 54-81) (33/48) по данным анамнеза и инструментальных исследований. Жалобы на почечные колики в анамнезе имели место у 29% пациентов (95%ДИ: 17-44), на полидипсию – у 19 % (95%ДИ: 9-33), полиурия наблюдалась у 25% пациентов (95%ДИ: 14-40). Медиана и квартили длительности нефролитиаза составили 6 лет [1; 19] (min 0, max 37 лет), при этом МКБ часто являлась первым проявлением ПГПТ. Нефрокальциноз обнаружен у 4 пациентов (12%, 95%ДИ: 3-21), во всех случаях он сочетался с нефролитиазом.

По данным заключений УЗИ или КТ почек медиана и квартили размера конкрементов составили 6 мм [4; 10] (min 1 мм, max 32 мм) (n=21) (рис. 6). Конкременты диаметром до 5 мм выявлены в 42% случаев (95%ДИ: 23-65) (9/21), до 10 мм – в 38% случаев (95%ДИ: 19-61) (8/21), крупные (>10 мм) – в 10% случаев (95%ДИ: 1,6-32) (2/21), коралловидные – у двух пациентов (10%) (ДИ 1,6-32) (2/21) (рис.6).

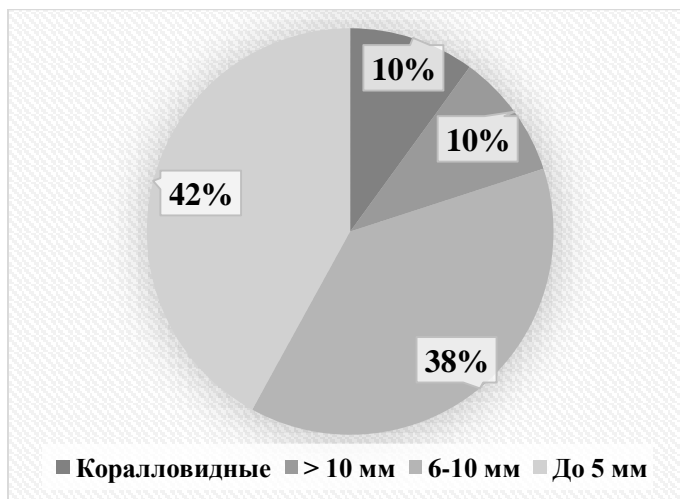


Рис. 6. Размер почечных конкрементов у пациентов с МКБ на фоне ПГПТ по данным визуализирующих методов исследования у ретроспективной группы пациентов (n=21), %

Преобладание конкрементов небольшого размера, а также частое выявление двустороннего поражения (62%, 95%ДИ: 39-81), является

характерным для пациентов с МКБ на фоне ПГПТ, что подтверждает опубликованные результаты других исследователей [12,168]. Достаточно часто наблюдается бессимптомное течение МКБ при ПГПТ [137,168], так, в ретроспективной группе у 5 пациентов (15%, 95%ДИ: 6-33) были выявлены асимптомные камни размером до 2 мм при отсутствии данных о МКБ анамнезе. Стоит отметить, что во всех этих случаях ПГПТ имелось манифестирование ПГПТ в виде костных проявлений (остеопороз).

Наличие нефролитоаза сочеталось с статистически значимо более высоким уровнем ПТГ и Са общего у пациентов (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у ретроспективной группы ПГПТ по наличию или отсутствию нефролитоаза (n=48)

	Наличие нефролитоаза	Отсутствие нефролитоаза	Уровень P (U-test)
n	33	15	
Возраст, лет	58 [54; 62]	56 [51; 61]	P=0,666
Са общий, ммоль/л	2,88 [2,69; 3,21]	2,79 [2,54; 2,99]	P=0,022
Са ++, ммоль/л	1,44 [1,37; 1,72]	1,42 [1,25; 1,52]	P=0,240
Фосфор, ммоль/л	0,82 [0,61; 0,92]	0,85 [0,67; 1,03]	P=0,310
ПТГ, пг/мл	283 [198; 897]	167 [132; 253]	P=0,007
Креатинин, мкмоль/л	83 [73; 106]	74 [62; 91]	P=0,411
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72 [57; 85]	81 [60; 95]	P=0,456

Среди пациентов с нефролитоазом в 18% случаев (95%ДИ: 8-36) (6/33) до первичной диагностики ПГПТ уже проводилось оперативное лечение по поводу удаления конкрементов или литотрипсия. Медиана и квартили количества лет от операции до постановки диагноза гиперпаратиреоза составили 3 [1; 8] года. Однако хирургическое удаление конкрементов на фоне активного течения ПГПТ обычно не приносит желаемого эффекта в связи с частыми рецидивами на фоне сохраняющейся гиперкальциемии и гиперкальциурии. По данным Мокрышевой Н.Г. (2011), после удаления аденомы ПЩЖ через 1 год у 50% пациентов с выявленными конкрементами до 1,0 см существует высокая вероятность полного излечения, что говорит о значимости ранней диагностики ПГПТ и его осложнений [7].

Повышение экскреции Са в суточной моче более 10 ммоль/сут по данным последних рекомендаций (2014) [81] считается одним из факторов, относящихся к показаниям для оперативного вмешательства при ПГПТ. По данным оценки историй болезни госпитализированных пациентов с ПГПТ исследование Са суточной мочи было проведено в 40% случаев (n=19), медиана и квартили Са суточной мочи составили 8,85 [5,39; 11,5] ммоль/сут, гиперкальциурия наблюдалась у 42% пациентов (95%ДИ: 21-66) (8/19), а гипокальциурия не зафиксирована ни в одном из случаев.

Известно, что длительная гиперкальциемия способствует нарушению функции почек и приводит к снижению СКФ, что является распространенным проявлением на поздних стадиях ПГПТ [152]. По данным последнего консенсуса по ведению пациентов с ПГПТ (2014) [12] снижение фильтрационной функции почек ниже 60 мл/мин/1,73м² является одним из показаний для оперативного лечения ПГПТ. Среди выявленных нами ретроспективных случаев ПГПТ снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² наблюдалось у 21 % пациентов (95%ДИ: 11-35) (10/48), при этом у 67% (95%ДИ: 51-79) из них имелось сочетанное поражение почек – в сочетании с нефролитиазом. У остальных 79% пациентов (95%ДИ: 65-89) (38/48) фильтрационная функция была сохранена (60-89 мл/мин/1,73м²) или была нормальной (выше 90 мл/мин/1,73 м²).

Инфекция мочевыводящей системы (МВС) является достаточно распространенной на фоне ПГПТ, например, по российским данным частота ее у больных с ПГПТ составляет 36% случаев, а на фоне нефролитиаза может достигать 50% случаев [7]. В нашем исследовании у 25% пациентов (95%ДИ: 14-40) (12/48) при анализе анамнестических данных было отмечено рецидивирующее течение хронического пиелонефрита. По результатам анализов мочи бактериурия наблюдалась в 10% случаев (95%ДИ: 4-23) (5/48) ПГПТ, во всех случаях инфекция МВС сочеталась с нефролитиазом.

Таким образом, частота нефролитиаза в ретроспективной когорте пациентов с ПГПТ, зарегистрированная в нашем исследовании (69%),

значительно превосходит общемировые показатели (10-20%) [187]. Течение нефролитиаза характеризовалось частым рецидивированием, с преобладанием двустороннего поражения почек, а также наличием редкого осложнения в виде коралловидных камней (10%). Данный факт свидетельствует о том, что ПГПТ в Архангельской области в настоящее время остается тяжелым заболеванием с превалированием осложненных форм. Длительное время от постановки диагноза МКБ до диагностики ПГПТ может быть связано со сложностью проведения дифференциальной диагностики вторичного нефролитиаза на фоне ПГПТ и первичной МКБ, а также с низкой осведомленностью лечащих врачей различных специальностей об этом осложнении ПГПТ.

При проведении анализа историй болезней мы отметили, что висцеральная форма ПГПТ была самой распространенной в связи с более частым назначением инструментальных обследований МВС и подробным уточнением анамнестических данных в сравнении с костной системой, тем не менее, у 15% (95%ДИ: 7-28) (7/48) пациентов с ПГПТ отсутствовали данные о МКБ в анамнезе, и не было проведено визуализирующих исследований почек, что могло привести к недостаточной диагностике манифестной формы гиперпаратиреоза.

Поражения желудочно-кишечного тракта являются частыми осложнениями ПГПТ, по данным некоторых исследователей распространенность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при этом заболевании превышает частоту в общей популяции [14]. Распределение частот видов патологии ЖКТ у пациентов ПГПТ в ретроспективной группе представлено на рис. 7.

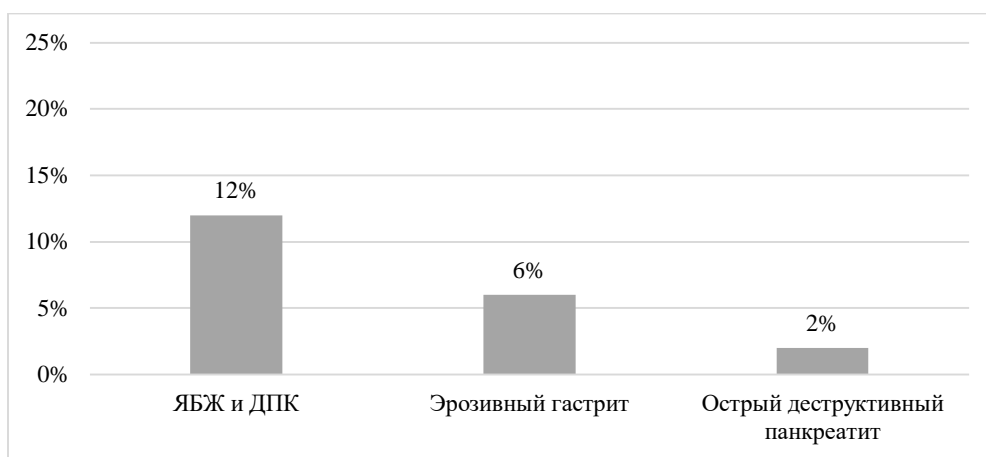


Рис. 7. Распределение частот видов патологии ЖКТ у ретроспективных пациентов с ПГПТ (n=48), %

Язвенная болезнь желудка и ДПК на фоне ПГПТ характеризуется более тяжелым течением и плохим ответом на противоязвенную терапию. В ретроспективной группе пациентов с ПГПТ это осложнение наблюдалось в 12% случаев (95%ДИ: 5-26) (6/48). Частота эрозивного гастрита составила 6% случаев (95%ДИ: 1,6-18) (3/48). Отмечено, что результаты проведения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) по данным историй болезни присутствовали в 44% всех случаев ПГПТ (95%ДИ: 30-59) (21/48). Данных о жалобах со стороны органов ЖКТ, о противоязвенной терапии и частоте рецидивов язвы желудка или ДПК при анализе медицинских карт нами не было обнаружено, что, на наш взгляд, связано с недостаточным вниманием к этому виду осложнений при ПГПТ со стороны медицинских специалистов.

Острый панкреатит является тяжелым и редким осложнением ПГПТ, однако частота его варьирует по результатам различных исследований от 1% до 12% [23]. Среди ретроспективной группы ПГПТ только у одного пациента (2%, 95%ДИ: 0,1-12) по анамнестическим данным был выявлен острый деструктивный панкреатит, который развился за 2 месяца до постановки диагноза ПГПТ на фоне тяжелой гиперкальциемии (Са общий 3,95 ммоль/л) и угрозы гиперкальциемического криза. Однако выявление этого редкого осложнения не способствовало диагностике ПГПТ, а диагноз гиперпаратиреоза был установлен позднее при обследовании по поводу произошедшего перелома диафиза бедра.

3.1.2.3. Смешанная форма ПГПТ и сравнительная характеристика клинических форм у госпитализированных пациентов с ПГПТ

Смешанная форма ПГПТ у пациентов ретроспективной группы устанавливалась при наличии сочетания костных и висцеральных нарушений и составила 27% случаев (95%ДИ: 16-42) (13/48). Статистически значимых отличий по возрасту между смешанной формой и другими формами ПГПТ не было выявлено. Уровни Са общего, Са⁺⁺ крови и ПТГ при смешанной форме ПГПТ были более высокими в сравнении с другими формами, однако статистически значимые различия были получены по уровню Са общего в сравнении с мягкой формой ПГПТ (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная характеристика показателей у пациентов с различными формами ПГПТ

	Смешанная (1)	Костная (2)	Висцерал. (3)	Мягкая (4)	Уровень Р*
n	13	9	20	6	
Возраст, лет	58 [54; 61]	61 [49; 65]	56 [51; 62]	55 [50; 58]	*P=0,688
Са общий, ммоль/л	3,01 [2,65; 3,33]	2,89 [2,77; 3,24]	2,78 [2,6; 2,98]	2,5 [2,37; 2,7]	*P=0,049 1-4=0,003
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,53 [1,4; 1,73]	1,46 [1,36; 1,6]	1,41 [1,27; 1,55]	1,25 [1,17; 1,47]	*P=0,078
ПТГ, пг/мл	538 [153; 1174]	175 [128; 580]	234 [172; 376]	166 [116; 316]	*P=0,117
Фосфор крови, ммоль/л	0,8 [0,56; 0,94]	0,85 [0,7; 1,01]	0,84 [0,7; 0,92]	1,0 [0,64; 1,15]	*P=0,956
Вошж, см ³	2,27 [1,13; 4,72]	1,51 [0,63; 3,87]	1,07 [0,42; 3,48]	0,7 [0,25; 1,57]	*P=0,384

*Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. 1-4 – Сравнение между смешанной и мягкой формами. Статистически значимым уровнем Р при попарных сравнениях принимался уровень Р < 0,0085.

Объем новообразования ПЩЖ по данным УЗИ статистически значимо не отличался среди различных форм ПГПТ. Было выявлено, что объем образования ПЩЖ имел прямую корреляционную связь с уровнем ПТГ (r=0,355; p=0,029, n=48, тест Спирмена).

При сравнении тяжести осложнений у пациентов на фоне разных форм ПГПТ было отмечено, что наиболее редкие и тяжелые костные и

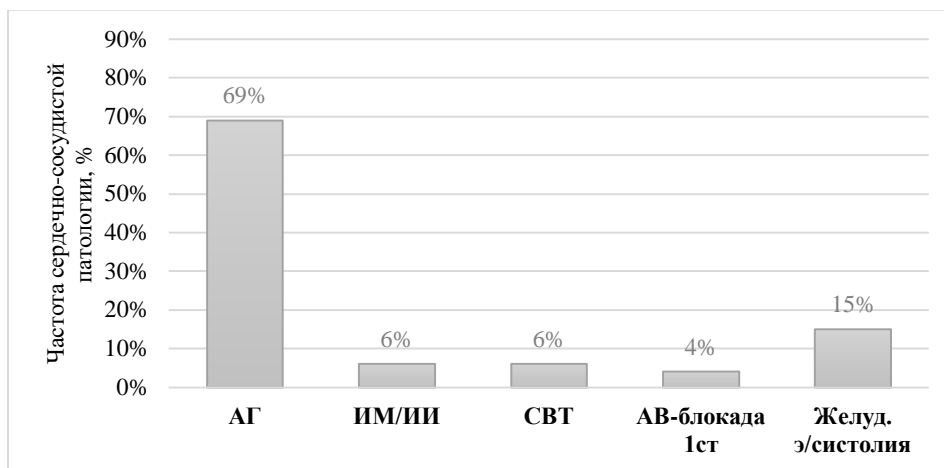
висцеральные осложнения ПГПТ наблюдались у пациентов со смешанной формой ПГПТ. Так, коралловидный нефролитиаз, как наиболее тяжелая форма течения МКБ, наблюдался у двух пациентов с установленной смешанной формой ПГПТ. Переломы диафиза бедра, в том числе патологические, наблюдались у 4 пациентов с этой формой заболевания. Острый деструктивный панкреатит на фоне гиперкальциемического криза развился у пациента, имевшего тяжелый остеопороз с патологическим переломом диафиза бедра и установленной смешанной формой ПГПТ. Таким образом, смешанная форма представляет наиболее тяжелую форму ПГПТ по сочетанию клинических данных и более выраженной гиперкальциемии по данным лабораторного обследования.

3.1.2.4. Патология сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения у госпитализированных пациентов с ПГПТ

Результаты ряда российских и зарубежных исследований свидетельствуют о повышенном риске смертности от ССЗ у пациентов с ПГПТ, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [2,29]. По данным ретроспективного анализа острые коронарные события выявлены в 6% случаев (95%ДИ: 1,6-18) (3/48), трое пациентов перенесли инфаркт миокарда, двое из них в сочетании с ишемическим инсультом (4%, 95%ДИ: 0,7-15). Во всех трех случаях у пациентов наблюдалась манифестная форма заболевания. В исследовании J. Рере (2017) частота острых коронарных событий (инфаркта миокарда и инсульта) при этой патологии составляла 1-3% [43].

Данные некоторых исследований предполагают наличие связи между гиперпаратиреозом и АГ, а частота этой патологии на фоне ПГПТ превышает общепопуляционные показатели в соответствии с возрастом и может варьировать от 40 до 65% [44]. Среди пациентов ретроспективной группы АГ была диагностирована в 69% случаев (95%ДИ: 54-81) (33/48), что, с нашей точки зрения, также может быть связано с преобладанием лиц старшей

возрастной группы и манифестной формы ПГПТ в исследуемой когорте (рис. 8). Частота АГ у пациентов с манифестной формой составила 71% (95%ДИ: 55-84) (30/42), а у пациентов с мягкой формой – 50% (95%ДИ: 14-86) (3/6), различия не были значимыми ($p=0,550$, χ^2 с поправкой Йейтса).



СВТ-суправентрикулярная тахикардия, ИМ/ИИ – инфаркт миокарда или ишемический инсульт, АГ – артериальная гипертензия, желуд.э/систолия – желудочковая экстрасистолия

Рис. 8. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ретроспективной группы ПГПТ (n=48), %

Антигипертензивную терапию на момент обследования получали 70% пациентов (95%ДИ: 51-84) (23/33) ретроспективной группы ПГПТ с наличием АГ, при этом однокомпонентная терапия (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)) была назначена 43% из них (95%ДИ: 24-65) (10/23). Комбинированная трехкомпонентная терапия была назначена 26% пациентов (95%ДИ: 11-49) (6/23), большинство из них имели смешанную форму ПГПТ (4/6). У пациентов с мягкой формой в лечении АГ использовалась только однокомпонентная терапия иАПФ.

Результаты различных исследований показывают, что при повышении уровня ПТГ происходит активация гипертрофических процессов в клетке [106]. В нашем исследовании наличие ГЛЖ, одного из основных предикторов риска смерти от ССЗ [98], было подтверждено у 60% пациентов (95%ДИ: 33-83) (9/15), обследованных с помощью ЭхоКГ. Отмечено, что у всех пациентов с ГЛЖ (n=9) наблюдалась АГ в анамнезе, и была диагностирована манифестная форма ПГПТ. Распространенность ГЛЖ у

пациентов с манифестной формой ПГПТ по данным исследования, проведенного на российской популяции, составляла 38% [7], а в мире, по данным отдельных авторов частота ее может достигать 80% [184].

Литературные данные говорят о том, что на фоне ПГПТ развиваются нарушения проводимости и реполяризации миокарда. По результатам ЭКГ пациентов ретроспективной группы ПГПТ медиана и квартили интервала QT составили 0,36с [0,34; 0,38] (n=48), выявлена зависимость длительности интервала QT от уровня Ca⁺⁺ крови (r=-0,381, p=0,022, n=48, тест Спирмена). Частота АВ-блокады I степени была невысокой и составила 4% всех случаев ПГПТ (95%ДИ: 0,7-15) (2/48), это нарушение наблюдалось у пациентов с манифестной формой на фоне гиперкальциемии средней степени тяжести. Нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса зарегистрированы в 8% случаев (95%ДИ: 3-21) (4/48), по левой ножке пучка Гиса (передней ветви) – в 6% случаев (95%ДИ: 1,6-18) (3/48), полная блокада левой ножки пучка Гиса не была выявлена ни в одном из случаев. Суправентрикулярные нарушения ритма были выявлены в 6% случаев (95%ДИ: 1,6-18) (3/48) на фоне манифестной формы ПГПТ. Более часто наблюдалась желудочковая экстрасистолия (15%, 95%ДИ: 7-28) (7/48) – у 2 пациентов с мягкой формой и 5 пациентов с манифестной формой ПГПТ.

Метаболические нарушения. В последнее время все большее внимание исследователей привлекают «нетрадиционные эффекты» ПГПТ, такие как метаболические нарушения, которые могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ [135]. Нами был проведен анализ нарушений углеводного и жирового обмена у пациентов ретроспективной группы ПГПТ.

СД 2 типа у исследуемых пациентов с ПГПТ по данным историй болезни был выявлен в 19% случаев (95%ДИ: 9-33) (9/48) на фоне манифестной формы, однако частота его в общей российской популяции составляла 2,7% на 2016 год [4]. Некоторые исследователи также отмечали высокую частоту СД 2 типа среди пациентов с ПГПТ (от 7,8 до 15%) по

сравнению с группой контроля [7,171,179]. Пациентов с СД 1 типа на фоне ПГПТ не было выявлено. Нарушенная толерантность к глюкозе зафиксирована у одного пациента (2%, 95%ДИ: 0,1-12) с костной формой ПГПТ. У пациентов с мягкой формой ПГПТ по данным историй болезни нарушений углеводного обмена не обнаружено.

При оценке массы тела у пациентов ретроспективной группы ПГПТ выявлено, что медиана и квартили ИМТ составили 26,6 [23; 33] кг/м², нормальная масса тела наблюдалась в 37% случаев (95%ДИ: 24-52) (18/48), дефицит веса (менее 18,5 кг/м²) в 2% случаев (95%ДИ: 0,1-12) (1/48). Снижение массы тела по анамнестическим данным отметили 17% человек, у которых имелось более тяжелое течение гиперпаратиреоза. Избыточную массу тела или ожирение имели 63% пациентов с ПГПТ (95%ДИ: 47-76) (30/48), при этом ожирение I степени (30-34,9 кг/м²) выявлено в 27% случаев (95%ДИ: 16-42) (13/48), II степени (35-39,9 кг/м²) – в 6% случаев (95%ДИ: 1,6-18) (3/48), III степени (>40 кг/м²) – в 4% случаев (95%ДИ: 0,7-15) (2/48). Частота выявления ожирения разных степеней на фоне манифестной и мягкой формы ПГПТ была сходной (38% (95%ДИ: 24-54) (16/42) vs 33% (95%ДИ: 6-76) (2/6), $p=0,822$, χ^2 с поправкой Йейтса).

Известно, что ПГПТ может оказывать дополнительное проатерогенное влияние на липидный спектр крови. Среди обследованных пациентов с ПГПТ дислипидемия наблюдалась в 73% случаев (95%ДИ: 54-86) (24/33), выявлялась гиперлипидемия IIa или IIb класса. Различия по частоте встречаемости отклонений показателей липидного спектра у манифестной и мягкой форм не выявлены (табл. 8).

Существуют данные, что изменения со стороны фильтрационной функции почек могут оказывать влияние на развитие проатерогенных изменений липидного профиля крови на фоне ПГПТ [7]. В нашей когорте пациентов на фоне хронической почечной недостаточности (19%) уровень ОХЛ составил 6,08 [4,8; 8,07] ммоль/л при СКФ<60 мл/мин/1,73м² vs 5,4 [4,6; 6,0] ммоль/л при СКФ 60-89 мл/мин/1,73м² vs 5,3 [3,3; 5,5] ммоль/л при СКФ

> 90 мл/мин/1,73м² (p=0,244, критерий Краскела-Уоллиса); уровень ТГ – 1,6 [1,48; 2,37] ммоль/л vs 1,46 [1,27; 1,8] ммоль/л и 1,19 [0,92; 1,7] ммоль/л соответственно (p=0,116, критерий Краскела-Уоллиса) и ЛПНП – 4,3 [3,12; 5,9] ммоль/л vs 3,56 [2,7; 5,5] ммоль/л vs 2,85 [2,3; 3,8] ммоль/л соответственно (p=0,173, критерий Краскела-Уоллиса), однако различия не были значимыми. Индекс атерогенности у пациентов увеличивался по мере уменьшения СКФ, а также выявлена прямая корреляция уровня Са общего крови и атерогенного индекса пациентов с ПГПТ (r=0,548, p=0,012, тест Спирмена).

Таблица 8

Соотношение частоты нарушений липидного спектра у пациентов с мягкой и манифестной формами ретроспективной группы ПГПТ (n=33)

	Общая группа	Манифестная форма	Мягкая форма
n	33	28	5
Возраст, лет	58 [54; 63]	61 [54; 64]	55,5 [50; 56,75]
ИМТ, кг/м ²	26 [24; 32]	25,9 [23,9; 32,4]	28,9 [24,3; 33,8]
Дислипидемия, % (абс)	73% (24) (95%ДИ: 54-86)	75% (21) (95%ДИ: 55-89)	60 % (3) (95%ДИ: 17-93)
Повышения ОХЛ, % (абс)	67% (22) (95%ДИ: 48-81)	71% (20) (95%ДИ: 51-86)	40% (2) (95%ДИ: 7-82)
Повышения ЛПНП, % (абс)	48% (16) (95%ДИ: 31-66)	54% (15) (95%ДИ: 34-71)	20% (1) (95%ДИ: 1-70)
Снижение ЛПВП, % (абс)	12% (4) (95%ДИ: 4-29)	11% (3) (95%ДИ: 3-29)	20% (1) (95%ДИ: 1-70)
Повышение ТГ, % (абс)	36% (12) (95%ДИ: 21-55)	36% (10) (95%ДИ: 19-56)	40% (2) (95%ДИ: 7-82)
Частота терапии статинами, % (абс)	24% (8) (95%ДИ: 12-43)	25% (7) (95%ДИ: 11-45)	20% (1) (95%ДИ: 1-70)

ОХЛ–общий холестерин, ЛПНП–липопротеиды низкой плотности, ЛПВП–липопротеиды высокой плотности, ТГ–триглицериды.

Таким образом, у пациентов с ПГПТ выявлена достаточно высокая частота АГ и ГЛЖ, а также острых сердечно-сосудистых событий и нарушений ритма. Однако, связь патологии сердечно-сосудистой системы и ПГПТ проводится не всеми специалистами, занимающимися лечением данных пациентов. Несмотря на то, что наличие ССЗ у пациентов на фоне ПГПТ в настоящий момент не является критерием для ПТЭ, необходимо заострение внимания врачей на более тщательной диагностике патологии со

стороны сердечно-сосудистой системы для более углубленного изучения этого осложнения. Практически две трети пациентов с ПГПТ имели избыточную массу тела или ожирение различных степеней, дислипидемию, а в 20% случаев наблюдались нарушения углеводного обмена, что может оказывать негативное влияние на долговременный прогноз жизни пациентов с ПГПТ.

3.1.3. Характеристика госпитализированных пациентов с мягкой формой ПГПТ

После внедрения в прошлом столетии определения уровня Са крови как рутинного биохимического исследования во врачебной практике мягкая форма стала одной из самых распространенных среди всех форм ПГПТ. В России благодаря появлению программы по выявлению остеопороза и более частому назначению ультразвукового исследованию ЩЖ в последнее время нередко выявляется эта форма заболевания, хотя ее распространенность до сих пор не достигает мировых эпидемиологических данных. В Архангельской области мы также отметили увеличение числа случаев мягкой формы ПГПТ: до 2011 года по данным историй болезни был выявлен всего 1 случай, а в последующие 4 года наблюдалось сразу 5 случаев этой формы. Распространенность мягкой формы среди ретроспективной группы ПГПТ составила 12% (95%ДИ: 5-26) (6/48), большинство пациентов (80%) являлись городскими жителями (г. Архангельск).

Все пациенты с мягкой формой по данным ретроспективного анализа были лица женского пола (6/6), медиана и квартили возраста составили 55 [50; 58] лет. В постменопаузальном периоде находились 83% пациенток (5/6), у одной пациентки менструальная функция была сохранена. Медиана и квартили уровня Са общего составили 2,5 [2,37; 2,7] ммоль/л, Са⁺⁺ 1,25 [1,17; 1,47] ммоль/л, ПТГ 166 [116; 316] пг/мл.

При оценке данных медицинских карт у пациенток с мягкой формой ПГПТ имелись неспецифические жалобы в виде общей слабости,

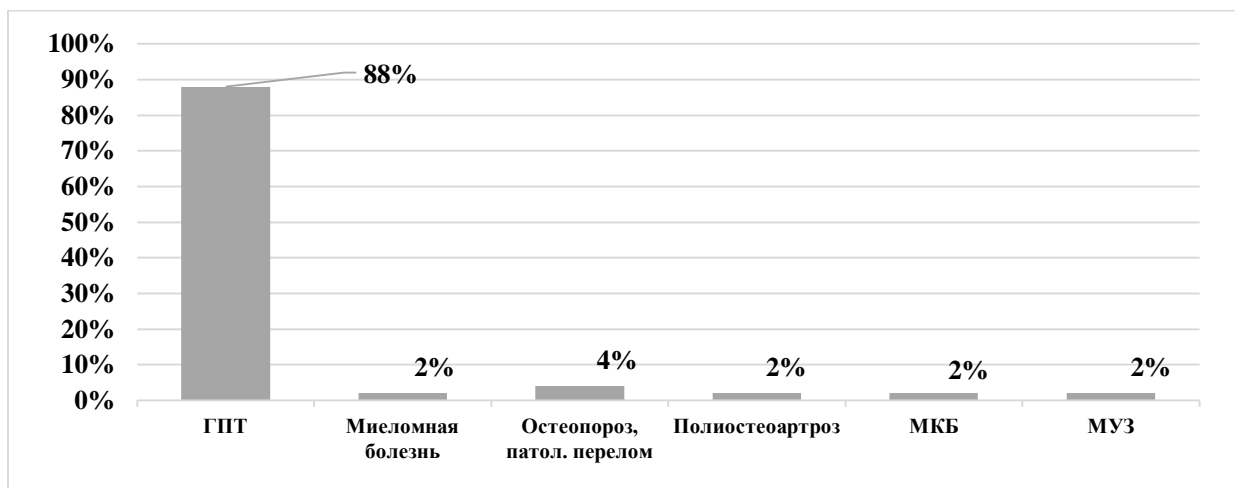
утомляемости, артралгий крупных суставов, прибавки массы тела. Малосимптомная форма (наличие остеопении по результатам DEXA) наблюдалась в 17% (95% ДИ: 0,8-64) (1/6) случаев, асимптомная форма (наличие только лабораторных изменений) – в 83% (95% ДИ: 36-99) (5/6) случаев. Стоит отметить тот факт, что, несмотря на неспецифические жалобы и отсутствие переломов в анамнезе, пятеро пациенток с асимптомной формой не были обследованы на наличие патологии костной системы (DEXA или рентгенография), а заключения УЗИ почек имелись при обследовании только в половине случаев, что могло привести к гиподиагностике осложнений ПГПТ в этой группе пациентов.

Показания для оперативного лечения на момент диагностики имели три пациентки с мягкой формой ПГПТ ретроспективной группы (возраст менее 50 лет или повышение Са общего более чем на 0,25 ммоль/л выше нормы). Однако, методом лечения всех пациенток с мягкой формой ПГПТ была выбрана ПТЭ (6/6) на основе обнаружения новообразования ПЩЖ по данным визуализирующих исследований. При морфологическом обследовании была обнаружена одиночная аденома ПЩЖ (6/6).

Таким образом, в результате повышенного внимания к состоянию фосфорно-кальциевого обмена и патологии паращитовидных желез количество выявленных мягких форм ПГПТ в Архангельской области в последние годы увеличилось, однако отсутствие расширенных программ скрининга уровня Са крови жителей Европейского Севера России и малая осведомленность специалистов не позволяет оценить распространенность этой формы. Поскольку имеются данные о возможном прогрессировании мягкой формы в клинически выраженную, необходимо динамическое наблюдение пациентов. При отсутствии жалоб у пациентов с мягкой формой рекомендуется проведение исследований для активного поиска характерных осложнений ПГПТ. Выбор тактики ведения в сторону оперативного лечения должен приниматься на основе наличия критериев по данным IV консенсуса по лечению пациентов с ПГПТ от 2014 года [81].

3.1.4. Особенности диагностики ПГПТ в Архангельской области в 2005-2015гг.

При анализе историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение в эндокринологических и хирургических отделениях двух крупных стационаров г. Архангельска, было выявлено, что в большинстве случаев они направлялись на лечение с установленным диагнозом гиперпаратиреоза (88%, 95%ДИ: 74-94) (42/48), при этом у 78% из них (95%ДИ: 63-89) (33/42) уже был первоначально выставлен именно первичный гиперпаратиреоз. Быстрому и точному диагностированию ПГПТ у этих пациентов способствовало обнаружение аденомы ПЩЖ при проведении УЗИ щитовидной железы и ПЩЖ, а также проведение программы скрининга населения на остеопороз в последние годы. Поскольку симптоматика при ПГПТ часто неспецифическая и обусловлена наличием осложнений, в некоторых случаях диагноз устанавливался при обследовании и лечении пациентов по поводу других заболеваний, как было зафиксировано нами в 12% случаев (95%ДИ: 5-26) (6/48) у ретроспективной группы (рис. 9).



ГПТ – гиперпаратиреоз, МКБ – мочекаменная болезнь, МУЗ – многоузловой зоб

Рис. 9. Соотношение патологий, указанных в диагнозах при поступлении, у госпитализированных пациентов с ПГПТ (n=48), %

При проведении ретроспективного анализа форма ПГПТ (манифестная или мягкая) устанавливалась нами самостоятельно на основании наличия у пациентов характерных симптомов и осложнений, так как по данным

окончательных диагнозов в историях болезни форма заболевания была указана только в 13% всех случаев ПГПТ (95%ДИ: 5-26) (6/48). Наиболее часто в диагнозе отражалась только локализация аденомы ПЩЖ, что могло привести к снижению внимания специалистов к осложнениям ПГПТ, которые резко ухудшают качество жизни пациентов с ПГПТ и могут не полностью регрессировать после оперативного лечения.

По данным российских рекомендаций ведения пациентов с ПГПТ (2016) [12] для постановки диагноза необходимо двукратное измерение уровня Са крови и выявление стойко повышенного уровня ПТГ. При оценке показателей лабораторной диагностики у ретроспективной группы медиана и квартили уровня Са общего составили 2,85 [2,6; 3,8] ммоль/л, Са⁺⁺ – 1,44 [1,29; 1,6] ммоль/л, ПТГ – 215 [165; 537] пг/мл. У большей части пациентов (87%, 95%ДИ: 74-94) гиперкальциемия была постоянной при многократных измерениях, однако у 6 пациентов (13%, 95%ДИ: 5-26) при прохождении стационарного обследования были зафиксированы уровни Са, соответствующие нормокальциемии. Нормокальциемия при мягкой форме выявлялась в 60% случаев, в 38% при висцеральной форме, в 22% при костной, в 15,3% при смешанной форме ПГПТ, ($p>0,05$, χ^2 с поправкой Йейтса). У пациентов с тяжелой гиперкальциемией отмечались более высокие уровни ПТГ и креатинина, а также больший объем аденомы ПЩЖ по УЗИ по сравнению с пациентами с легкой гиперкальциемией (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная характеристика лабораторных показателей пациентов ретроспективной группы ПГПТ с различной степенью гиперкальциемии (ГК)

	ГК легкая (1)	ГК умеренная (2)	ГК тяжелая (3)	Уровень P
n	31	9	6	
Возраст, лет	58 [54; 61]	54 [48; 56]	60 [35,7; 70]	*P=0,062
ИМТ, кг/м ²	29,4 [24,95; 33,5]	25 [22,8; 30,5]	23 [19,8; 27,4]	*P=0,033
Са общий, ммоль/л	2,75 [2,58; 2,88]	3,16 [3,04; 3,24]	3,53 [3,5; 3,96]	*P<0,001 P1,2,3<0,001
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,41 [1,27; 1,47]	1,56 [1,41; 1,85]	1,81 [1,68; 2,18]	*P<0,001 P2<0,001

Креатинин, ммоль/л	73 [51; 86,8]	80 [64;140]	117,5 [91,83;146,25]	*P=0,010 P2<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	89 [43,4; 106]	72 [61,5; 95]	54,5 [91,8;146,25]	*P=0,074
Фосфор, ммоль/л	0,83 [0,69; 0,93]	0,7 [0,63; 0,91]	0,66 [0,51; 0,94]	*P=0,498
ПТГ, пг/мл	196 [139; 266]	396 [173; 1148]	908 [796; 2871]	*P=0,001 P1=0,001 P2<0,001
25ОНD, нг/мл	15,7 (n=5) [12,4; 26,2]	10,09 (n=5) [8,69; 10,7]	6,7 (n=3) [6,53; 9,3]	*P=0,151
V оцж, см ³	0,7 [0,43; 1,53]	3,29 [0,92; 3,89]	6,76 [1,54; 8,99]	*P=0,025 P2=0,013
Нормокальциемия, % (абс)	12,5% (6) (95%ДИ: 5-26)	0%	0%	P1=0,368 P2=0,568 P3=1,000

*Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. P1– Сравнение между группой 1 и 2; P2– Сравнение между группой 1 и 3; P3– Сравнение между группой 2 и 3. Частота нормокальциемии в группах сравнивалась попарно с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,017$.

Одним из типичных клинических симптомов при ПГПТ является гипофосфатемия, которая по нашим данным наблюдалась у 60% пациентов (95%ДИ: 45-74) (29/48) ретроспективной группы, медиана и квартили уровня фосфора крови составили 0,83 [0,66; 0,96] ммоль/л (min 0,3, max 1,29).

Медиана и квартили уровня ЩФ составили 280 [170; 514] Ед/л (n=24), при этом в 88% случаев (95%ДИ: 67-97) (21/24) наблюдалось превышение нормальных значений, что также является характерным для ПГПТ.

Топическая диагностика. Наличие образования ПЩЖ было подтверждено по результатам инструментальных исследований (УЗИ ПЩЖ, сцинтиграфии ПЩЖ с технетрилом, СКТ шеи) в 94% случаев (95%ДИ: 82-98) (45/48). УЗИ ПЩЖ по данным историй болезни было выполнено всем пациентам (48/48), при этом у 90% пациентов (95%ДИ: 77-96) (43/48) было определено наличие аденомы или гиперплазии ПЩЖ. Медиана и квартили объема ПЩЖ по данным УЗИ составили 1,07 [0,43; 3,58] см³. В 10% случаев (95%ДИ: 3,9-23) (5/48) результат УЗИ не показал наличия новообразований ПЩЖ, поэтому применялись дополнительные исследования (СКТ или сцинтиграфия ПЩЖ с технетрилом). При невозможности локализации

новообразования с помощью нескольких методов визуализации пациенты направлялись для дальнейшей диагностики в крупные научно-исследовательские центры России.

Сцинтиграфия с технетрилом по ретроспективным данным была выполнена небольшому числу пациентов (27%, 95%ДИ: 16-42) (13/48) в связи с отсутствием данного метода в течение нескольких лет в г. Архангельске. Во всех случаях выполнение сцинтиграфии сочеталось с УЗИ новообразования ПЩЖ. В 46% случаев (95%ДИ: 20-74) (6/13) диагноз аденомы не был подтвержден по данным сцинтиграфии ПЩЖ, однако интраоперационно было выявлено наличие аденомы. СКТ была выполнена в 9 случаях, при этом у 2 пациентов (22%, 95%ДИ: 4-60) с помощью данного метода аденому не удалось локализовать.

Резюмируя анализ диагностики ПТПТ в Архангельской области, отмечаем необходимость четко придерживаться клинических рекомендаций при назначении биохимического и инструментального обследования пациента. Оно должно в обязательном порядке включать в себя двухкратное измерение уровня Ca^{++} или Ca общего крови, скорректированного по уровню альбумина, измерение ПТГ, фосфора крови, суточного Ca мочи, а для топической диагностики аденомы в нашем регионе рекомендуется сочетание выполнения УЗИ и сцинтиграфии ПЩЖ для повышения чувствительности выявления и локализации новообразования. В спорных случаях возможно дополнительное исследование с помощью СКТ.

3.1.5. Лечение ПТПТ на госпитальном этапе и течение раннего послеоперационного периода

Показания к оперативному лечению на момент госпитализации среди ретроспективной группы, по нашим данным, имели 94% пациентов (95%ДИ: 82-98) (45/48) в связи с выявлением манифестных форм заболевания или при мягкой форме и наличии критериев к ПТЭ по международным рекомендациям. Консервативная тактика была показана 3 пациентам с

мягкой формой заболевания при отсутствии критериев к ПТЭ (6%, 95%ДИ: 1-13%) (3/48).

При наличии у пациентов тяжелой гиперкальциемии в предоперационном периоде проводилось симптоматическое лечение в виде отмены препаратов, которые могут способствовать повышению уровня кальция (тиазидные диуретики, препараты витамина D). Угроза гиперкальциемического криза наблюдалась в 4 случаях (8%, 95%ДИ: 2,7-21), основными жалобами пациентов были сильная слабость, спутанность сознания, тошнота, рвота, олигоурия. Назначалась консервативная терапия в виде регидратации физиологическим раствором в сочетании с форсированным диурезом. На фоне лечения происходило снижение уровня Са общего в среднем от 0,4 до 0,6 ммоль/л.

ПТЭ в условиях многопрофильного стационара была выполнена в 90% случаев (95%ДИ: 76-96) (43/48), среди них 37 пациентов с манифестными формами и 6 пациентов с мягкой формой ПГПТ. Среди всех пациентов с манифестными формами (n=42) в 5 случаях не была выполнена операция по причине направления в центральные медицинские научные центры г.Москвы и Санкт-Петербурга (n=4) или отказа пациента (n=1). Среди пациентов с мягкой формой (n=6) показания к ПТЭ имелись в 3 случаях (возраст младше 50 лет или уровень Са выше 0,25 ммоль/л), однако оперативное лечение проведено всем 6 пациентам только на основании визуализации новообразования ПЩЖ.

В соответствии с гистологической структурой обнаружены следующие морфологические формы поражения ПЩЖ: аденома – 98% (95%ДИ: 86-99,8) (42/43), гиперплазия – 2% (95%ДИ: 0,1-14) (1/43), случаев рака зафиксировано не было. Эти данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований, где имеется преобладание аденомы ПЩЖ среди всех случаев (80-85%), однако, по данным других авторов гиперплазия может выявляться 15-20%, а частота рака ОЩЖ составляет 1-5% случаев [8,12,198]. Одиночное поражение ПЩЖ наблюдалось в 90,7% случаев (95%ДИ: 77-97)

(39/43), множественное – в 9,3% (95%ДИ: 3-23) (4/43) случаев. Атипичное расположение аденомы ПЩЖ выявлено в 2 случаях: в средостении и в области ниже правой доли щитовидной железы. Нерадикальные операции были выполнены в 9 % (95%ДИ: 3-23) (4/43) случаев, что совпадает с данными, полученными Мокрышевой Н.Г. (8%) при послеоперационном обследовании 358 пациентов [7]. Выполнение нерадикальных операций было связано с множественным поражением или атипичным расположением ПЩЖ у пациентов с ПГПТ, а также с отсутствием оценки эффективности лечения в послеоперационном периоде по уровню ПТГ (ограничение доступности метода в более ранние годы). Подозрение на МЭН-синдром имели 6 пациентов, однако при дополнительных обследованиях (МРТ гипофиза, КТ брюшной полости) диагноз не подтвердился. У одной пациентки с выявленной гиперплазией ПЩЖ по данным морфологического обследования была удалена только одна измененная ПЩЖ, однако по УЗИ не исключалось множественное поражение. Данных о повторных операциях у этой пациентки по данным архива не найдено.

В раннем послеоперационном периоде на 2-4-е сутки после ПТЭ рекомендуется мониторинг уровня Са общего и/или Са⁺⁺ крови [12]. Среди ретроспективной группы пациентов с ПГПТ уровень Са общего и/или Са⁺⁺ был измерен у 81% пациентов (95%ДИ: 66-91) (35/43), медиана и квартили уровня Са общего составили 2,13 [2,05; 2,31] ммоль/л (n=20), Са⁺⁺ – 1,17 [0,86; 1,26] ммоль/л (n=29). В раннем послеоперационном периоде наблюдалось статистически значимое снижение уровня Са общего и Са⁺⁺ крови (рис. 10), при этом нормализация показателей произошла в 83% случаев (95%ДИ: 69-94) (30/35), а гипокальциемия наблюдалась у 45% пациентов (95%ДИ: 29-63) (16/35). По данным других исследователей гипокальциемия может обнаруживаться с частотой от 15 до 60% случаев ПГПТ после ПТЭ в связи с характерным наличием синдрома «голодных костей» [7,183]. Внутривенное введение раствора СаСl₂ для купирования гипокальциемии потребовалось в 32% (95%ДИ: 17-49) (11/35) случаев.

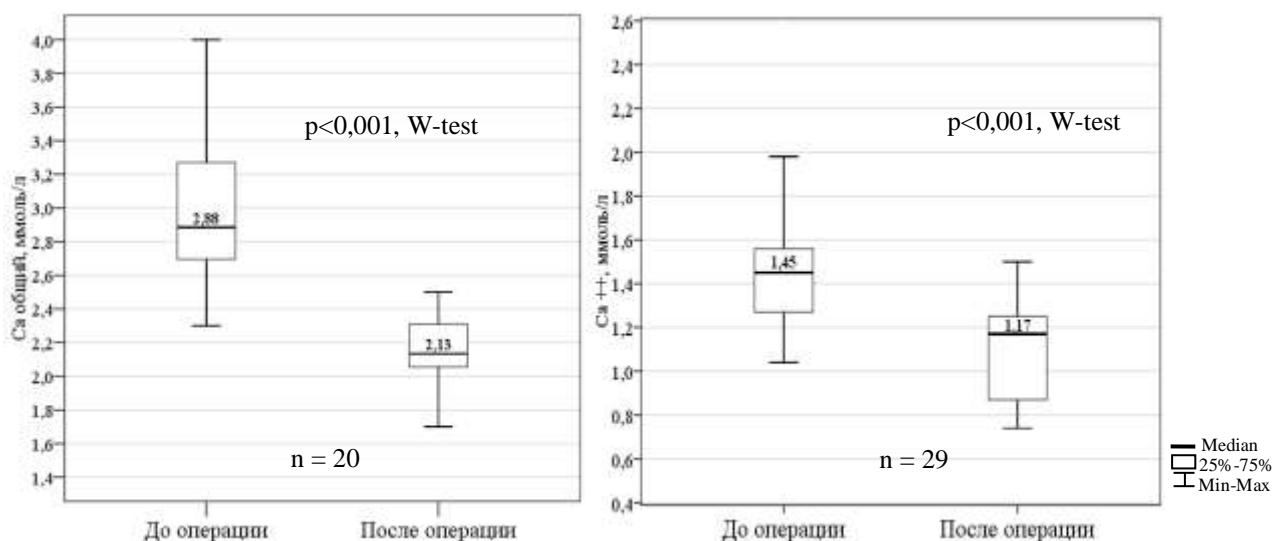


Рис. 10. Сравнительная характеристика уровня Са общего и Са⁺⁺ у пациентов ретроспективной группы ПГПТ до и после оперативного лечения

Медиана и квантили уровня ПТГ в послеоперационном периоде составили 50 [27; 67] пг/мл (min 7,3, max 404) (n=21), наблюдалось статистически значимое снижение показателя ПТГ относительно исходного значения у всех обследованных (рис. 11), нормализация ПТГ произошла у 67% пациентов (95%ДИ: 43-84) (14/21).

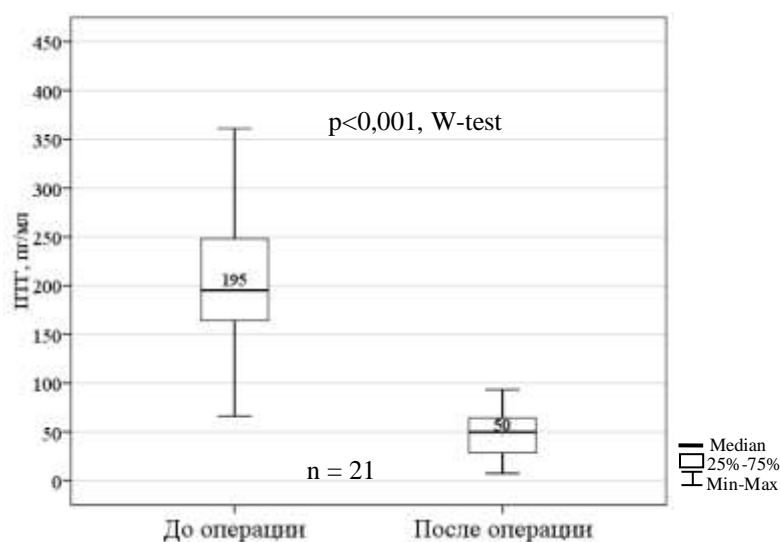


Рис. 11. Сравнительная характеристика уровня ПТГ у пациентов ретроспективной группы ПГПТ до и после паратиреоидэктомии

Заместительная терапия препаратами Са была назначена 51% пациентов (95%ДИ: 36-66) (22/43), средняя доза Са составила 1000 мг/сут. Лечение препаратами витамина D рекомендовано у половины пациентов –

холекальциферол (51%, 95%ДИ: 36-66, 22/43) в средней суточной дозе 400 МЕ, в двух случаях был рекомендован альфакальцидол в дозе 2 мкг/сут.

Среди пациентов ретроспективной группы с выявленным остеопорозом в 41% случаев (95%ДИ: 21-63) (9/22) были назначены препараты для лечения этого осложнения, к ним относились бисфосфонаты, стронция ранелат и цинакальцет.

Обобщая результаты лечения, отмечаем, что преобладающим методом лечения ПГПТ в Архангельской области является ПТЭ в связи с превалированием манифестных форм ПГПТ, а при морфологическом исследовании в большинстве случаев выявляется аденома ПЩЖ. В послеоперационном периоде необходимо наблюдение показателей фосфорно-кальциевого обмена и уровня ПТГ в связи с частым развитием гипокальциемии, которая требует адекватной заместительной терапии, а также в связи с возможностью развития рецидива заболевания.

3.2. Результаты скрининга на гиперкальциемию у населения, прикрепленного к поликлинике РЖД г. Архангельска

Одним из основных маркеров ПГПТ является наличие гиперкальциемии, поэтому нами было предпринято проведение скринингового исследования для измерения уровня Са крови у 1100 пациентов крупной поликлиники г. Архангельска без ранее установленного диагноза ПГПТ.

Выборка из 1100 скринированных пациентов включала 43,3% мужчин и 56,7% женщин (соотношение 1:1,3), медиана и квартили возраста составили 46 [35; 58] лет (от 19 до 92 лет) (табл. 10). Медиана и квартили уровня Са общего крови в популяции составили 2,33 [2,24; 2,41] ммоль/л, медиана и квартили уровня Са⁺⁺ крови имели тенденцию к гипокальциемии и составили 1,13 [1,10; 1,16] ммоль/л.

Таблица 10

Половозрастная характеристика пациентов по данным скрининга

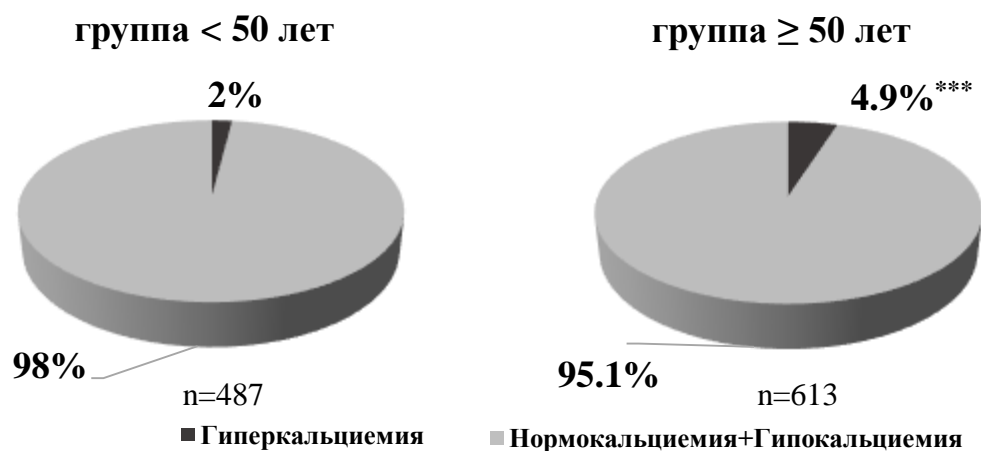
Возрастная группа	(n=1100)					Всего	Соотношение по возрасту	
	Мужчины		Женщины		М/Ж			
18-29	94	58,4%	67	41,6%	1,4:1	161	14,6%	55,6%
30-39	135	58,2%	97	41,8%	1,4:1	232	21%	
40-49	91	41,4%	129	58,6%	1:1,4	220	20%	
50-59	92	39,1%	143	60,9%	1:1,5	235	21,4%	44,4%
60-69	36	23,2%	119	76,8%	1:3,3	155	14%	
70 и старше	28	28,9%	69	71,1%	1:2,5	97	9%	
Всего	476	43,3%	624	56,7%	1:1,3	1100	100%	

Из общей выборки пациентов (n=1100) по двухкратному измерению уровня Са общего и Са⁺⁺ крови нами были выделены три группы (см. материалы и методы):

- группа пациентов с гиперкальциемией (n=36);
- группа пациентов с уровнем Са крови на верхней границе нормы (n=16);
- группа пациентов с нормокальциемией (n=38) (рис.1).

Частота гиперкальциемии по данным двух измерений при скрининге составила 3,3% (36/1100). По данным других исследований частота гиперкальциемии варьирует и может составлять от 0,6% до 5% [1,136,177], а по данным исследования в трех различных регионах России средняя частота ее составила 5% [7]. Частота гиперкальциемии у пациентов старше 50 лет была значимо выше по сравнению с пациентами младше 50 лет (4,9%, 95%ДИ: 3-7 (24/487) vs 2%, 95%ДИ: 1-3 (12/613), p=0,006, χ^2) (рис. 12). Среди женщин в группе старше 50 лет частота повышенного уровня Са была статистически значимо больше по сравнению с группой женщин младше этого возраста (5,7%, 95%ДИ: 3-9 (19/331) vs 1,7%, 95%ДИ: 0,6-4) (5/293)), p=0,0017, χ^2 с поправкой Йейтса). В исследовании Palmer M. и соавторов было отмечено, что частота гиперкальциемии у женщин старше 60 лет увеличивалась почти в 3 раза [136]. У мужчин частота гиперкальциемии в возрасте более 50 лет составила 3,8% (95%ДИ: 2-8) (6/156) и значимо не

отличалась от частоты у пациентов младше 50 лет – 1,8% (95%ДИ: 0,7-4) (6/320) ($p=0,329$, χ^2 с поправкой Йейтса).



*** - статистически значимые отличия между показателями, $p=0,006$ (χ^2).

Рис.12. Частота гиперкальциемии в двух возрастных группах по результатам скрининга (n=1100), %

Среди пациентов гиперкальциемической группы соотношение мужского и женского пола составило 1:2,2, при этом мужчины с гиперкальциемией были статистически значимо младше женщин (49,5 [27; 66] vs 64 [50; 73] лет, $p=0,034$, U-test). Статистически значимых отличий по уровню Са общего и Са⁺⁺ среди мужчин и женщин выявлено не было. В общем по группе повышение как Са общего, так и Са⁺⁺ наблюдалось в 72% случаев (95%ДИ: 54-85) (26/36), изолированное повышение Са общего выявлено у 25% пациентов (95%ДИ: 13-43) (9/36), изолированное повышение Са⁺⁺ – в 3% случаев (95%ДИ: 0,1-16) (1/36).

Для дальнейшей диагностики ПГПТ в трех группах проводилось биохимическое и гормональное обследование. Было выявлено, что уровень ПТГ статистически значимо различался между группами гиперкальциемии и нормокальциемии (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов в зависимости от уровня кальция крови по данным скрининга

	(1) Группа гиперкальциемии	(2) Группа верхн. границы Са	(3) Группа нормокальциемии	Уровень P
n	36	16	38	
Возраст, лет	59 [46; 69]	53 [45; 64]	51 [39; 62]	*P=0,125
Соотношение м/ж, % (абс)	33%/67% (12/24)	38%/62% (6/10)	37%/63% (14/24)	P1=0,866 P2=0,778 P3=0,929
Са общий, ммоль/л	2,61 [2,57; 2,64]	2,56 [2,55; 2,56]	2,32 [2,27; 2,40]	*P<0,001 P1,2,3<0,001
Са ++, ммоль/л	1,33 [1,29; 1,39]	1,27 [1,24; 1,28]	1,17 [1,15; 1,20]	*P<0,001 P1,2,3<0,001
ПТГ, пг/мл	54 [40; 94]	41 [31; 56]	30 [25; 42]	* P<0,001 P1=0,049 P2<0,001 P3=0,047
25ОНD, нг/мл	30,5 [21,7; 49,4]	28,5 [24,1; 42,3]	31,9 [20,2; 42,5]	*P=0,997
Креатинин, ммоль/л	86,9 [75,4; 97]	79 [65; 91]	66 [59; 78]	*P=0,427
ЩФ, Ед/л	204 [159; 230]	187 [167; 220]	178 [157; 227]	*P=0,629
Фосфор, ммоль/л	1,13 [0,99; 1,36]	1,21 [1,02; 1,47]	1,11 [1,01; 1,49]	*P=0,737

*Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. P1– Сравнение между группой 1 и 2; P2– Сравнение между группой 1 и 3; P3– Сравнение между группой 2 и 3. Соотношение мужчин и женщин в группах сравнивалось попарно с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень P <0,017.

На следующем этапе среди пациентов трех групп исключались случаи с нормальным или сниженным уровнем ПТГ (рис. 1).

Среди пациентов с гиперкальциемией (n=36) нормальный уровень ПТГ выявлен у 18 человек, при этом причинами гиперкальциемии у них являлись: злокачественные новообразования – у 5 пациентов (13,8%), применение тиазидных диуретиков – у 4 пациентов (11,1%), у одного пациента – тиреотоксикоз (2,7%). У 8 человек (22%) причину гиперкальциемии не удалось установить. Среди оставшихся 18 пациентов с повышенным уровнем ПТГ в 1 случае установлен вероятный диагноз семейной

гипокальциурической гиперкальциемии, данный пациент также был исключен из дальнейшего наблюдения.

В группе пациентов с уровнем Са крови на верхней границе нормы (n=16) нормальный уровень ПТГ наблюдался у 10 пациентов, которые были исключены из дальнейшего исследования. У 6 пациентов с повышенным ПТГ проводилась проба с назначением препаратов витамина D (см. материалы и методы), при этом у 3 пациентов был диагностирован ВГПТ. У оставшихся 3 пациентов наблюдались преходящие гиперкальциемические значения и уровень ПТГ оставался стойко повышенным, вследствие чего был установлен диагноз ПГПТ.

Среди нормокальциемической группы пациентов (n=38) у 31 человека определен нормальный уровень ПТГ, эти пациенты были включены в группу контроля. У 7 пациентов с повышенным ПТГ также проводилась проба с назначением препаратов витамина D (см. материалы и методы), вторичный гиперпаратиреоз был подтвержден у 6 пациентов, которые были исключены из дальнейшего исследования. У одной пациентки был установлен диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ.

Таким образом, из трех групп обследованных пациентов по лабораторным данным был обнаружен 21 пациент с ПГПТ: 17 пациентов из группы с гиперкальциемией, 3 пациента из группы с уровнем Са на верхней границе нормы и 1 пациент из нормокальциемической группы (рис. 1). Эти пациенты сформировали скрининговую группу пациентов с ПГПТ и продолжили обследование, включавшее визуализирующие исследования ПЩЖ и поиск наличия осложнений ПГПТ.

3.3. Исследование клинической картины, диагностики и лечения

ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге

3.3.1. Синдромальная структура ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге

По результатам проведенного скрининга диагноз ПГПТ был установлен у 1,9% обследованных на гиперкальциемию пациентов (95%ДИ: 1,2-2,9) (21/1100). При исследовании половозрастной характеристики в скрининговой группе ПГПТ нами определено, что медиана и квартили возраста составили 61 [51; 72] лет, преобладали лица старше 50 лет (табл. 12), статистически значимых отличий по возрасту с ретроспективной ($p=0,181$, U-test) и контрольной ($p=0,052$, U-test) группами не выявлено. Среди пациентов скрининговой группы женщины составили большинство случаев – 66,7% (95%ДИ: 43-84) (14/21) (табл. 13), что совпадало с данными ретроспективной группы ПГПТ. Однако распределение по полу имело некоторые отличия: соотношение мужчин и женщин составило в среднем 1:2 (табл. 13) в сравнении с ретроспективными данными, где это соотношение составило 1:23. В группе лиц старше 50 лет в скрининговой группе соотношение мужчин и женщин приближалось к показателю 1:4, что было сопоставимо с результатами зарубежных исследований (1:3-1:5) [16]. Более частое выявление мужчин среди пациентов с ПГПТ, диагностированных при скрининге, и более частое обнаружение мягких форм у них (42%) показывает важность проведения анализа на уровень Са крови, которое является рутинным обследованием в странах Западной Европы и США.

Таблица 12

Половозрастная характеристика пациентов с ПГПТ, выявленных по результатам скрининга на уровень кальция крови

Возрастная группа	Количество случаев			Соотношение	
	Мужчины	Женщины	М/Ж		
19-29	1	0	1:0	4,5%	23%
30-39	1	0	1:0	4,5%	
40-49	1	2	1:2	14%	
50-59	1	4	1:4	24%	77%

60-69	2	4	2:4	29%
70 и старше	1	4	1:4	24%
Всего	7	14	1:2	100%

Выявлено, что менопауза на момент обследования наступила у 93 % пациенток (95%ДИ: 64-99) (13/14) скрининговой группы ПГПТ, из них ранняя менопауза (до 45 лет) – у 1 пациентки. Факт преобладания пациенток в менопаузе среди скрининговой группы ПГПТ совпадает как с ретроспективными данными, так и с результатами других исследователей [92,142] и подчеркивает необходимость особого внимания к данной когорте, относящейся к основной группе риска ПГПТ.

Таблица 13

Сравнительная характеристика половозрастных показателей в двух группах ПГПТ и контрольной группе

	Ретроспективная группа ПГПТ	Скрининговая группа ПГПТ	Группа контроля
n	48	21	31
Возраст, лет	56,5 [53; 61]	61 [51; 72]	53 [49; 63]
Женщины, % (абс)	96% (46) (95%ДИ: 85-99)	66,7% (14) (95%ДИ: 43-85)	65,5% (20) *** (95%ДИ: 45-80)
Мужчины, % (абс)	4% (2) (95%ДИ: 0,7-15)	33,3% (7) (95%ДИ: 15-57)	34,5% (11) *** (95%ДИ: 20-55)
Соотношение м/ж	1:23	1:2-1:4	1:1,8

Выделение – статистическая значимость различий между ретроспективной и скрининговой группой ПГПТ ($p=0,004$, χ^2 с поправкой Йейтса), ***- между ретроспективной группой ПГПТ и группой контроля ($p<0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса). Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,017$.

Все выявленные случаи ПГПТ в результате проведения скрининга, как и при ретроспективном анализе, были разделены на формы в зависимости от клинических проявлений: костная, висцеральная, смешанная и мягкая формы (рис. 13).

Среди пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, манифестные формы выявлены в 62% случаев (95%ДИ: 39-81) (13/21). Самыми частыми формами ПГПТ у них были мягкая и костная формы – по 38% случаев

(95%ДИ: 19-61) (8/21 и 8/21), висцеральная форма составила 14% случаев (95%ДИ: 3,7-37) (3/21), смешанная форма – 10% случаев (95%ДИ: 1,6-32) (2/21). В сравнении с данными ретроспективного анализа мягкая форма ПГПТ у пациентов скрининговой группы ПГПТ выявлялась статистически значимо чаще по сравнению с ретроспективной группой (38% (95%ДИ: 19-61) (8/21) vs 12% (95%ДИ: 5-26) (6/48), $p=0,036$, χ^2 с поправкой Йейтса).

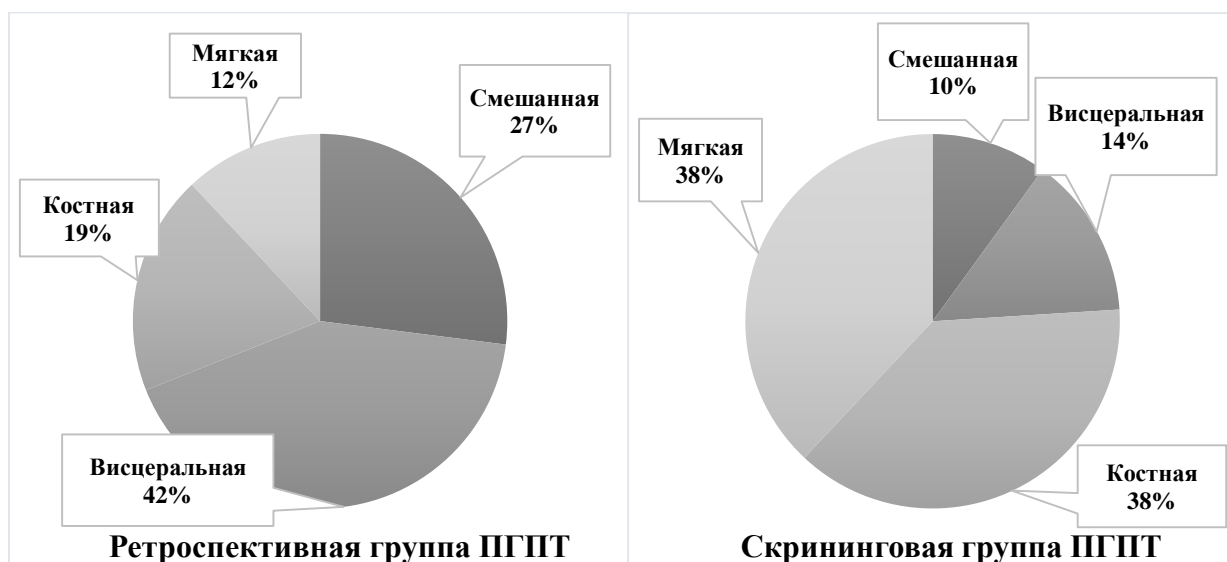


Рис. 13. Сравнительная характеристика частоты клинических форм ПГПТ у пациентов ретроспективной (n=48) и скрининговой (n=21) групп пациентов, %

Нами определено, что среди пациентов женского пола костная форма ПГПТ регистрировалась часто – в 43% (95%ДИ: 19-70) случаев, что можно объяснить сочетанным поражением костной системы, встречающимся в постменопаузальном периоде. У пациентов мужского пола с одинаковой частотой выявлялись костная и висцеральная формы ПГПТ (табл. 14).

**Таблица 14
Соотношение форм ПГПТ в зависимости от пола у пациентов, выявленных при скрининге ПГПТ (n=21)**

	Смешанная	Костная	Висцеральная	Мягкая	Всего
Мужчины	0 (0%)	2 (29%)	2 (29%)	3 (42%)	7
Женщины	2 (14%)	6 (43%)	1 (7%)	5 (36%)	14

Среди пациентов с мягкой формой заболевания в общей группе малосимптомная форма (наличие остеопении по DEXA) выявлена у 75%

пациентов (95%ДИ: 35-95) (6/8), асимптомная форма наблюдалась у 25% пациентов (95%ДИ: 4-64) (2/8). Нормокальциемический вариант наблюдался у одной пациентки с костной формой ПГПТ.

Таким образом, по результатам проведенного скрининга на уровень Са крови у населения крупной поликлиники было показано, что частота выявления ПГПТ была высокой и составила около 2%, отмечены больший удельный вес пациентов мужского пола и более частое обнаружение мягких форм заболевания среди пациентов обоих полов по сравнению с группой госпитализированных пациентов в 2005-2015 гг., что подчеркивает важность проведения рутинного измерения уровня Са крови для более раннего выявления и диагностики ПГПТ.

3.3.2. Особенности клинического течения случаев ПГПТ, выявленных при скрининге

3.3.2.1. Состояние костной ткани у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге

Среди пациентов скрининговой группы ПГПТ жалобы со стороны костно-мышечной системы наблюдались в 76% (95%ДИ: 52-91) случаев. Преобладающими, как и в ретроспективной группе, являлись жалобы на артралгии (62%, 95%ДИ: 39-81) в крупных суставах (коленном, тазобедренном, голеностопном, плечевом). Боли в костях – в поясничном отделе позвоночника, бедрах и голених – отмечали 43% пациентов (95%ДИ: 23-65), большинство из них были пациенты с костной и смешанной формой ПГПТ. Однако пациенты с мягкой формой также отмечали костные боли в области позвоночника, бедер и предплечий (14%, 95%ДИ: 3,7-37), к ним относились три женщины в постменопаузе, у которых могли присутствовать сочетанные изменения в костной системе. Мышечная слабость отмечалась в 43% (95%ДИ: 23-65), нарушение походки – в 33% (95%ДИ: 15-57), снижение роста – в 28% случаев (95%ДИ: 12-52), что сходно с полученными ретроспективными данными и результатами других исследований [111,144].

Всем пациентам скрининговой группы ПГПТ (n=21) независимо от наличия жалоб и предшествующих переломов была выполнена ДEXA в трех проекциях для диагностики остеопороза. Остеопороз в одной или более проекциях был выявлен у 10 пациентов (48%, 95%ДИ: 26-69), что было статистически значимо реже, чем в ретроспективной группе (79%, 95%ДИ 59-91) ($p=0,025$, χ^2 с поправкой Йейтса). Остеопения в одной или более проекциях отмечена у 7 пациентов (33%, 95%ДИ: 15-57). В 19% случаев (95%ДИ: 6-42) (4/21) показатели МПКТ находились в пределах нормы. Среди различных проекций исследования остеопороз чаще всего наблюдался в области дистальной трети лучевой кости (43%, 95%ДИ: 23-65) (9/21) (рис. 14, 15), что совпадает с результатами ретроспективного анализа и других исследователей [38,100].

Рассматривая результаты, полученные внутри скрининговой группы ПГПТ отмечаем, что показатели МПКТ при мягкой форме заболевания были более высокими по сравнению с манифестной формой ПГПТ во всех проекциях, значимые различия нами были получены в области поясничного отдела позвоночника и в общем по бедру (табл. 15).

Таблица 15

Сравнительная характеристика МПКТ у пациентов с манифестной и мягкой формами скрининговой группы ПГПТ по данным ДEXA

	Манифестная форма	Мягкая форма	P (U-test)
n	13	8	
Возраст, лет	68 [56; 74]	53,5 [37; 65]	P=0,086
ИМТ, кг/м ²	28,2 [24,1; 32,3]	29,2 [22,4; 31,4]	P=0,750
МПКТ поясн/отд, г/см ²	0,91 [0,75; 0,955]	1,01 [0,96; 1,1]	P=0,016
МПКТ ш/б, г/см ²	0,69 [0,62; 0,83]	0,811 [0,73; 0,99]	P=0,053
МПКТ общ/б, г/см ²	0,911 [0,776; 0,98]	1,05 [0,92; 1,16]	P=0,045
МПКТ дист1/3луч, г/см ²	0,577 [0,51; 0,661]	0,666 [0,622; 0,739]	P=0,104

Поясн/отд – поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄), ш/б – шейка бедра, общ/б – общее бедро, дист1/3луч – дистальная треть лучевой кости.

Среди пациентов с мягкой формой остеопения дистальной трети предплечья выявлена в 50% случаев (95%ДИ: 17-82) (4/8) (табл. 16), что может свидетельствовать о влиянии даже небольшого повышения ПТГ при этой форме на костную ткань с преимущественно кортикальным строением,

поэтому необходимо наблюдение таких пациентов в динамике для выявления прогрессирования остеопороза и развития манифестной формы ПГПТ.

Таблица 16

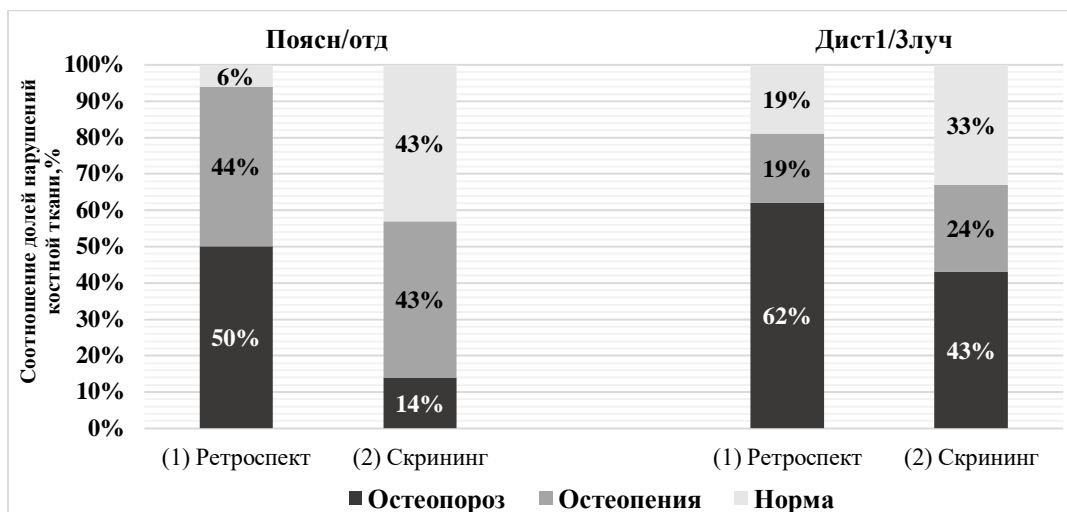
Соотношение частот различных состояний костной ткани в зависимости от формы ПГПТ в скрининговой группе по данным DEXA

	Заключение по DEXA	Форма ПГПТ			
		Смешанная (n=2)	Костная (n=8)	Висцеральная (n=3)	Мягкая (n=8)
Поясн/отд, г/см ²	Остеопороз	0	3 (38%)	0	0
	Остеопения	2 (100%)	4 (50%)	2 (67%)	1 (12%)
	Норма	0	1 (12%)	1 (33%)	7 (88%)
Ш/б, г/см ²	Остеопороз	1 (50%)	1 (38%)	0	0
	Остеопения	1 (50%)	5 (50%)	1 (33%)	3 (38%)
	Норма	0	2 (12%)	2 (67%)	5 (62%)
Общ/б, г/см ²	Остеопороз	0	0	0	0
	Остеопения	2 (100%)	3 (38%)	0	1 (12%)
	Норма	0	5 (62%)	3 (100%)	7 (88%)
Дист1/3луч, г/см ²	Остеопороз	1 (50%)	5 (62%)	0	0
	Остеопения	1 (50%)	3 (38%)	0	4 (50%)
	Норма	0	0	3 (100%)	4 (50%)

Поясн/отд – поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄), Ш/б – шейка бедра, Общ/б – общее бедро, Дист1/3луч – дистальная треть лучевой кости.

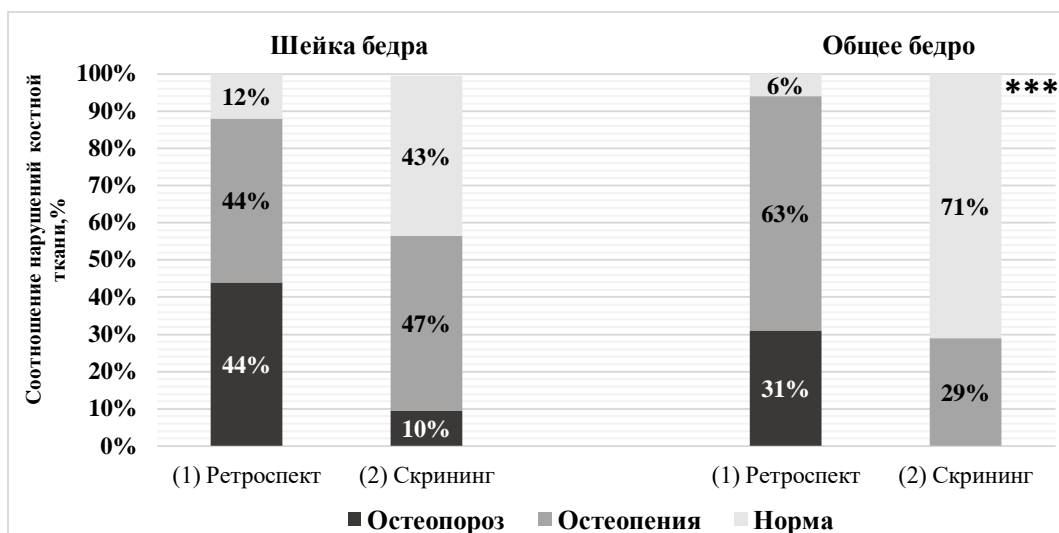
Сравнительный анализ состояния костной ткани у пациентов ретроспективной и скрининговой групп ПГПТ. При сравнении процентного соотношения нарушений костной ткани по DEXA количество пациентов с остеопорозом во всех обследованных отделах скелета в скрининговой группе было меньшим по сравнению ретроспективной группой (рис. 14, 15). Процент нормальных значений МПКТ (в соответствии с возрастной нормой) преобладал в скрининговой группе в области общего бедра (рис. 15). Эти данные могут говорить о том, что воздействие повышенного уровня ПТГ на костную ткань было менее длительным у пациентов, выявленных с помощью скрининга, и диагноз ПГПТ в этой группе был поставлен на более ранней стадии.

Частота остеопороза в дистальном отделе предплечья составила 43% (95%ДИ: 23-65) (9/21) в сравнении с 62% (95%ДИ: 36-84) (10/16) в группе госпитализированных пациентов, однако не достигла уровня значимости.



Поясн/отд – поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄), Дист1/3луч – дистальная треть лучевой кости.

Рис. 14. Сравнительный анализ соотношения частот различных состояний костной ткани в поясничном отделе позвоночника и дистальной трети лучевой кости у пациентов ретроспективной (n=16) и скрининговой (n=21) групп по данным DEXA, %



Примечание: *** при $p < 0,001$ – статистически значимые различия между пациентами ретроспективной и скрининговой группы ПГПТ (χ^2 с поправкой Йейтса). Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,0085$.

Рис. 15. Сравнительный анализ соотношения частот различных состояний костной ткани в области шейки бедра и в общем по бедру у пациентов ретроспективной (n=16) и скрининговой (n=21) групп по данным DEXA, %

При проведении сравнения уровня МПКТ у пациентов с манифестной формой в ретроспективной и скрининговой группах было выявлено, что средние показатели МПКТ в скрининговой группе были статистически значимо более высокими во всех обследованных отделах скелета по данным DEXA ($p < 0,01$) (табл. 17). Сравнение МПКТ при мягкой форме в двух

группах было невозможно в связи с отсутствием данных МПКТ у пациентов с мягкой формой в ретроспективной группе по данным историй болезни. Показатели МПКТ в контрольной группе были наиболее высокими по сравнению с двумя группами ПГПТ, однако значимые отличия получены только с ретроспективной группой (табл. 17).

Таблица 17

Сравнительная характеристика МПКТ у пациентов с манифестной формой ретроспективной и скрининговой групп ПГПТ в сравнении с группой контроля

	Ретроспективная группа ПГПТ (1)	Скрининговая группа ПГПТ (2)	Группа контроля (3)	Уровень Р*
n	15	13	16	
Возраст, лет	61 [56; 63,5]	68 [56; 74]	59 [54; 67]	*P=0,071
Пол м/ж, % (abc)	7%/ 93% (1/14)	31%/69% (4/9)	38%/62% (6/10)	P1=0,244 P2=0,105 P3=0,990
Менопауза, % (abc)	93% (13)	89% (8)	80% (8)	P1=0,275 P2=0,073 P3=0,806
ИМТ, кг/м ²	25 [22; 31]	28 [24; 32]	27 [23; 29]	*P=0,759
МПКТ поясн/отд, г/см ²	0,73 [0,76; 0,95]	0,91 [0,75; 0,955]	1,036 [0,889; 1,13]	*P=0,012 P1=0,003 P2=0,004 P3=0,815
МПКТ ш/б, г/см ²	0,573 [0,514; 0,664]	0,69 [0,62; 0,83]	0,731 [0,64; 0,876]	*P=0,018 P1=0,008 P2=0,003 P3=0,327
МПКТ общ/б, г/см ²	0,676 [0,625; 0,775]	0,911 [0,776; 0,98]	0,951 [0,762; 1,084]	*P=0,002 P1=0,005 P2=0,003 P3=0,506
МПКТ дист1/3 луч, г/см ²	0,457 [0,41; 0,53]	0,577 [0,51; 0,661]	0,684 [0,554; 0,692]	*P=0,001 P1=0,005 P2<0,001 P3=0,639

Поясн/отд – поясничный отдел позвоночника (L₁-L₄), Ш/б – шейка бедра, Общ/б – общее бедро, Дист1/3луч – дистальная 1/3 лучевой кости.

*Сравнение количественных данных в нескольких группах с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. P1– Сравнение между группой 1 и 2; P2– Сравнение между группой 1 и 3; P3– Сравнение между группой 2 и 3. Соотношение мужчин и женщин в группах и процент женщин в менопаузе сравнивались попарно с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым при попарных сравнениях принимался уровень P < 0,017.

Анализируя частоту случаев низкоэнергетических переломов по данным анамнеза у пациентов с ПГПТ, обнаруженных в результате скрининга, нами зафиксировано 7 случаев (33,3%, 95%ДИ: 15-57) с локализацией в дистальной трети лучевой кости (переломы Коллиса и Смитта). В двух случаях в связи с жалобами на болевой синдром у пациентов с остеопорозом была назначена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника, однако данных за компрессионные переломы позвонков не было выявлено. Более тяжелые переломы костей других локализаций, таких как медиальная шейка бедра или диафиз бедра, в отличие от ретроспективной группы ПГПТ, не наблюдались.

Для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена нами был исследован уровень витамина 25ОНД у скринированных пациентов с ПГПТ и проведен сравнительный анализ его частоты с показателями пациентов ретроспективной и контрольной групп. В скрининговой группе ПГПТ дефицит 25ОНД диагностирован у 29% пациентов (95%ДИ: 12-42) (6/21), которые имели манифестную форму ПГПТ, из них выраженный дефицит наблюдался в 10% случаев (95%ДИ: 1,6-32) (2/21) при костной форме ПГПТ. Недостаточность 25ОНД наблюдалась у 29% пациентов (95%ДИ: 12-42) (6/21), а нормальные значения выявлены у 42% человек (95%ДИ: 23-65) (9/21) с ПГПТ, среди которых большинство представляли пациенты мягкой формы.

Обнаружено статистически значимое различие медианы уровня 25ОНД между ретроспективной и скрининговой группами (табл. 18), что может отражать меньшую степень нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, выявленных с помощью рутинного определения Са крови. В группе контроля выявлен наибольший процент нормальных значений уровня 25ОНД и наименьший процент его дефицита, без значимых отличий со скрининговой группой ПГПТ.

Таблица 18

Сравнительный анализ уровня 25ОНD у пациентов ретроспективной и скрининговой групп ПГПТ по сравнению с группой контроля

	Ретроспективная группа (1)	Скрининговая группа (2)	Группа контроля (3)	Уровень P*
n	13	21	31	
25ОНD, нг/мл	14,3 [9,6; 19,4]	24,2 [19,1; 49,7]	33 [24,6; 53,3]	*P<0,001 P1=0,001 P2<0,001 P3=0,225
Норма %, (абс) (>30 нг/мл)	15% (2) (95%ДИ: 3-46)	43% (9) (95%ДИ: 23-66)	61% (19) (95%ДИ: 42-77)	P1=0,199 P2=0,015 P3=0,306
Недостаток %, (абс) (20-30 нг/мл)	0% (0)	29% (6) (95%ДИ: 12-52)	23% (7) (95%ДИ: 10-42)	P1=0,097 P2=0,157 P3=0,871
Дефицит %, (абс) (<20 нг/мл)	85% (11) (95%ДИ: 54-97)	29% (6) (95%ДИ: 12-52)	16% (5) (95%ДИ: 6-34)	P1=0,005 P2<0,001 P3=0,969

*Сравнение количественных данных в нескольких группах с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. P1– Сравнение между группой 1 и 2; P2– между группой 1 и 3; P3– между группой 2 и 3. Процентное соотношение уровня витамина D сравнивалось попарно с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень P <0,017.

Обобщая полученные данные, отмечаем, что пациенты с диагнозом ПГПТ требуют повышенного внимания со стороны лечащего врача, особенно при обследовании состояния костной системы. Во всех случаях необходимо направление на исследование DEXA для исключения скрытых нарушений костной ткани даже при отсутствии жалоб пациента и переломов в анамнезе. В комплексе с остеоденситометрией может выполняться рентгенография скелета, которая имеет высокую ценность для обнаружения тяжелых костных нарушений и неклинических переломов.

Раннее выявление случаев ПГПТ у пациентов скрининговой группы с помощью рутинного исследования Ca крови способствовало диагностике такого осложнения, как остеопороз, на более ранней стадии до развития тяжелых переломов и их рецидивирующего течения, наблюдалась более высокая МПКТ во всех проекциях скелета и меньшие нарушения фосфорно-кальциевого обмена по сравнению с госпитализированными пациентами.

3.3.2.2. Состояние мочевыводящей системы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге

По результатам проведенного скрининга обнаружено, что распространенность нефролитиаза у выявленных пациентов с ПГПТ составила 24% случаев (95%ДИ: 9-48) (5/21), что оказалось статистически значимо ниже в сравнении с ретроспективной выборкой пациентов по данным историй болезней (69%, 95%ДИ: 54-81) (33/48) ($p=0,002$, χ^2 с поправкой Йейтса). Выявленная частота нефролитиаза в группе контроля была также статистически значимо меньше в сравнении с ретроспективной группой (9,7% (95%ДИ: 3-27) (3/31) vs 69% (95%ДИ: 54-81) (33/48), $p<0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса), однако значимых различий с скрининговой группой не выявлено ($p=0,321$, χ^2 с поправкой Йейтса).

Медиана и квартили длительности нефролитиаза в скрининговой группе ПГПТ составили 3 [1; 7] года. Жалобы на почечные колики и рецидивирующее течение МКБ имели 14% пациентов (95%ДИ: 3,7-37) (3/21), однако операций по удалению конкрементов в анамнезе ни в одном из случаев проведено не было. По данным УЗИ МВС, как и при ретроспективном анализе случаев ПГПТ, преобладали камни небольшого размера (до 5 мм), средний размер камней составил 3 [1,5; 5] мм (min 1 мм, max 5 мм). Камней почек размером более 5 мм или кораллоидного нефролитиаза не выявлено ни в одном из случаев (рис. 16). У двоих пациентов с без наличия МКБ в анамнезе при проведении УЗИ почек были выявлены асимптомные почечные конкременты (40%, 95%ДИ: 7-83) небольшого размера (до 2 мм), что явилось показанием к оперативному лечению.

Нами не было отмечено статистически значимых отличий между уровнем Са крови у пациентов скрининговой группы с нефролитиазом и при его отсутствии, медиана и квартили уровня ПТГ в группе с нефролитиазом

составили 92,7 [69; 117] vs 86,3 [66; 107] пг/мл в группе без нефролитолиза (p>0,05, U-test).

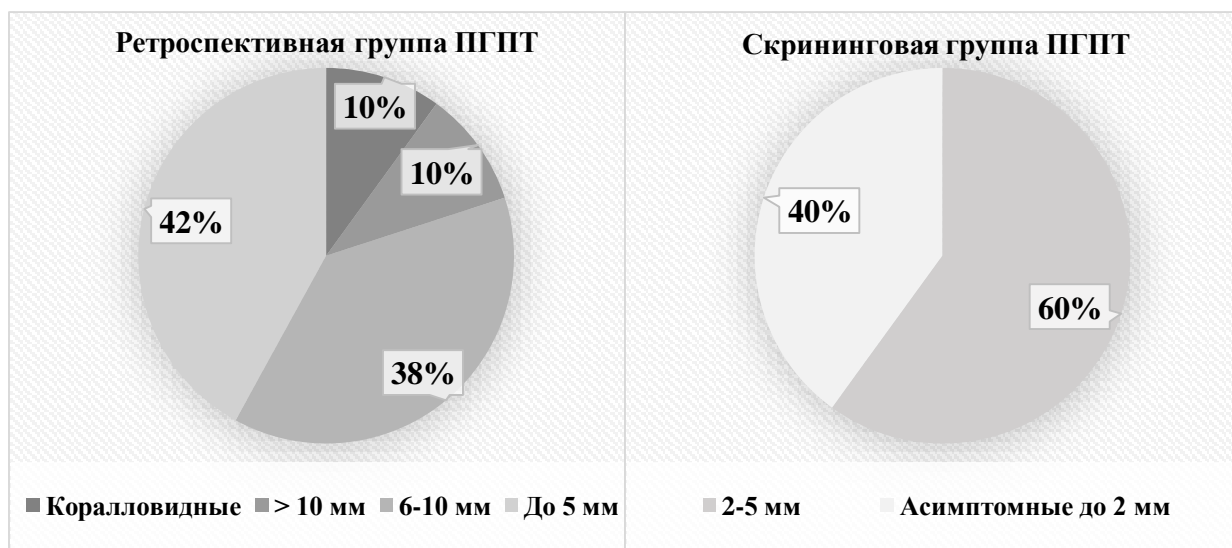


Рис. 16. Размер почечных конкрементов у пациентов с МКБ на фоне ПГПТ по данным визуализирующих методов исследования в ретроспективной (n=21) и скрининговой (n=5) группах, %

При исследовании уровня Са суточной мочи в скрининговой группе статистически значимых отличий с группой контроля выявлено не было (5,1 [4,1; 7] (n=21) vs 4,6 [3,8; 6,2] (n=31) ммоль/л, p=0,125, U-test), однако показатель был статистически значимо ниже в сравнении с ретроспективной группой (5,1 [4,1; 7] (n=21) vs 8,85 [5,4; 11,5] (n=19) ммоль/л, p<0,001, U-test), что отражает более низкие уровни гиперкальциурии и гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ, выявленных при рутинном анализе Са крови (рис. 17).

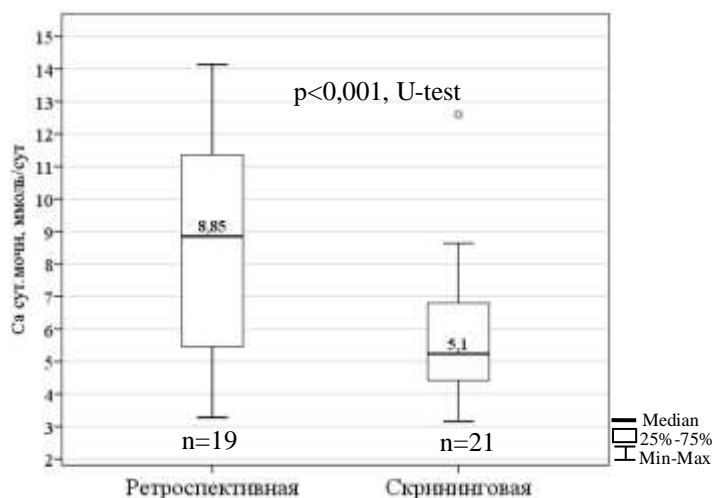


Рис. 17. Сравнительный анализ уровня суточной кальциурии в ретроспективной и скрининговой группах пациентов с ПГПТ, ммоль/сут

Снижение фильтрационной функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²), которое ассоциировано с ПГПТ и коррелирует с его тяжестью, среди выявленных нами случаев ПГПТ при скрининге наблюдалось у 24 % пациентов (95%ДИ: 9-48) (5/21), аналогично данным проведенного ретроспективного исследования (21%, (95%ДИ: 11-35) (10/48), $p=0,968$, χ^2 с поправкой Йейтса), что оказалось незначительно выше, чем по литературным данным (13-19%) [187]. В двух случаях у пациентов наблюдалось сочетание снижения СКФ <60 мл/мин/1,73м² с наличием нефролитиаза. Снижение СКФ с 60 до 90 мл/мин/1,73м² наблюдалось в 57% случаев (95%ДИ: 34-77) (12/21) в скрининговой группе, а у 19% пациентов (95%ДИ: 6-43) (4/21) уровень СКФ соответствовал норме (выше 90 мл/мин/1,73м³). Среди группы контроля снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² наблюдалось в 13% случаев (95%ДИ: 4-31) (4/31) и статистически значимо не различалось с другими группами.

Распространенность инфекции МВС среди скрининговой группы ПГПТ оказалась невысокой (14%, 95%ДИ: 3,7-37) (3/21) и была сопоставима с частотой инфекции МВС в группе контроля (13%, 95%ДИ: 4-31) (4/31), ($p=0,787$, χ^2 с поправкой Йейтса), но статистически значимых отличий по сравнению с ретроспективными данными получено не было (25%, 95%ДИ: 14-40) (12/48), $p=0,5$, χ^2 с поправкой Йейтса). У всех троих пациентов с инфекцией МВС скрининговой группы при обследовании наблюдалась бактериурия, а при анализе анамнестических данных было отмечено рецидивирующее течение хронического пиелонефрита. У двоих из них инфекция МВС сочеталась с нефролитиазом.

Таким образом, выявленная нами распространенность нефролитиаза у пациентов с ПГПТ по результатам скрининга оказалась значительно ниже ретроспективных данных, а течение МКБ отмечено более мягким или бессимптомным. Полученные нами результаты подтверждают данные мировых исследований, где частота нефролитиаза составляет до от 10 до 20% [187], и преобладают малосимптомные или асимптомные конкременты мочевыводящих путей небольшого размера. Данный факт показывает

положительный эффект проведения скрининга уровня Са у населения, что позволит выявлять мягкие формы ПГПТ до развития тяжелого осложненного нефролитиаза. Также считаем очень важным выполнение инструментального обследования почек всем пациентам с ПГПТ без наличия клиники нефролитиаза и включение пациентов с рецидивирующим течением МКБ независимо от размера камней в группу риска наличия ПГПТ.

Патология ЖКТ у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге.

Частота выявления язвенной болезни желудка или ДПК составила 14% (95%ДИ: 3,7-37) (3/21) на фоне ПГПТ у пациентов скрининговой группы и значимо не отличалась с ретроспективной и контрольной группами (рис. 18).

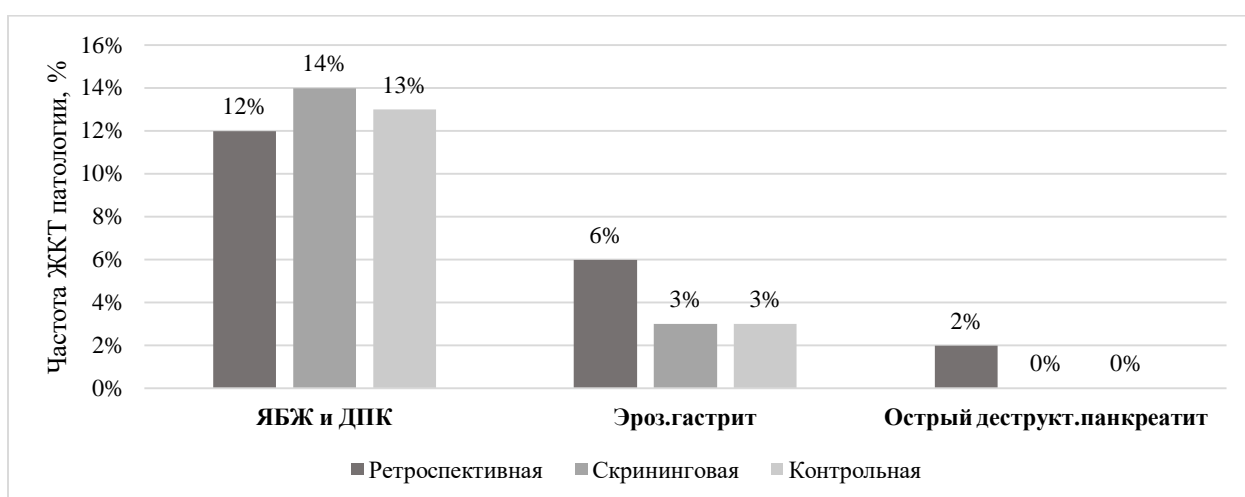


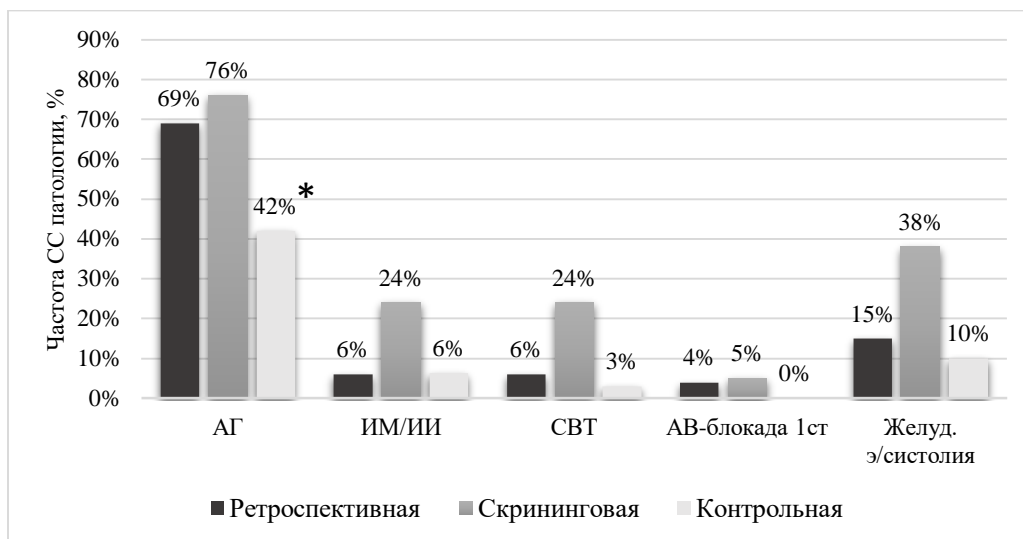
Рис. 18. Сравнительная частота патологии ЖКТ среди пациентов ретроспективной (n=48), скрининговой (n=21) и контрольной (n=31) групп, %

По данным анамнеза у пациентов скрининговой группы ПГПТ течение язвенной болезни характеризовалось рецидивированием и недостаточным ответом на противоязвенную терапию. Все пациенты с этим осложнением имели манифестную форму заболевания и были направлены на оперативное лечение ПГПТ. Случаев острого деструктивного панкреатита среди данной группы не зафиксировано.

3.3.2.3. Патология сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге

Данные некоторых исследований по проблематике ПГПТ говорят о более высокой смертности от ССЗ по сравнению со здоровыми людьми среди пациентов как с манифестной, так и с мягкой формами ПГПТ [29,197]. В скрининговой группе ПГПТ по нашим данным была зафиксирована высокая частота острых сердечно-сосудистых событий (24%, 95%ДИ: 9-48, 5/21): инфаркт миокарда в 14% случаев (95%ДИ: 3,7-37) (3/5), ишемического инсульта в 14% случаев (95%ДИ: 3,7-37) (3/5). У одного пациента в анамнезе выявлены оба этих осложнения. Большинство пациентов с острыми сердечно-сосудистыми осложнениями имели манифестную форму ПГПТ, однако в одном случае ишемический инсульт наблюдался у пациента с мягкой формой ПГПТ. Выявленная высокая частота сердечно-сосудистых событий у скрининговых пациентов с ПГПТ, несмотря на более мягкое течение заболевания, с нашей точки зрения, отражает негативное влияние повышенного уровня ПТГ на состояние сердечно-сосудистой системы, а также может быть связана с наличием сопутствующей патологии. В группе контроля частота инфаркта миокарда в анамнезе составила 6% (95%ДИ: 1,1-22) (2/31), однако статистически значимо не отличалась с двумя группами ПГПТ (рис. 19).

Как и в ретроспективной группе, частота АГ у пациентов скрининговой группы ПГПТ была высокой и составила 76% (95%ДИ: 52-91) (16/21), при манифестной форме – 85% (95%ДИ: 54-97) (11/13) случаев, при мягкой форме – 63% (95%ДИ: 26-90) (5/8) случаев, различия по формам не были значимыми ($p=0,531$, χ^2 с поправкой Йейтса). В группе контроля выявленная частота АГ была статистически значимо ниже в сравнении с ретроспективной группой ПГПТ (42% (95%ДИ: 25-61) (13/31) vs 69% (95%ДИ: 54-81) (33/48), $p=0,012$, χ^2 с поправкой Йейтса), а со скрининговой группой ПГПТ значимых отличий не получено (42% (95%ДИ: 25-61) (13/31) vs 76% (95%ДИ: 52-91) (16/21), $p=0,032$, χ^2 с поправкой Йейтса) (рис. 19).



СВТ-суправентрикулярная тахикардия, ИМ/ИИ – инфаркт миокарда или ишемический инсульт, АГ – артериальная гипертензия, желуд.э/систолия – желудочковая экстрасистолия

Примечание: *-статистически значимые различия между ретроспективной группой и группой контроля $p=0,012$ (χ^2 с поправкой Йейтса). Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,017$.

Рис. 19. Сравнительная характеристика частоты сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ в ретроспективной (n=48), скрининговой (n=21) и контрольной (n=31) группах, %

Повышение АД до 1 степени среди пациентов с АГ скрининговой группы наблюдалось в 81% случаев (95%ДИ: 54-95) (13/16), а в 19% случаев – до 2 степени (95%ДИ: 5-46) (3/16). Повышения АД до 3 степени в данной группе не зафиксировано при неоднократных измерениях, в отличие от ретроспективной группы. Среди пациентов группы контроля также преобладала 1 степень повышения АД – в 84% случаев (95%ДИ: 54-97) (11/13), 2 степень наблюдалась в 8% случаев (95%ДИ: 0,4-38) (1/13), 3 степень – также в 8% случаев (95%ДИ: 0,4-38) (1/13).

Антигипертензивную терапию на момент обследования получало преобладающее число пациентов с АГ на фоне ПГПТ скрининговой группы – 88% (95%ДИ: 60-98) (14/16), без значимых отличий с ретроспективной группой (70%, 95%ДИ: 51-84) (23/33) ($p=0,315$, χ^2 с поправкой Йейтса). Однокомпонентную терапию иАПФ или БРА получали 57% (95%ДИ: 30-81) (8/14) пациентов, комбинированная трехкомпонентная терапия чаще всего назначалась пациентам с манифестными формами ПГПТ (3/14), как и в ретроспективной группе. У пациентов с мягкой формой в большинстве

случаев наблюдалась только однокомпонентная терапия иАПФ или БРА. В группе контроля антигипертензивная терапия была назначена в 85% случаев (95%ДИ: 54-97) (11/13), статистически значимых отличий с двумя группами ПГПТ не выявлено.

Частота ГЛЖ по данным ЭхоКГ среди обследованных пациентов скрининговой группы ПГПТ составила 47% (95%ДИ: 25-71) (9/19) случаев по сравнению с 60% (95%ДИ: 33-83) (9/15) в ретроспективной группе ПГПТ и 41% (95%ДИ: 19-67) (7/17) в контрольной группе, значимых отличий между тремя группами не выявлено. Внутри скрининговой группы частота ГЛЖ на фоне ПГПТ составила при манифестной форме – 54% (95%ДИ: 26-80) (7/13), при мягкой форме – 25% (95%ДИ: 5-64) (2/8) ($p=0,400$, χ^2 с поправкой Йейтса). Среди пациентов с наличием ГЛЖ в 67% (95%ДИ: 31-91) (6/9) случаев выявлена АГ, однако у 33% (95%ДИ: 9-69) (3/9) с этой патологией АГ отсутствовала. По данным корреляционного анализа отмечено влияние уровня ПТГ на выраженность ГЛЖ по показателю величины МЖП ($r=0,51$, $p=0,018$, $n=19$, тест Спирмена). Диастолическая дисфункция наблюдалась у 33% (95%ДИ: 15-57) (7/21) пациентов скрининговой группы ПГПТ vs 24% (95%ДИ: 8-50) (4/17) ($p=0,762$, χ^2 с поправкой Йейтса) у пациентов контрольной группы без статистически значимых отличий. Данных о наличии диастолической дисфункции по результатам ЭхоКГ ретроспективной группы ПГПТ при анализе историй болезни пациентов не было получено.

По результатам ЭКГ в скрининговой группе ПГПТ выявлена зависимость интервала QT от уровня Ca^{++} ($r=-0,504$, $p=0,02$, $n=21$, тест Спирмена), аналогично ретроспективной группе. Медиана и квартили интервала QT составили 0,38с [0,36; 0,41] ($n=21$) без статистически значимых отличий с ретроспективной (0,36с [0,34; 0,38], $n=48$, $p=0,125$, U-test) и контрольной (0,39с [0,37; 0,42], $n=31$, $p=0,831$, U-test) группами. Различий по длительности интервала PQ среди двух исследуемых групп ПГПТ в сравнении с группой контроля также не было найдено. АВ-блокада 1 степени

выявлена у 1 пациента (5%, 95%ДИ: 0,2-26) с мягкой формой скрининговой группы ПГПТ, среди группы контроля этой патологии не наблюдалось, статистически значимых отличий с ретроспективной группой не получено. Нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса у пациентов скрининговой группы ПГПТ зарегистрированы в 10% случаев (95%ДИ: 1,6-32) (2/21), по передней ветви левой ножке пучка Гиса – в 5% случаев (95%ДИ: 0,2-26) (1/21), полная блокада левой ножки пучка Гиса не была выявлена ни в одном из случаев, отличий с ретроспективной и контрольной группой зафиксировано не было.

Частыми нарушениями у пациентов скрининговой группы были суправентрикулярные нарушения ритма (24%, 95%ДИ: 9-48) (5/21) (эпизоды суправентрикулярной тахикардии) по данным суточного мониторирования ЭКГ. При этом их частота составила 31% (95%ДИ: 10-61) (4/13) при манифестной форме vs 13% (95%ДИ: 0,6-53) (1/8) при мягкой форме ($p=0,670$, χ^2 с поправкой Йейтса). Желудочковые нарушения ритма (желудочковая экстрасистолия) наблюдались в 38% (95%ДИ: 19-61) (8/21) случаев, при манифестной и мягкой формах показатель был сходным (38% (95%ДИ: 15-68) (5/13) vs 37% (95%ДИ: 10-74) (3/8) соответственно, $p=0,676$, χ^2 с поправкой Йейтса).

Метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге. Частота СД 2 типа у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, составила 10% (95%ДИ: 1,6-32) (2/21), оба пациента имели манифестную форму ПГПТ. Различий по частоте патологии углеводного обмена с ретроспективной группой ПГПТ (19%, 95%ДИ: 9-33) (9/48) ($p=0,545$, χ^2 с поправкой Йейтса) и группой контроля (6%, 95%ДИ: 1,1-22) (2/31) ($p=0,903$, χ^2 с поправкой Йейтса) не было выявлено.

При оценке массы тела у пациентов скрининговой группы ПГПТ медиана и квартили ИМТ составили 28,2 [23; 33] кг/м², нормальную массу тела имели 6 пациентов (29%, 95%ДИ: 12-52). Снижение массы тела на момент обследования отметили 29% (95%ДИ: 12-52) (6/21) пациентов,

большинство из них имели манифестную форму заболевания. Увеличение массы тела в динамике наблюдалось в 10% (95%ДИ: 1,6-32) (2/21) случаев у пациентов с мягкой формой. Избыточная масса тела выявлена у 15 пациентов (71%, 95%ДИ: 48-89) (15/21), из них ожирение 1 степени – у 9 пациентов (43%, 95%ДИ: 23-66) (9/21). Эти данные сходны с результатами исследования Мокрышевой Н.Г. (2011), в котором распространенность избыточной массы тела у пациентов с ПГПТ составляла 64% [7]. Однако, среди пациентов, выявленных по скринингу, не зафиксировано случаев с ожирением II и III степени, в отличие от ретроспективной группы. Среди группы контроля медиана и квартили ИМТ составили 27 [23,5; 31] кг/м², избыточная масса тела выявлена у 52% (95%ДИ: 33-69) (16/31) пациентов, среди них с ожирением I степени – 29% (95%ДИ: 15-48) (9/31), ожирением II степени – 6% (95%ДИ: 1,1-22) (2/31). Статистически значимых отличий между двумя группами ПГПТ и группой контроля по ИМТ и частоте избыточной массы тела/ожирения не выявлено.

При исследовании показателей липидного профиля отмечена высокая частота дислипидемии у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге (81%, 95%ДИ: 57-94) (17/21), сходная с результатами в ретроспективной группе (73%, 95%ДИ: 54-86) (24/33) (табл. 19). Однако в группе контроля частота дислипидемии, повышения ОХЛ и ЛПНП была статистически значимо ниже, чем в обеих группах ПГПТ, без отличий в частоте антигиперлипидемической терапии (табл.19). Во всех исследуемых группах выявлялась гиперлипидемия IIa или IIb класса.

Таблица 19

Сравнительная характеристика изменений липидного профиля у пациентов ретроспективной и скрининговой групп ПГПТ по сравнению с группой контроля

	Ретроспективная группа	Скрининговая группа	Группа контроля	Уровень P
n	33	21	31	
Возраст, лет	58 [54; 63]	61 [51; 71]	53 [49; 63]	*P=0,230
ИМТ, кг/м ²	26 [24; 32]	28,2 [23; 33]	27 [23,5; 31]	*P=0,327
Са общ, ммоль/л	2,74 [2,61; 2,93]	2,63 [2,54; 2,68]	2,32 [2,27; 2,40]	*P<0,001 P1=0,003

				<i>P2<0,001</i> <i>P3<0,001</i>
Са ++, ммоль/л	1,41 [1,32; 1,55]	1,33 [1,31; 1,45]	1,17 [1,15; 1,20]	*P<0,001 <i>P1=0,005</i> <i>P2<0,001</i> <i>P3<0,001</i>
ПТГ, пг/мл	164 [91,7; 301,3]	87,9 [63,5; 105]	30 [25; 42]	*P<0,001 <i>P1<0,001</i> <i>P2<0,001</i> <i>P3<0,001</i>
Частота ДЛ, % (абс)	73% (24) 95%ДИ: 54-86	81% (17) 95%ДИ: 57-94	39% (12) 95%ДИ: 22-58	P1=0,717 <i>P2=0,013</i> <i>P3=0,007</i>
Повышение ОХЛ, % (абс)	67% (22) 95%ДИ: 48-81	76% (16) 95%ДИ: 52-91	35% (11) 95%ДИ: 20-55	P1=0,659 <i>P2=0,013</i> <i>P3=0,010</i>
Повышение ЛПНП, % (абс)	48% (16) 95%ДИ: 31-66	52% (11) 95%ДИ: 30-74	16% (5) 95%ДИ: 6-34	P1=0,781 <i>P2=0,013</i> <i>P3=0,014</i>
Снижение ЛПВП, % (абс)	12% (4) 95%ДИ: 4-29	19% (4) 95%ДИ: 6-29	6% (2) 95%ДИ: 1-22	P1=0,760 P2=0,782 P3=0,341
Повышение ТГ, % (абс)	36% (12) 95%ДИ: 21-55	24% (5) 95%ДИ: 9-48	16% (5) 95%ДИ: 6-34	P1=0,106 <i>P2=0,012</i> P3=0,741
Частота терапии статинами, % (абс)	24% (8) 95%ДИ: 12-43	43% (9) 95%ДИ: 23-66	35% (11) 95%ДИ: 20-55	P1=0,257 P2=0,478 P3=0,806

ДЛ-дислипидемия, ОХЛ-общий холестерин, ЛПНП-липопротеиды низкой плотности, ЛПВП-липопротеиды высокой плотности, ТГ-триглицериды.

*Сравнение количественных данных в нескольких группах с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. P1 – статистически значимые различия между ретроспективной и скрининговой группами; P2 – между ретроспективной группой и группой контроля; P3 – между скрининговой и контрольной группами. Соотношение частот выявления липидных нарушений сравнивалось попарно с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень P <0,017.

Частота повышения ОХЛ и ЛПНП в группе пациентов, выявленных при скрининге, оказалась высокой и значимо не отличалась от частоты этих изменений в ретроспективной группе, статистически значимо превышая показатели в группе контроля (табл. 19). Частота повышения уровня ТГ статистически значимо преобладала в ретроспективной группе ПГПТ при сравнении с группой контроля, между скрининговой и контрольной группой различий по этому показателю не выявлено.

Частота патологических отклонений при исследовании липидного спектра между манифестной и мягкой формами скрининговой группы ПГПТ была сходной (табл. 20).

Таблица 20

Соотношение частоты нарушений липидного спектра у пациентов с манифестной и мягкой формами скрининговой группы ПГПТ

	Общая группа	Манифестная форма	Мягкая форма
n	21	13	8
Возраст, лет	61 [51; 71]	68 [56; 74]	53,5 [37; 65,3]
ИМТ, кг/м ²	28,2 [23; 33]	28,2 [24; 32,2]	29,1 [22,4; 31,4]
Дислипидемия, % (абс)	81% (17) 95%ДИ: 57-94	85% (11) 95%ДИ: 54-97	75 % (6) 95%ДИ: 36-96
Повышение ОХЛ, % (абс)	76% (16) 95%ДИ: 52-91	77% (10) 95%ДИ: 46-94	75% (6) 95%ДИ: 36-96
Повышение ЛПНП, % (абс)	52% (11) 95%ДИ: 30-74	54% (7) 95%ДИ: 26-80	50% (4) 95%ДИ: 17-83
Снижение ЛПВП, % (абс)	19% (4) 95%ДИ: 6-43	23% (3) 95%ДИ: 6-54	13% (1) 95%ДИ: 0,6-52
Повышение ТГ, % (абс)	24% (5) 95%ДИ: 9-48	23% (3) 95%ДИ: 6-54	25% (2) 95%ДИ: 4-64
Частота терапии статинами, % (абс)	43% (9) 95%ДИ: 23-66	46% (6) 95%ДИ: 20-74	38% (3) 95%ДИ: 10-74

ДЛ-дислипидемия, ОХЛ-общий холестерин, ЛПНП-липопротеиды низкой плотности, ЛПВП-липопротеиды высокой плотности, ТГ-триглицериды.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) (24%, 95%ДИ: 9-48) (5/21) скрининговой группы ПГПТ уровень общего холестерина составил 6,85 [6,1; 7,71] ммоль/л vs 6,1 [5,7; 7,38] ммоль/л при СКФ 60-89 мл/мин/1,73м² vs 5,7 [4,71; 6,28] ммоль/л при СКФ >90 мл/мин/1,73м² (p=0,304, критерий Краскела-Уоллиса); уровень триглицеридов составил 1,41 [1,01; 2,51] ммоль/л vs 1,22 [1,13; 1,8] ммоль/л vs 1,1 [0,9; 1,6] ммоль/л соответственно (p=0,850, критерий Краскела-Уоллиса) и уровень ХС ЛПНП – 4,24 [3,91; 5,0] ммоль/л vs 3,96 [3,57; 4,56] ммоль/л vs 3,68 [2,24; 4,12] ммоль/л соответственно (p=0,366, критерий Краскела-Уоллиса), однако значимости данные различия не достигали, как и в ретроспективной группе.

Обобщая полученные результаты изучения состояния сердечно-сосудистой системы и метаболических изменений при ПГПТ, отмечаем, что,

несмотря на более мягкое течение заболевания и меньший уровень гиперкальциемии, у пациентов скрининговой группы наблюдалась высокая частота АГ, острых сердечно-сосудистых событий и суправентрикулярных нарушений ритма, аналогичная полученным данным в ретроспективной группе с более яркими клиническими проявлениями ПГПТ. Этот факт требует дальнейшего изучения и активного внимания специалистов, занимающихся лечением ПГПТ и его осложнений. С нашей точки зрения, все пациенты с нарушениями ритма должны быть отнесены к группе риска наличия ПГПТ и проходить обследование на уровень Са крови. У большинства пациентов с ПГПТ, выявленных по скринингу, наблюдалась высокая частота избыточной массы тела или ожирения, дислипидемии по сравнению со здоровыми пациентами. В связи с большой распространённостью ССЗ и повышением риска смерти на фоне ПГПТ, по нашему мнению, исследование метаболического профиля у пациентов с ПГПТ, в том числе с мягкими формами, является необходимым, наравне с исследованием костного статуса и состояния почек.

3.3.3. Характеристика мягкой формы и нормокальциемического варианта у пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге

Среди пациентов с мягкой формой ПГПТ скрининговой группы медиана и квартили возраста составили 53,5 [37; 65,3] лет. По результатам лабораторных исследований медиана и квартили Са общего составили 2,59 [2,56; 2,67] ммоль/л, Са⁺⁺ 1,34 [1,3; 1,36] ммоль/л, ПТГ 81,1 [73,3; 95,2] пг/мл. Преобладали пациентки женского пола – 63% (95%ДИ: 26-90) (5/8), а мужчины составили 37% (95%ДИ: 10-74) (3/8), в отличие от ретроспективной группы ПГПТ, в которой все пациенты с мягкой формой имели женский пол. Менопауза на момент обследования наступила у всех пациенток с мягкой формой скрининговой группы ПГПТ, ранней менопаузы не наблюдалось. К основным жалобам у пациентов данной группы относились общая слабость, артралгии суставов, прибавка массы тела.

Малосимптомную форму имели 75% пациентов (95%ДИ: 36-96) (6/8), основным отклонением у них было наличие остеопении в одной и более областях скелета по данным DEXA. Асимптомная форма наблюдалась в 25% случаев (95%ДИ: 4-64) (2/8) при нормальных значениях МПКТ по результатам DEXA на фоне изменения лабораторных показателей.

Показанием к оперативному лечению у двух пациентов с мягкой формой скрининговой группы явился возраст менее 50 лет. По данным морфологического исследования в обоих случаях выявлена аденома ПЩЖ.

Нормокальциемический вариант ПГПТ выявлен у одной пациентки с костной формой ПГПТ. При наблюдении этого случая в течение 12 месяцев уровень Са общего в нескольких измерениях составил 2,39 - 2,41 ммоль/л, Са⁺⁺ – 1,22-1,23 ммоль/л, ПТГ – 89-101 пг/мл в динамике. По данным DEXA наблюдался остеопороз шейки бедра (Т-критерий -2,5) и поясничного отдела позвоночника (Т-критерий -3,4), остеопения в общем по бедру (Т-критерий -1,7) и в дистальной трети лучевой кости (Т-критерий -2,3). Уровень витамина 25ОНД находился на уровне 25,1 нг/мл, поэтому проводилась проба с назначением препаратов витамина D: холекальциферол в дозе 7000 МЕ (14 капель препарата Вигантол) в день в течение 4 недель в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по лечению дефицита витамина D (2015), затем поддерживающая доза - 1000-2000 МЕ (2-4 капли Вигантола) ежедневно в течение 6 месяцев. При контрольном обследовании через 6 месяцев уровень 25ОНД составил 56 нг/мл, наблюдалось незначительное повышение уровня Са⁺⁺ до 1,24 ммоль/л (N 1,15-1,30) и ПТГ до 104 пг/мл (N 16-46). Также были исключены другие причины ВГПТ, такие как хроническая болезнь почек, мальабсорбция, прием тиазидных диуретиков, бисфосфонатов, деносумаба, препаратов лития. По данным УЗИ ПЩЖ наблюдалась гиперплазия верхней левой ПЩЖ, однако при проведении сцинтиграфии образований ПЩЖ не выявлено. Для ведения пациентки была выбрана консервативная тактика лечения и ежегодное наблюдение.

3.3.4. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена на фоне проведения заместительной терапии нативным витамином D

Заместительная терапия холекальциферолом была рекомендована 12 пациентам (58%) из скрининговой группы ПГПТ с наличием недостаточности или дефицита витамина 25ОНD по данным лабораторного обследования, проведенного весной 2015 года. Назначался холекальциферол в дозе 1000 МЕ (2 капли препарата Вигантол) в день в течение 6 месяцев в соответствии с международными рекомендациями при условии наличия легкой степени гиперкальциемии [107].

При первом контрольном обследовании осенью 2015 года (6 месяцев), наблюдалось значимое повышение уровня 25ОНD (рис.21), тем не менее уровня более 30 нг/мл достигло только 58% пациентов с ПГПТ. Уровни Са общего и ПТГ на фоне терапии значимо не изменились (без изменения уровня Са⁺⁺ и кальциурии) (рис. 19). У части пациентов отмечалось незначительное снижения уровня ПТГ на фоне терапии.

При повторном обследовании через 12 месяцев все обследуемые пациенты имели уровень 25ОНD более 50 нг/мл, медиана составила 59,3 [52,4; 67,15] нг/мл (рис. 19). Наблюдалось незначительное повышение уровня Са общего и ПТГ за весь период лечения.

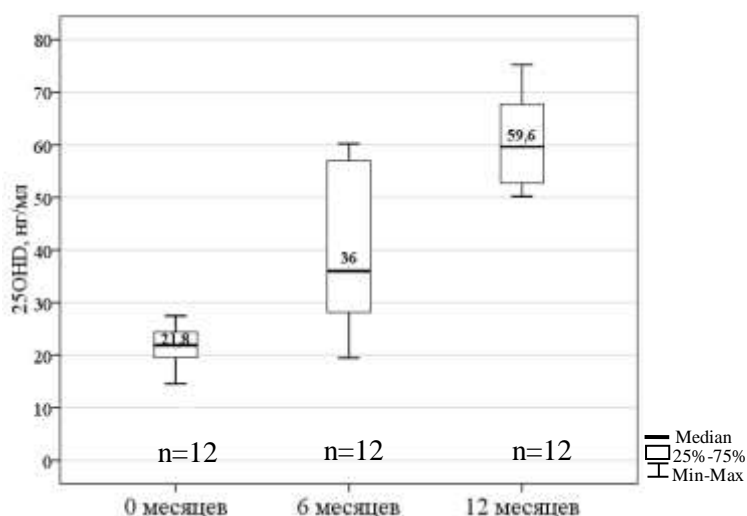


Рис.20. Динамика уровня 25ОНD ($p<0,001$) на фоне заместительной терапии холекальциферолом в течение 1 года (W-test).

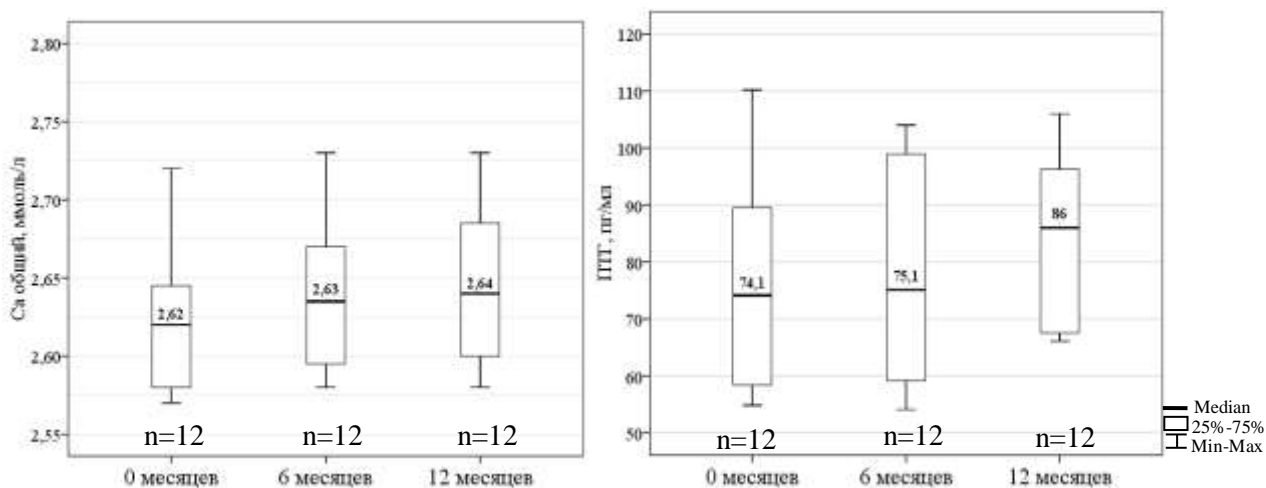


Рис.21. Динамика уровня Са общего ($p=0,307$) и ПТГ ($p=0,078$) на фоне заместительной терапии холекальциферолом в течение 6 и 12 месяцев (W-test).

3.3.5. Диагностика и лечение ПГПТ у пациентов, выявленных при скрининге

У пациентов скрининговой группы наличие аденомы или гиперплазии ПЩЖ визуализирующими методами (УЗИ ПЩЖ или сцинтиграфия с тенхетрилом) было подтверждено в 90% случаев (95%ДИ: 68-98) (19/21). Показания к оперативному лечению по данным IV консенсуса по диагностике и лечению ПГПТ [81] имели 15 пациентов (13 пациентов с манифестной формой и 2 пациента с мягкой формой в возрасте менее 50 лет), 6 пациентами с мягкой формой была рекомендована консервативная тактика (30%, 95%ДИ: 12-52).

ПТЭ в результате лечения пациентов скрининговой группы ПГПТ была выполнена в 48% случаев (95%ДИ: 26-70) (10/21), среди них у 8 пациентов с манифестной формой и у 2 пациентов с мягкой формой. В соответствии с гистологической структурой во всех случаях (100%) выявлена одиночная аденома ПЩЖ, случаев рака также зафиксировано не было. Подозрение на наличие МЭН-синдрома имел один пациент скрининговой группы, однако при дополнительном обследовании диагноз не был подтвержден. Причинами

невыполнения оперативного лечения у 5 пациентов были отказ от операции или наличие противопоказаний к оперативному лечению.

Среди скрининговой группы пациентов с ПГПТ консервативная тактика ведения была показана в большем проценте случаев по сравнению с госпитализированными пациентами (30% (95%ДИ: 12-52) (6/21) vs 6% (95%ДИ: 2-18) (3/48), $p=0,032$, χ^2 с поправкой Йейтса), у которых в преобладающем большинстве случаев требовалось хирургическое лечение ПГПТ в связи с наличием осложнений (94%, 95%ДИ: 82-98) (45/48).

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам скрининговой группы был исследован уровень Са общего, Са⁺⁺ и ПТГ (n=10). Наблюдалось статистически значимое снижение уровней Са общего (2,71 [2,61; 2,78] vs 2,34 [2,23; 2,4] ммоль/л, $p<0,001$, W-test), Са⁺⁺ (1,35 [1,31; 1,46] vs 1,18 [1,15; 1,2] ммоль/л, $p<0,001$, W-test) и ПТГ (91 [82; 122] vs 48 [39; 56] пг/мл, $p<0,001$, W-test) после проведения оперативного лечения. Гипокальциемия наблюдалась в 20% случаев (95%ДИ: 4-56) (2/10) при сравнении с 46% случаев (95%ДИ: 29-63) (16/35) в ретроспективной группе ($p=0,273$, χ^2 с поправкой Йейтса). Двум пациентам с гипокальциемией скрининговой группы были назначены препараты Са в дозе 1000 мг/сут и препараты активных форм витамина D (альфакальцидол).

При консервативной тактике ведения (n=11, 5 пациентов с манифестной формой и 6 пациентов с мягкой формой) было рекомендовано ежегодное наблюдение у эндокринолога, исследование уровня Са общего, Са⁺⁺, ПТГ, оценка МПКТ с помощью DEXA. При наличии осложнений у пациентов было рекомендовано наблюдение у соответствующих специалистов. Среди пациентов с ПГПТ и диагностированным остеопорозом, у которых не проводилось оперативное лечение, назначалась антирезорбтивная терапия (бисфосфонаты). При выявлении наличия показаний к оперативному лечению у пациентов с мягкой формой ПГПТ при ежегодном обследовании было рекомендовано рассмотреть вопрос о выполнении ПТЭ.

ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПГПТ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Больная Г., 22 года поступила во 2 терапевтическое отделение Архангельской областной клинической больницы по направлению Ненецкой участковой больницы с диагнозом: Беременность III, 12 недель. Отягощенный акушерский анамнез (ОАА). Токсикоз I половины беременности тяжелой степени. Угроза выкидыша. МКБ. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Гипепаратиреоз? Аденома паращитовидной железы? Угроза гиперкальциемического криза.

На момент поступления пациентка предъявляла жалобы на постоянную тошноту, рвоту, тянущие боли в нижних отделах живота, слабость, снижение массы тела на 9 кг (с 50 до 41 кг) за 1 месяц, повышение температуры до 38°C. Из анамнеза известно, что она страдает МКБ в течение 2 лет. В сентябре 2012 года находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении больницы Ненецкого автономного округа (НАО) с DS: МКБ. Камень верхней трети правого мочеточника. Камни почек. Рецидивирующая почечная колика справа. В октябре 2012 года пациентка была переведена в урологическое отделение ПГКБ им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска с диагнозом: МКБ. Камень нижней трети правого мочеточника. Почечная колика справа. Выполнялась уретеролитоэкстракция справа. Уровни Са, фосфора, ЩФ не определялись. После выписки было рекомендовано обследование щитовидной железы и ПЩЖ, определение уровня ПТГ амбулаторно. Пациентка обследование не проходила. *Гинекологический анамнез:* У пациентки ОАА. Беременность I в 2011 г. – выкидыш на сроке 5 недель. Беременность II в 2012 г. – неразвивающаяся беременность в 5 недель. Дополнительного обследования не проходила. С 25.10 по 05.12.2013 находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении больницы НАО с DS: Токсикоз I половины беременности. Угроза выкидыша. На фоне проводимой терапии (церукал, глюкоза, вит. С, КСI в/в, р-р Рингера) отмечалась слабopоложительная динамика. Проведено 2 курса антибиотикотерапии (амоксиклав, цефтриаксон) по поводу выраженной лейкоцитурii. При обследовании выявлена гиперкальциемия:

Са общий – 3,97 – 3,79 – 3,57 ммоль/л, ЩФ – 108,0 Ед/л – 101,0 Ед/л. По УЗИ щитовидной железы было выявлено образование резко сниженной эхогенности размерами 7,1*4,1 мм, аналогичное образование – по заднему контуру средней трети левой доли размерами 4*2,5 мм и 4,8*2,5 мм, у нижнего полюса левой доли 6,1*3,3 мм (паращитовидные железы). УЗИ почек выявило единичные конкременты обеих почек. При ФГДС патологии не выявлено.

В отделении при физикальном осмотре состояние тяжелое, сознание ясное, телосложение астеническое. У пациентки отмечались дефицит массы тела (вес – 41,5 кг, рост – 1,58 м, ИМТ – 16,6 кг/м²), субфебрилитет – температура тела 37,6 С. При пальпации щитовидной железы размер ее не увеличен, консистенция плотная, в правой доле пальпируется узловое образование. Отеки на стопах и голенях отсутствуют. АД 100/60 мм рт. ст, ЧСС 82 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Язык сухой, чистый. Живот болезненный в нижних отделах при пальпации. Мочеиспускание учащено.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, снижено количество эритроцитов – $3,02 \cdot 10^{12}/л$, анемия средней степени тяжести Hb – 84 г/л, ускоренное СОЭ – 35 мм/ч. В общем анализе мочи лейкоциты 5-7 в п/зр, фосфор суточной мочи – 6,0 ммоль/сут (N 9,7 – 32,0 ммоль/сут). В биохимическом анализе крови отмечалась гиперкальциемия – Са общий 3,58 – 3,33 – 3,59 – 3,35 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,72 – 1,61 – 1,73 – 1,62 ммоль/л. У пациентки наблюдался субклинический гипертиреоз – ТТГ – 0,08 мкМЕ/мл, Т4 св. – 15,1 пмоль/л, Т3 общ. – 3,04 нмоль/л. При инструментальном обследовании по ЭКГ выявлена синусовая тахикардия с ЧСС 85/мин, нагрузка на правое предсердие, выраженные изменения в миокарде, признаки нарушения электролитного обмена (гиперкальциемия? гипокалиемия?). По результатам ЭхоКГ патологии не обнаружено. По УЗИ щитовидной железы в нижней трети правой доли по заднему контуру выявлен гипоэхогенный узел 27*16*18 мм, с

четкими ровными контурами, неоднородный за счет жидкостного компонента.

Для определения тактики ведения пациентки был проведен консилиум в составе акушера-гинеколога, кардиолога, хирурга, лечащего врача, заместителя главного врача по терапии. Учитывая выраженность клинической симптоматики гиперпаратиреоза, большие размеры аденомы, тяжелую гиперкальциемию, угрозу гиперкальциемического криза, пациентке показано оперативное лечение ПГПТ, а также решение вопроса о прерывании беременности. Пациентка о возможных осложнениях осведомлена, настаивает на пролонгировании беременности.

Выполнена операция – субтотальная резекция правой доли щитовидной железы, пирамидальной доли, перешейка и удаление нижней ПЩЖ справа. Учитывая наличие беременности у пациентки решено оставить левую долю ЩЖ. Гистологическое исследование материала подтвердило наличие аденомы ПЩЖ.

Послеоперационный период протекал соответственно тяжести оперативного вмешательства. В первые сутки после операции отмечалась гиперкальциемия: Са ++ 1,68 – 1,61 – 1,74 – 1,49 – 1,46 ммоль/л, а затем умеренная гипокальциемия Са++ 1,14 – 1,16 ммоль/л (N 1,15 – 1,29). Косметическая нить удалена на 5 сутки. Проводилось введение СаCl₂ 1% - 200,0 утром и вечером внутривенно капельно. Пациентка получала СаДЗ никомед форте по 1 таблетке 2 раза в день. При выписке Са общий – 2,05 ммоль/л, Са ++ – 1,07 ммоль/л. Беременность была пролонгирована, состояние плода удовлетворительное. Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

Диагноз заключительный клинический: Основной: Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма. Аденома паращитовидной железы. МКБ. Камни левой почки. Сопутствующий: Беременность III, 15 недель. Токсикоз I половины беременности. Полиузловой зоб I степени.

ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз в течение прошлого столетия перешел из разряда редких тяжелых заболеваний в эндокринную патологию с преобладанием мягких форм течения. В настоящее время – это распространенная патология эндокринной системы, с частотой встречаемости от 0,6 до 5%. В России исследования, посвященные эпидемиологии ПГПТ, немногочисленны, а данные о встречаемости этой патологии в Архангельской области отсутствуют.

Несмотря на предпринимаемые медицинским сообществом усилия, частота осложнений и инвалидизация у пациентов с ПГПТ в нашей стране остаются стабильно высокими, а выявляемость данной патологии на начальных асимптомных этапах заболевания – крайне низкой, что диктует необходимость разработки новых и оптимизации уже имеющихся методик оказания медицинской помощи.

Наша работа посвящена изучению распространенности, синдромальной структуры, диагностики и лечения пациентов с ПГПТ в Архангельской области. Для достижения поставленной цели были определены задачи, которые охватили все основные аспекты оказания помощи пациентам с изучаемой патологией, как с манифестными, так и с мягкими и асимптомными формами ПГПТ.

По результатам проведенного ретроспективного анализа за десятилетний период было выявлено, что ПГПТ в Архангельской области, как в и России в целом, является редким инвалидизирующим заболеванием с преобладанием осложненных форм с тяжелым остеопорозом и множественными переломами, а также рецидивирующим течением нефролитиаза со случаями выявления коралловидных камней. Пациентам в большинстве случаев требовалось срочное оперативное лечение.

При выполнении скрининга на уровень кальция у пациентов крупной поликлиники были выявлены новые случаи впервые диагностированного

ПГПТ, среди которых наблюдалось большее число пациентов мужского пола и большее количество мягких форм заболевания, что говорит о несомненной необходимости во внедрении исследования на кальций в рутинную практику. У пациентов с осложненными формами ПГПТ скрининговой группы течение остеопороза и нефролитиаза было более легким, что отражает факт более ранней диагностики заболевания у этих пациентов. Частота сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений в скрининговой группе была высокой и сходной с ретроспективной группой, эти данные требуют дальнейшего изучения и внимания со стороны медицинских специалистов. В связи с преобладанием мягких форм у пациентов, выявленных при скрининге, консервативное лечение у них было рекомендовано в большем проценте случаев.

Таким образом, выявление гиперкальциемии является ранним диагностическим тестом при ПГПТ и способствует обнаружению заболевания на более мягких стадиях и своевременной диагностике его осложнений.

ГЛАВА VI. ВЫВОДЫ

1. В Архангельской области первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ с 2005 по 2011 гг. находилась на низком уровне (1,8 до 2,9 случаев госпитализаций на 1 млн. населения), однако с 2012 года отмечен рост выявляемости заболевания до 11 случаев на 1 млн. населения. По результатам скрининга на гиперкальциемию у 1100 пациентов крупной поликлиники г. Архангельска в марте 2015 года выявлен 21 случай ПГПТ, установленного впервые (1,9%).
2. Среди госпитализированных пациентов с ПГПТ, выявленных за десятилетний период, манифестные формы составили 88% случаев (95%ДИ: 74-95): костная – 19% (95%ДИ: 9-33), висцеральная – 42% (95%ДИ: 28-57), смешанная – 27% (95%ДИ: 16-42). Среди пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, манифестные формы составили 62% случаев (95%ДИ: 39-81): костная – в 38% (95%ДИ: 19-61), висцеральная – 14% (95%ДИ: 3,7-37), смешанная – 10% (95%ДИ: 1,6-32). Мягкая форма среди скринированных пациентов (38% (95%ДИ: 19-61)) наблюдалась в статистически значимо большем количестве случаев по сравнению с группой госпитализированных пациентов (12% (95%ДИ: 5-26)).
3. Минеральная плотность костной ткани во всех обследованных отделах скелета у скринированных пациентов с ПГПТ была статистически значимо выше по сравнению с госпитализированными пациентами, у которых имелись тяжелые рецидивирующие переломы диафиза бедра и позвоночника, а в 44% случаев (95%ДИ: 22-69) по данным рентгенографии был диагностирован фиброзно-кистозный остеит.
4. Частота нефролитолиза (24%, 95%ДИ: 9-48) и уровень суточной кальциурии у скринированных пациентов с ПГПТ были значимо ниже в сравнении с группой госпитализированных пациентов (69%, 95%ДИ: 54-81), в которой имели место коралловидный нефролитолиз (10%, 95%ДИ: 1,6-32) и рецидивирующее течение МКБ, потребовавшее оперативного лечения в 18% случаев (95%ДИ: 8-36).

5. У госпитализированных и скринированных пациентов выявлена сходная высокая частота артериальной гипертензии (69% (95%ДИ: 54-81) и 76% (95%ДИ: 52-91)), гипертрофии левого желудочка (60% (95%ДИ: 33-83) и 47% (95%ДИ: 25-71)), дислипидемии (73% (95%ДИ: 54-86) и 81% (95%ДИ: 57-94)), избыточной массы тела или ожирения (63% случаев (95%ДИ: 47-76) и 71% (95%ДИ: 48-89)) и сахарного диабета 2 типа (19% (95%ДИ: 9-33) и 10% (95%ДИ: 1,6-32)).

6. Консервативная тактика ведения среди пациентов с ПГПТ, выявленных при скрининге, была показана в большем проценте случаев по сравнению с госпитализированными пациентами (30% (95%ДИ: 10-50) vs 6% (95%ДИ: 1-13)), у которых паратиреоидэктомия являлась преобладающим методом лечения и требовалась в 94% случаев (95%ДИ: 82-98).

ГЛАВА VII. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо внедрение определения уровня кальция крови в план стандартного биохимического обследования для выявления первичного гиперпаратиреоза на более ранних стадиях в виде мягкой формы.
2. Рекомендуется проведение рентгеновской остеоденситометрии всем пациентам с ПГПТ независимо от наличия переломов анамнезе для диагностики снижения минеральной плотности костной ткани и своевременного лечения остеопороза до развития тяжелых переломов.
3. Необходимо проведение визуализирующего исследования почек всем пациентам с ПГПТ независимо от наличия МКБ в анамнезе для выявления асимптомных камней почек до развития клинически выраженного нефролитиаза.
4. Рекомендуется проводить оценку состояния сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений всем пациентам с ПГПТ независимо от формы заболевания.
5. Тактику ведения пациентов с ПГПТ необходимо рекомендовать на основании наличия или отсутствия показаний к хирургическому лечению, базируясь на современных рекомендациях по ведению пациентов с ПГПТ.

ГЛАВА VIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева А. В. Интенсивная терапия. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза / А. В. Беляева, Л. Я. Рожинская // *Consilium medicum*. – 2006. – № 9. – С. 105–110.
2. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы / И. В. Вороненко, А. Л. Сыркин, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // *Остеопороз и остеопатии*. – 2006. – № 2. – С. 33–41.
3. Голохвастов Н. Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Голохвастов Николай Николаевич. – СПб., 1995. – 36 с.
4. Дедов И. И. Эпидемиология сахарного диабета в российской федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // *Сахарный диабет*. – 2017. – № 1. – С. 13–41.
5. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика витамина: клин. рекомендации / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] ; рук. : И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М. : [б. и.], 2015. – 75 с.
6. Мокрышева Н. Г. Возможности альтернативного консервативного ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне Фосамакса / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская // *Эффективная фармакотерапия*. – 2012. – № 52. – С. 18–25.
7. Мокрышева Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Мокрышева Наталья Георгиевна. – М., 2011. – 44 с.
8. Мокрышева Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме / Н. Г. Мокрышева // *Лечение и профилактика*. – 2013. – № 2 (6). – С. 143–152.

9. Мохорт Т. В. Клиническая эндокринология: учеб. пособие / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 415 с.
10. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: приказ МЗ РФ от 03.02.2015 г. № 36. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/>.
11. Пархисенко Ю. А. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза / Ю. А. Пархисенко, О. Н. Струкова, Д. А. Струков // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – № 29. – С. 152–156. (10)
12. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 6. – С 40–77.
13. Перетокина Е. В. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе, современный взгляд / Е. В. Перетокина, Н. Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 3. – С. 3–8.
14. Рихсиева Н. Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы) / Н. Т. Рихсиева // International journal of endocrinology. – 2014. – № 1 (57). – С. 103–108.
15. Цациев Д. А. Диагностика и оперативное лечение первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Цациев Джамбулат Алсолтаевич. – Ставрополь, 2010. – 24 с.
16. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / Л. Я. Рожинская, Л. Г. Ростомян, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 50–56.
17. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 3. – С. 3–10.

18. “Silent” kidney stones in “asymptomatic” primary hyperparathyroidism – a comparison of multidetector computed tomography and ultrasound / A. Selberherr, M. Hörmann, G. Prager [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2017. – Vol. 402. – P. 289–293.
19. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery / S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1249–1255.
20. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism / K. Cheung, T. S. Wang, F. Farrokhyar [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 577–583.
21. A very high incidence of low 25- hydroxyvitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism / P. Boudou, F. Ibrahi, C. Cormier [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2006. – Vol. 29. – P. 511–515.
22. AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism // *Endocr Pract.* – 2005. – N 11. – P. 49–54.
23. Abboud B. Digestive manifestations of parathyroid disorders / B. Abboud, R. Daher, J. Boujaoude // *World Journal of Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 17, issue 36. – P. 4063–4066.
24. Abood A. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark / A. Abood, P. Vestergaard // *Dan Med J.* – 2013. – Vol. 60, N 2. – P. 1–5. (23)
25. Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia. Occurrence in a patient with breast carcinoma / U. Gafter, E. M. Mandel, L. Har-Zahav, S. Weiss // *JAMA.* – 1976. – Vol. 235. – P. 2004–2005.
26. Adami S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe / S. Adami, C. Marcocci, D. Gatti // *J Bone Miner Res.* – 2002. – Vol. 17, suppl. 2. – P. N18–N23.
27. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy

- / L. Richert, A. Trombetti, F. R. Herrmann [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2009. – Vol. 139, N 27-28. – P. 400–404.
28. An unusual case of brown tumor of hyperparathyroidism associated with ectopic parathyroid adenoma / M. Mohan, R. S. Neelakandan, D. Siddharth, R. Sharma // *Eur J Dent.* – 2013. – Vol. 7, N 4. – P. 500–503.
29. Andersson P. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review / P. Andersson, E. Rydberg, R. Willenheimer // *European Heart Journal.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1776–1787.
30. Arnold A. M., Levine M. A. // *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts.* – London, 2015. – P. 279–297.
31. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism / F. Lumachi, V. Camozzi, G. Luisetto [et al.] // *Anticancer Research.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3969–3972.
32. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results / P. Luigi, F. M. Chiara, Z. Laura [et al.] // *International Journal of Endocrinology.* – 2012. – N 7. – P. 1–10.
33. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas / E. Pardi, C. Marcocci, S. Borsari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 2800–2810.
34. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a metaanalysis / M. J. Bolland, A. B. Grey, G. D. Gamble [et al.] // *J Clin Endocrinology & Methabolism.* – 2005. – Vol. 90, N 3. – P. 1525–1530.
35. Bilezikian J. P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // *Arq bras endocrinol metabol.* – 2010. – Vol. 54, N 2. – P. 106–109.
36. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism / V. Kantorovitch, M. A. Gacad, I. L. Seeger, J.S. Adams // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85, N 10. – P. 3541–3543.

37. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism / C. Eller-Vainicher, M. Filopanti, S. Palmieri [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169. – P. 155–162.
38. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic, and normal women / M. Parisien, F. Cosman, R. W. Mellish [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 1995. – N 10. – P. 1393–1399.
39. Brown A. J. Vitamin D / A. J. Brown, A. Dusso, E. Slatopolsky // *Am J Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. F157–E165.
40. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy / E. G. Almqvist, A. G. Bondeson, L. Bondeson [et al.] // *Surgery.* – 2002. – Vol. 132. – P. 1126–1132.
41. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study / K. Dalberg, L. A. Brodin, A. Juhlin-Dannfelt, L. O. Famebo // *Eur J Surg.* – 1996. – Vol. 162. – P. 171–176.
42. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism / G. Barletta, M. L. De Feo, R. Del Bene [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1815–1821.
43. Cardiovascular Events before and after Surgery for Primary Hyperparathyroidism / P. Vestergaard, C. L. Mollerup, V. G. Frøkjær [et al.] // *World J Surg.* – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 216–222.
44. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe, C. Cipriani, S. Sonato [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2017. – Vol. 177. – P. R297–R308.
45. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension / D. J. Dipette, W. Christenson, M. A. Nickols, G. A. Nickols // *Endocrinology.* – 1992. – Vol. 130. – P. 2045–2051.
46. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism / K. M.

- Tordjman, M. Yaron, E. Izkhakov [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 162. – P. 925–933.
47. Changes in clinical & biochemical presentations of primary hyperparathyroidism in India over a period of 20 years / V. N. Shah, S. Bhadada, A. Bhansali [et al.] // *Indian J Med Res*. – 2014. – Vol. 139, N 5. – P. 694–699.
 48. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism / S. Ayturk, A. GURSOY, N. Tutuncu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 11. – P. 4260–4263.
 49. Characteristics of primary hyperparathyroidism in one Institution in Northeast Brazil / F. Bandeira, L. Griz, G. Caldas [et al.] // *Bone Research*. – 1998. – N 5, suppl. – P. S380.
 50. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016 / B. Sun, B. Guo, B. Wu [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2018. – Vol. 29, N 3. – P. 635–642.
 51. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism / K. M. Tordjman, Y. Greenman, E. Osher [et al.] // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 117, N 11. – P. 861–863.
 52. Clarke B. L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / B. L. Clarke // *Front Horm Res*. – Basel, 2019. – Vol 51. – P. 13–22.
 53. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study / A. K. Chan, Q. Y. Duh, M. H. Katz [et al.] // *Ann Surg*. – 1995. – Vol. 222. – P. 402–412.
 54. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management / J. W. Kunstman, J. D. Kirsch, A. Mahajan, R. Udelsman // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98, N 3. – P. 902–912.
 55. Cohen J. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood / J. Cohen, T. G. Gierlowski, A. B. Schneider // *JAMA*. – 1990. – Vol. 264. – P. 581–584.

56. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism / P. Vestergaard, C. L. Mollerup, V. G. Frøkjær [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 9, N 321. – P. 598–602.
57. Corbetta S. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases / S. Corbetta, G. Mantovani, A. Spada // *Front Horm Res*. – Basel, 2018. – Vol. 49. – P. 67–84.
58. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism / N. Ozbey, Y. Erbil, E. Ademoglu [et al.] // *World J Surg*. – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 321–326.
59. Costa-Guda J. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors / J. Costa-Guda, A. Arnold // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2015. – Vol. 386. – P. 46–54.
60. Dahlof B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dahlof, K. Pennert, L. Hansson // *Am J Hypertens*. – 1992. – N 5. – P. 95–110.
61. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas / S. Yano, T. Sugimoto, T. Tsukamoto [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2003. – Vol. 148, N 4. – P. 403–411
62. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / M. A. Elkoushy, A. X. Yu, R. Tabah [et al.] // *Urology*. – 2014. – Vol. 84, N 1. – P. 22–26.
63. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / S. Ljunghall, M. Palmer, G. Akerstrom, L. Wide // *Eur. J. Clin. Invest*. – 1983. – Vol. 13, N 5. – P. 373–377.
64. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / R. Eastell, M. L. Brandi, A. G. Costa [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99. – P. 3570–3579.
65. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. DelValle ; Institute of Medicine Committee to

- Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. – Washington : National Academies Press, 2011. – 662 p.
66. Different PTH response to oral peptone load and oral calcium load in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, and healthy subjects / M. Invernizzi, S. Carda, V. Righini [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167, N 4. – P. 491–497.
 67. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work / J. J. Jacob, M. John, N. Thomas [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2006. – Vol. 76. – P. 740–744.
 68. Effect of 25(OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH)D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature / V. N. Shah, C. S. Shah, S. K. Bhadada, D. S. Rao // *Clinical Endocrinology.* – 2014. – Vol. 80. – P. 797–803.
 69. Effect of successful parathyroidectomy on 24-h ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism / E. Rydberg, M. Birgander, A. Bondeson [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2010. – Vol. 142. – P. 15–21.
 70. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism / J. Bollerslev, T. Rosen, C. L. Mollerup [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 7. – P. 2255–2261.
 71. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications / D. S. Rao, M. Honasoge, G. W. Divine [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 5. – P. 2328.
 72. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu, P. T. Donnan, M. J. Murphy, G. P. Leese // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2009. – Vol. 71, N 4. – P. 485–493.
 73. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery / R. Prager, G.

- Schernthaner, B. Niederle, R. Roka // *Calcif. Tissue Int.* – 1990. – Vol. 46, N 1. – P. 1–4.
74. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1911–1930.
75. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells / B. Jiang, S. Morimoto, J. Yang [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1998. – Vol. 31. – P. S142–S144.
76. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women / M. J. Bolland, A. B. Grey, R. W. Ames [et al.] // *Bone.* – 2006. – Vol. 38, N 3. – P. 317–321.
77. Felger E. A. The death of an Indian Rhinoceros / E. A. Felger, M. A. Zeiger // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34, N 8. – P. 1805–1810.
78. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria / E. Castellano, R. Attanasio, L. Gianotti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – P. 2728–2732.
79. Fraser W. D. Hyperparathyroidism / W. D. Fraser // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, N 9684. – P. 145–158.
80. Garcia de la Torre N. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk / N. Garcia De la Torre, J. A. Wass, H. E. Turner // *Endocrine-related cancer.* – 2003. – Vol. 10. – P. 309–322.
81. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop / J. P. Bilezikian, M. L. Brandi, R. Eastell [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3561–3569.
82. Hassan-Smith Z. K. Mild primary hyperparathyroidism-to treat or not to treat? / Z. K. Hassan-Smith, Sh. Criseno, N. J. L. Gittoes // *British Medical Bulletin.* – 2019. – Vol. 129, N 1. – P. 53–67.
83. Hedbäck G. Increased risk of death from PHPT – an update / G. Hedbäck, A. Oden // *Eur J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 28. – P. 271–276.

84. Hedbäck G. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism / G. Hedbäck, K. Abrahamsson, A. Odén // *Eur J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 31, N 12. – P. 1048–1053.
85. Hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan, N. E. Cusano // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, N 10116. – P. 168–178.
86. Identifying parathyroid hormone disorders and their phenotypes through a bone health screening panel: it's not simple vitamin D deficiency! / H. Majid, A. H. Khan, M. Riaz [et al.] // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22, N 7. – P. 814–821.
87. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism / G. Viccica, F. Cetani, E. Vignali [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55. – P. 256–265.
88. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester: an update on the changing epidemiology of the disease, Minnesota, 1993-2001 / R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 171–177.
89. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism / V. Nuzzo, L. Tauchmanovà, F. Fonderico [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 453–459.
90. Individual site-specific bone mineral density gain in normocalcemic primary hyperparathyroidism / E. Koumakis, J. C. Souberbielle, J. Payet [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2014. – Vol. 25. – P. 1963–1968.
91. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? / J. B. Ward, O. H. Petersen, S. A. Jenkins, R. Sutton // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 1016–1019.
92. Ishay A. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism / A. Ishay, P. Herer, R. Luboshitzky // *Endocrine Practice.* – 2011. – Vol. 17, N 4. – P. 584–590.

93. Johansson H. Parathyroid history and the Uppsala anatomist Ivar Sandtröm / H. Johansson // *Med Secoli.* – 2009. – Vol. 21, N 1. – P. 387–401.
94. Jorde R. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study / R. Jorde, K. H. Bonna, J. Sundsfjord // *Journal of Clinical Epidemiology.* – 2000. – Vol. 53. – P. 1164–1169.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney International.* – 2013. – N 3. – P. 1–150.
96. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse / F. L. Vélayoudom-Céphise, L. Foucan, B. Soudan [et al.] // *PresseMed.* – 2011. – Vol. 40, N 2. – P. 120–127.
97. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy / A. Piovesan, N. Molineri, F. Casassa [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1999. – Vol. 50. – P. 321–328.
98. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1989. – Vol. 110. – P. 101.
99. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / S. Näppi, H. Saha, V. Virtanen [et al.] // *Cardiology.* – 2000. – Vol. 93, N 4. – P. 229–233.
100. Lewiecki E. M. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk / E. M. Lewiecki, P. D. Miller // *J Clin Densitom.* – 2013. – Vol. 16. – P. 28–32.
101. Lithium-Associated Hyperparathyroidism: A Pooled Analysis / Y. Ibrahim, S. E. Mohamed, A. Deniwar [et al.] // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* – 2015. – Vol. 77, N 5. – P. 273–280.
102. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / I. L. Nilsson, J. Aberg, J. Rastad, L. Lind // *Surgery.* – 2005. – Vol. 137, N 6. – P. 632–638.

103. Makras P. Bone Disease in Primary Hyperparathyroidism / P. Makras, A. D. Anastasilakis // *Metabolism*. – 2017. – Vol. 80. – P. 57–65.
104. Mandl F. Therapeutischer versus beim einem Falle von Ostitis fibrosa generalisata mittels extirpation eines epithelk orperchen tumors / F. Mandl // *Zentrabl Chir*. – 1926. – N 5. – P. 260.
105. Mather H. G. Hyperparathyroidism with normal serum calcium / H. G. Mather // *Br Med J*. – 1953. – N 2 (4833). – P. 424–425.
106. McCarty M. F. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy / M. F. McCarty // *Med Hypotheses*. – 2005. – Vol. 64, N 5. – P. 1015–1020.
107. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / C. Marcocci, J. Bollerslev, A. A. Khan, D. M. Shoback // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3607–3618.
108. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial / J. Bollerslev, S. Jansson, C. L. Mollerup [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92. – P. 1687–1692.
109. Miehler W. C. Primary hyperparathyroidism. A diagnostic challenge / W. C. Miehler, Y. Thibaudeau, B. Frame // *Arch Intern Med*. – 1961. – Vol. 107. – P. 361–371.
110. Miller P. D. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism / P. D. Miller, J. P. Bilezikian // *J Bone Miner Res*. – 2002. – Vol. 17, suppl. 2. – P. N98–N102.
111. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. Vignali, G. Viccica, D. Diacinti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. – P. 2306–2312.
112. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism. A follow-up 441 patients operated from 1956 to 1979 / M. Palmer, H. O. Adami, R. Bergstrom [et al.] // *Surgery*. – 1987. – Vol. 102. – P. 1–7.

113. Mortality associated with primary hyperparathyroidism / P. B. Clifton-Bligh, M. L. Nery, R. Supramaniam [et al.] // *Bone*. – 2015. – Vol. 74. – P. 121–124.
114. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism / R. Pappu, S. A. Jabbour, A. M. Regianto, A. J. Reginato // *Clin Rheumatol*. – 2016. – Vol. 35, N 12. – P. 3081–3087.
115. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone / T. D. Vu, X. F. Wang, Q. Wang [et al.] // *Bone*. – 2013. – Vol. 55. – P. 57–63.
116. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism – high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden / G. Kontogeorgos, P. Trimpou, C. Laine [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2015. – Vol. 83, N 2. – P. 277–284.
117. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations / N. E. Cusano, N. M. Maalouf, P. Y. Wang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98, N 7. – P. 2734–2741.
118. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery / A. E. Siperstein, W. Shen, A. K. Chan [et al.] // *Arch Surg*. – 1992. – Vol. 127, N 10. – P. 1157–1163.
119. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? / T. F. Marques, R. Vasconcelos, E. Diniz [et al.] // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2011. – Vol. 55, N 5. – P. 314–317.
120. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone / G. Maruani, A. Hertig, M. Paillard, P. Houillier // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88, N 10. – P. 4641–4648.
121. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype / H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92, N 8. – P. 3001–3005.

122. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy / E. Vignali, F. Cetani, S. Chiavistelli [et al.] // *Endocr connect.* – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. 172–178.
123. Pallan S. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism / S. Pallan, M. O. Rahman, A. A. Khan // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e1013.
124. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases / B. Carnaille, C. Oudar, F. Pattou [et al.] // *Aust N Z J Surg.* – 1998. – Vol. 68. – P. 117–119.
125. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism / O. Cope, P. J. Culver, C. G. Mixer, G. L. Nardi // *Ann Surg.* – 1957. – Vol. 145. – P. 857–863.
126. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways / G. Rashid, J. Bernheim, J. Green, S. Benchetrit // *American Journal of Physiology: Renal Physiology.* – 2007. – Vol. 292. – P. F1215–F1218.
127. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor / G. Rashid, J. Bernheim, J. Green, S. Benchetrit // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2008. – Vol. 38. – P. 798–803.
128. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism / A. Heyliger, V. Tangpricha, C. Weber, J. Sharma // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146. – P. 1042–1047.
129. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, A. Guarnieri, E. Castellano [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 3069–3073.
130. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1,25-dihydroxyvitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study / B. Moosgaard, P. Vestergaard, L. Heickendorff [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 2. – P. 237–244.
131. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcemia and primary

- hyperparathyroidism / S. E. Christensen, P. H. Nissen, P. Vestergaard [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159, N 6. – P. 719–727.
132. Polymorphisms at the regulatory regions of the calcium-sensing receptor gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, N 3. – P. 421–427.
133. Population based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women / E. Lundgren, J. Rastad, E. Thurffjell [et al.] // *Surgery.* – 1997. – Vol. 121, N 3. – P. 287–294.
134. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? / E. G. Grubbs, S. Rafeeq, C. Jimenez [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 852–858
135. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2012. – Vol. 35, N 9. – P. 841–846.
136. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values / M. Palmer, S. Jakobsson, G. Akerstrom [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1988. – Vol. 18. – P. 39–46.
137. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology / C. Cipriani, F. Biamonte, A. G. Costa [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* –2015. – Vol. 100. – P. 1309–1315.
138. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study / S. Khosla, L. J. Melton, R. A. Wermers [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1700–1707.
139. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities. New York and Beijing / J. P. Bilezikian, X. Meng, Y. Shi, S. J. Silverberg // *Int J Fertil Womens Med.* – 2000. – Vol. 45, N 2. – P. 158–165.
140. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women / E. M.

- Stein, B. C. Silva, S. Boutrouy [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1029–1040.
141. Primary hyperparathyroidism with a history of head and neck irradiation: The consequences of associated thyroid tumors / S. D. Wilson, K. M. Doffek, T. S. Wang [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 150, N 4. – P. 869–877.
142. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark? / M. Blichert-Toft, C. L. Mollerup, U. F. Feldt-Rasmussen [et al.] // *Ugeskr Laeger.* – 1993. – Vol. 155, N 11. – P. 765–769.
143. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited - New York and Shanghai / J. M. Liu, N. E. Cusano, B. C. Silva [et al.] // *Bone.* – 2013. – N 2. – P. 162–169.
144. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry / S. K. Bhadada, A. K. Arya, S. Mukhopadhyay [et al.] // *J Bone Miner Metab.* – 2018. – Vol. 36, N 2. – P. 238–245.
145. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A. A. Khan, D. A. Hanley, R. Rizzoli [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 1–19.
146. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1990 // *J Bone Miner Res.* – 1991. – N 6, suppl. 2. – P. S1–S166.
147. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism / S. Corbetta, C. Eller-Vainicher, M. Filopanti [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 5. – P. 687–692.
148. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism / D. S. Rao, E. R. Phillips, G. W. Divine, G. B. Talpos // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5415–5422.

149. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / C. Rowlands, A. Zyada, S. Zouwail [et al.] // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2013. – Vol. 95, N 7. – P. 523–528.
150. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis / F. Lumachi, M. Ermani, G. Luisetto [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 146. – P. 643–647.
151. Renal function in primary hyperparathyroidism / G. Borretta, L. Gianotti, F. Cesario [et al.] // *G Ital Nefrol*. – 2010. – Vol. 27, suppl. 50. – P. 91–95.
152. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables / J. Starup-Linde, E. Waldhauer, L. Rolighed [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – Vol. 166. – P. 1093–1100.
153. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta [et al.] // *J Nephrol*. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 67–72.
154. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective / D. S. Rao, G. Agarwal, G. B. Talpos [et al.] // *J Bone Miner Res*. – 2002. – N 17, suppl. 2. – P. 75–80.
155. Ronni-Sivula H. Causes of death in patients previously operated on for primary hyperparathyroidism / H. Ronni-Sivula // *Ann Chir Gynaecol*. – 1984. – Vol. 74. – P. 13–18.
156. Rubin M. R. Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship / M. R. Rubin, S. J. Silverberg // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 231–233.
157. Sawa T. E. Pathological fracture: a common presentation of primary hyperparathyroidism in Iraq / T. E. Sawa, S. B. Safar // *Eur J Surg*. – 1996. – Vol. 162, N 10. – P. 777–781.

158. Schiff H. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence? / H. Schiff, S. M. Lang // *International Journal of Endocrinolog.* – 2011. – N 3. – Abstract 974647.
159. Schluter K-D. PTH and PTHrP: Similar structures but different functions / K-D. Schluter // *News Physiol Sci.* – 1999. – Vol. 14. – P. 243–249.
160. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features / S. Cassibba, M. Pellegrino, L. Gianotti [et al.] // *Endocr Pract.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1137–1142.
161. Silverberg S. J. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, J. P. Bilezikian // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 2, N 9. – P. 494–503.
162. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, E. Shane, L. de la Cruz [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 1989. – N 4. – P. 28391.
163. Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / N. E. Cusano, M. R. Rubin, B. C. Silva [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, N 1. – P. 196–205.
164. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone / P. K. T. Pang, R. Wang, J. Shan [et al.] // *PNAS.* – 1990. – Vol. 87. – P. 623–627.
165. St Goat W. T. Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases / W. T. St Goat // *Ann Intern Med.* – 1957. – Vol. 46, N 1. – P. 102–118.
166. Studies in parathyroid physiology III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism / F. Albright, W. Bauer, D. Claflin, J. R. Cockrill // *J Clin Invest.* – 1932. – Vol. 11, N 2. – P. 411–435.
167. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation / C. Napolitano, R. Bloise, N. Monteforte, S. G. Priori // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2027–2034.

168. Suh J. M. Primary Hyperparathyroidism: Is There an Increased Prevalence of Renal Stone Disease / J. M. Suh, J. J. Cronan, J. M. Monchik // American Journal of Roentgenology. – 2008. – Vol. 191, N 3. – P. 908–911.
169. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial / E. Ambrogini, F. Cetani, L. Cianferotti [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 3114–3121.
170. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism / T. J. Wade, T. W. Yen, A. L. Amin, T. S. Wang // World J Surg. – 2012. – Vol. 36, N 4. – P. 761–766.
171. Taylor W. H. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives / W. H. Taylor // Diabetic Medicine. – 1991. – N 8. – P. 683–687.
172. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region / H. Raef, S. Ingemansson, S. Sobhi [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2004. – Vol. 27, N 9. – P. 807–812.
173. The effectiveness of low-dose versus high-dose ^{99m}Tc MIBI protocols for radioguided surgery in patients with primary hyperparathyroidism / E. A. Gencoglu, M. Aras, G. Moray, A. Aktas // Nucl Med Commun. – 2014. – Vol. 35. – P. 398–404.
174. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, E. Shane, D. W. Dempster, J. P. Bilezikian // Am J Med. – 1999. – Vol. 107. – P. 561–567.
175. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism / H. Tran, J. S. Grange, B. Adams-Huet [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99. – P. 2359–2364.
176. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism / M. Karakose, M. Caliskan, M. S. Arslan [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55. – P. 283–288.

177. The incidence and causes of hypercalcemia / D. M. Dent, J. L. Miller, L. Klaff [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 1987. – Vol. 63. – P. 745–750.
178. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years / M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, D. J. McMahon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93. – P. 3462–3470.
179. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism / M. Procopio, G. Magro, F. Cesario [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2002. – Vol. 19, N 11. – P. 958–961.
180. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus / M. P. Bannon, J. A. van Heerden, P. J. Palumbo, D. M. Ilstrup // *Annals of Surgery*. – 1988. – Vol. 207. – P. 430–433.
181. The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1965-1992 / R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1997. – Vol. 126. – P. 433–440.
182. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / S. De Geronimo, E. Romagnoli, D. Diacinti [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 155. – P. 415–420.
183. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / R. Udelsman, G. Åkerström, C. Biagini [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, N 10. – P. 3595–3606.
184. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy / T. Stefenelli, C. Abela, H. Frank [et al.] // *Surgery*. – 1997. – Vol. 121. – P. 157–161.
185. Trabecular bone score (TBS)-a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism / B. C. Silva, S. Boutroy, C. Zhang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98. – P. 1963–1970.

186. Vélayoudom-Céphise F.-L. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency / F.-L. Vélayoudom-Céphise, J.-L. Wémeau // *Annales d'Endocrinologie*. – 2015. – Vol. 76, N 2. – P. 153–162.
187. Verdelli C. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects / C. Verdelli, S. Corbetta // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176, N 1. – P. R39–R52.
188. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis / P. Vestergaard // *Annales d'Endocrinologie*. – 2015. – Vol. 76. – P. 116–119.
189. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT) / J. C. Souberbielle, F. Bienaimé, E. Cavalier, C. Cormier // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2012. – Vol. 73, N 3. – P. 165–169.
190. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism / B. Moosgaard, S. E. Christensen, P. Vestergaard [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 68, N 5. – P. 707–715.
191. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency / A. Grey, J. Lucas, A. Horne [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90, N 4. – P. 2122–2126.
192. Vitamin D status affects osteopenia in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism / Y. Inoue, H. Kaji, I. Hisa [et al.] // *Endocr J*. – 2008. – Vol. 55, N 1. – P. 57–65.
193. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect on clinical presentation / H. Yamashita, S. Noguchi, S. Uchino [et al.] // *World J. Surg*. – 2002. – Vol. 26. – P. 937–941.
194. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism / W. Saliba, I. Lavi, H. S. Rennert, G. Rennert // *Eur J Intern Med*. – 2012. – Vol. 23. – P. 88–92.
195. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism / B. Moosgaard, P. Vestergaard, L. Heickendorff [et al.] // *Clin Endocrinol*. – 2005. – Vol. 63. – P. 506–513.

196. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation / M. D. Walker, E. Cong, J. A. Lee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100. – P. 3443–3451.
197. Walker M. D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // J Endocrinol Invest. – 2008. – Vol. 31, issue 10. – P. 925–931.
198. Walker M. D. Primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol. 14, N 2. – P. 115–125.
199. Zanooco K. A. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health / K. A. Zanooco, M. W. Yeh // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46, N 1. – P. 87–104.