Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДОБРЕВА Екатерина Александровна

ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Дедов Иван Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **4**

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **10**

1.1 Роль кальция в организме человека и регуляция его метаболизма в норме 10

1.2 Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ): современные представления 12

1.3 Метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе 14

1.3.1 Избыточная масса тела и ПГПТ *14*

1.3.2 Дислипидемии при ПГПТ *19*

1.3.3 Нарушения метаболизма глюкозы при ПГПТ *22*

1.4 Первичный гиперпаратиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний 31

1.4.1 Патогенетические механизмы действия паратиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему *31*

1.4.2 Система ренин-ангиотензин-альдостерон в контексте фосфорно-кальциевого обмена *35*

1.4.3 Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые заболевания *41*

1.5 Резюме 66

Глава 2 ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ **68**

Глава 3 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ ПО ДАННЫМ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА **70**

3.1 Дизайн исследования 70

3.2 Материалы и методы 70

3.3 Результаты 71

3.4. Обсуждение 76

3.5 Ограничения исследования 79

Глава 4 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА БАЗЫ ДАННЫХ ПРОФИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ **81**

4.1 Дизайн исследования 81

4.2 Материалы и методы 82

4.3 Результаты 83

4.3.1 Демографическая характеристика группы *83*

4.3.2 Характеристика состояния минерального обмена в исследованной когорте ... *84*

4.3.3 Общая характеристика липидного и пуринового обмена в исследованной группе *86*

4.3.4 Характеристика углеводного обмена в исследованной когорте *87*

4.3.5 Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы в исследованной группе *87*

4.3.6 Поиск взаимосвязей между показателями минерального обмена и сердечно-сосудистыми заболеваниями *89*

4.3.7 Кардиотропная терапия у пациентов с ПГПТ *102*

4.4 Обсуждение 107

4.5 Ограничения исследования 117

Глава 5 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ КЛЭМП-ТЕХНОЛОГИЙ 119

5.1 Дизайн исследования 119

5.2 Материалы и методы 120

5.3 Результаты 126

5.4 Обсуждение 131

5.5 Ограничения исследования 133

Глава 6 АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ 134

6.1 Дизайн исследования 134

6.2 Материалы и методы 135

6.3 Результаты 136

6.4 Обсуждение 140

6.5 Ограничения исследования 142

Глава 7 ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПГПТ 144

7.1 Дизайн исследования 144

7.2 Материалы и методы 145

7.3 Результаты 147

7.4 Обсуждение 152

7.5 Ограничения исследования 152

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 156

Выводы 157

Практические рекомендации 158

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 160

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые и метаболические заболевания (ССЗ и МЗ, соответственно) в течение многих лет сохраняют за собой лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. При этом известно, что значимый вклад в развитие ССЗ вносят различные эндокринопатии. Так, например, до 40% населения имеют артериальную гипертензию (АГ), из них у 5–10% причиной АГ могут быть эндокринные заболевания [1].

В контексте эндокринных причин ССЗ и МЗ чаще всего рассматривают различные заболевания надпочечников [2] и щитовидной железы [3].

В то же время известно, что патология минерального обмена и, в частности, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) также ассоциированы с большей частотой ССЗ [4] и МЗ [5, 6].

В свою очередь, ПГПТ является третьим по распространенности эндокринным заболеванием. Важно, что страдают от него преимущественно женщины в постменопаузе – то есть пациенты, итак характеризующиеся повышенными сердечно-сосудистыми рисками [7].

Традиционно при ПГПТ большое внимание уделяется его т.н. «классическим» осложнениям – патологии костной ткани, нефрокальцинозу/нефролитиазу и эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта [8]. При этом с ростом распространенности асимптомного ПГПТ все большее внимание уделяется его «неклассическим проявлениям», в том числе, сердечно-сосудистым и метаболическим нарушениям. ПГПТ связан с более высоким, чем популяционный, риском летального исхода вне зависимости от сывороточных концентраций кальция, а ССЗ являются важной частью структуры смертности таких пациентов [9].

Указанные ассоциации были описаны достаточно давно. Например, в работе Вороненко И. А., выполненной в 2009 г., было наглядно продемонстрировано наличие структурной патологии миокарда и большей частоты аритмий у пациенток с ПГПТ. Указанные изменения регрессировали после хирургического лечения [10].

Несмотря на это, наличие ССЗ до сегодняшнего дня никак не влияло на тактику ведения пациентов с ПГПТ.

Распространенность ССЗ и МЗ при ПГПТ в российской популяции, а также патогенетические взаимосвязи минерального обмена и ССЗ/МЗ остаются недостаточно изученными.

Цель исследования

Оценить структуру и распространенность сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом и выявить механизмы, лежащие в основе их формирования.

Задачи исследования

1. Оценить структуру и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом в российской популяции на основании анализа данных Всероссийского регистра и среди пациентов, госпитализированных в профильный эндокринологический стационар по поводу первичного гиперпаратиреоза, а также выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе больных.

2. Оценить структуру и распространенность метаболических заболеваний среди пациентов, госпитализированных в профильный эндокринологический стационар по поводу первичного гиперпаратиреоза.

3. Провести анализ состояния углеводного и липидного обмена с использованием клэмп-технологий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания.

4. Провести анализ состояния углеводного и липидного обмена с использованием клэмп-технологий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после достижения ими ремиссии заболевания.

5. Выявить предикторы нарушений углеводного обмена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения.

6. Провести анализ функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в до- и послеоперационном периоде.

7. Оценить состояние микро- и макрососудистого русла у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы

Научная новизна эпидемиологической части исследования заключается в определении высокой распространенности метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний при первичном гиперпаратиреозе. В Российской Федерации анализ указанных параметров такого масштаба проведен впервые. Кроме того, впервые проведен поиск факторов риска наличия указанных состояний при ПГПТ.

Определение факторов, повышающих вероятность наличия ССЗ/МЗ при ПГПТ является одним из направлений персонализированной медицины. На основании проведенной работы сформулированы практические рекомендации, позволяющие врачу индивидуально подойти к оценке сердечно-сосудистых и метаболических рисков у пациента и назначить адекватное обследование и лечение.

Научная новизна интервенционной части исследования заключается в комплексном анализе возможных причин развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний при ПГПТ.

Впервые в мире проведена оценка сывороточной концентрации маркера эндотелиальной дисфункции эндоглина при ПГПТ вкупе с анализом микро- и макрососудистого русла. Установлено, что для ПГПТ характерно наличие эндотелиальной дисфункции – доклинического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

При оценке состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в активной фазе ПГПТ выявлены изменения, регрессирующие после хирургического лечения. Это подчеркивает важность радикального лечения первичного гиперпаратиреоза для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на их доклинической стадии.

Оценка параметров углеводного обмена с применением клэмп-технологий при ПГПТ проведена впервые в России. Показано, что у пациентов с ПГПТ отмечаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, т.е. начальные нарушения углеводного

обмена, не регрессирующие в послеоперационном периоде. Это подчеркивает важность послеоперационного скрининга патологии углеводного обмена.

Полученные теоретические данные являются важными отправными точками для дальнейших исследований, в т.ч., для разработки подходов к медикаментозной терапии и пересмотру показаний к хирургическому лечению ПГПТ.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных. Автором сформированы цель и задачи работы, определены дизайн и методология проведения исследования для всех этапов работы (эпидемиологического, интервенционного); сформирована выборка пациентов для каждого из блоков исследования (включившей 5000 записей карт регистра и данные более 800 стационарных пациентов). Автором проведены систематизация, анализ и интерпретация полученных данных, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Полученные сведения сформулированы автором в форме выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ПГПТ отмечается высокая частота сердечно-сосудистой патологии.

2. Основными факторами наличия сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний при ПГПТ являются такие «классические» факторы риска, как возраст, индекс массы тела (ИМТ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

3. Пациенты с ПГПТ характеризуются высокой частотой неадекватной кардиальной терапии.

4. У пациентов с ПГПТ без известных сердечно-сосудистых заболеваний обнаруживаются признаки эндотелиальной дисфункции.

5. У пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания отмечается изменения функционирования РААС, нивелирующееся в различные сроки после успешно проведенного хирургического лечения.

6. Пациенты с ПГПТ характеризуются нарушением секреции инсулина в обе секреторные фазы с положительной динамикой в отдаленном послеоперационном

периоде; выявленное нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину после достижения ремиссии основного заболевания не регрессирует.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 27 декабря 2022 года на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты работы представлены на российских и зарубежных конференциях (European Congress of Endocrinology-2019, 2020, 2021; XVI Всероссийском конгрессе по артериальной гипертонии «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения»; XXVIII Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века»; онлайн-конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «Эндокальций»).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 10 тезисов, 19 статей, из них в отечественных журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационной работы – 14 статей, в зарубежных журналах – 5 статей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, описания собственных результатов и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 393 источника (из них 20 отечественных и 373 зарубежных). Работа иллюстрирована тремя схемами, 15 рисунками и 37 таблицами.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль кальция в организме человека и регуляция его метаболизма в норме

Кальций – один из самых распространенных элементов в организме человека; он составляет 1–2% массы тела. Более 99% кальция в организме находится в костях в виде гидроксиапатита. В этой форме кальций обеспечивает прочность скелета, а также служит своеобразным «депо», регулирующим концентрацию кальция в крови [11].

В сыворотке крови кальций существует в трех формах: связанной с белком, ионизированной (свободной) и в комплексной (хелатной). Связанный с белками кальций (составляющий порядка 40% сывороточного кальция) не может использоваться тканями. В сыворотке основными кальций-связывающими белками являются альбумин и глобулины, в клетке аналогичную роль играет кальмодулин. Хелатный кальций, на долю которого приходится 9% сывороточного кальция, позволяет ему транспортироваться в различные ткани. Хелатируется кальций чаще всего в виде фосфата, карбоната и оксалата. Свободный кальций, составляющий до 51% такового в сыворотке, необходим организму для непосредственной реализации физиологических функций [12, 13].

Кальций является одним из важнейших элементов, необходимых для жизнедеятельности человека. Он выполняет множество мессенджерных и сигнальных функций, включая активацию протеинкиназ, фосфорилирование ферментов и, опосредованно, клеточный ответ на такие гормоны, как адреналин, глюкагон, вазопрессин, холецистокинин. С точки зрения классической физиологии, он необходим для протекания процессов секреции, передачи нервного импульса, мышечного сокращения, свертывания крови и многих других [14].

Гомеостаз кальция поддерживается преимущественно действием паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D и кальцитонина.

Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными С-клетками щитовидной железы в ответ на увеличение содержания кальция в сыворотке. Он стимулирует остеобласты, способствуя минерализации костной ткани и депонированию

кальция. Кальцитонин также подавляет реабсорбцию кальция в почках, увеличивая экскрецию кальция с мочой. Также кальцитонин ингибирует всасывание кальция в кишечнике. Эти процессы приводят к снижению уровня кальция в сыворотке. Стоит однако отметить, что после радикальной тиреоидэктомии гиперкальциемия не развивается, также не обнаруживается патологии минерального обмена и при медуллярном раке щитовидной железы, сопровождающемся гиперпродукцией кальцитонина [15]. Таким образом, кальцитонин является лишь одним из звеньев контрпаратиреоидного механизма регуляции гомеостаза кальция.

ПТГ вырабатывается околощитовидными железами (ОЩЖ) в ответ на снижение уровня кальция в сыворотке и действует на ряд органов-мишеней: почки, костную ткань и кишечник. Влияние ПТГ на почки приводит к увеличению реабсорбции кальция в восходящей петле Генле, дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Также под воздействием ПТГ в почках усиливается секреция кальцитриола ($1,25(OH)_2D$), который, в свою очередь, стимулирует всасывание кальция через кишечник. Воздействие ПТГ на кости реализуется через стимуляцию остеокластов, активацию костной резорбции и высвобождение кальция. Все эти процессы способствуют повышению уровня кальция в сыворотке крови [8].

Отдельным регулятором минерального обмена является витамин D. Витамин D вырабатывается кожей в ответ на ультрафиолетовое излучение с образованием колекальциферола (D3) или поступает с растительной пищей в форме эргокальциферола (D2). Затем в печени витамин D метаболизируется до 25(OH)D, а в проксимальных канальцах почек – до $1,25(OH)_2D$. $1,25(OH)_2D$ увеличивает реабсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике, усиливает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек, а также играет решающую роль в правильном формировании костной ткани. На клеточном уровне это обусловлено связыванием $1,25(OH)_2D$ с рецептором витамина D (VDR). VDR (vitamin D receptor) является ядерным рецептором и регулятором транскрипции более 900 генов. Кроме того, VDR обладает кальцитриол-независимыми эффектами. За счет этого метаболический и сигнальный путь витамина D оказывается связан не только с кальциево-фосфорным обменом, но и с клеточным циклом, органогенезом и функционированием иммунитета [16].

1.2 Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ): современные представления

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие опухолевого поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) или их гиперплазии, характеризующееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и вовлечением в патологический процесс различных систем организма, что способствует значительному снижению качества жизни, инвалидизации и повышению риска преждевременной смерти пациентов. ПГПТ относится к одним из наиболее распространенных эндокринопатий, занимая третье место после сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы. За последние десятилетия отмечено резкое увеличение заболеваемости ПГПТ, в основном за счет выявления мягких форм заболевания, что прежде всего обусловлено совершенствованием методов диагностики и внедрением скрининга кальциемии в странах Северной Америки, Западной Европы и Азии. Распространенность ПГПТ в общей популяции остается вариабельной и составляет 0,4–82 случая на 100 000 [17–22].

Гиперкальциемия и катаболическое действие ПТГ на клетки различных органов рассматриваются как основные патогенетические механизмы развития осложнений при ПГПТ. На протяжении последних 40 лет мягкая форма заболевания считается преобладающим клиническим фенотипом в США, Канаде и странах Европы [23]. Значимо снизилась распространенность нефролитиаза/нефрокальциноза, тяжелые костные проявления ПГПТ (в том числе фиброзно-кистозный остеит) также встречаются достаточно редко. Нормокальцемическая форма гиперпаратиреоза часто диагностируется при выявлении в ходе остеоденситометрии снижения минеральной плотности костей (МПК) [24].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, для стран Латинской Америки характерно преобладание манифестных форм ПГПТ с преимущественным поражением почек (до 44 % случаев) [20]. До недавнего времени в Китае также отмечалась высокая частота манифестных форм, около 60% пациентов

имели костные проявления заболевания. Однако в последнее время намечена тенденция к более частому выявлению пациентов с мягким течением ПГПТ [22]. В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось, но в пилотном проекте выявлена низкая распространенность ПГПТ в целом. Так, по данным Российского регистра пациентов с ПГПТ распространенность по городу Москве на 2017 год составила 0,013% или 13 случаев на 100 000 населения (2012 год – 6,8 случаев на 100 000 населения), что не соответствует частоте гиперкальциемии (более 3%), обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. Отмечалось преобладание манифестного течения ПГПТ (67%), мягкие формы диагностировались значимо реже (33%), в то время как в странах Европы и Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм была не более 20% [25].

В течение длительного времени ПТГ рассматривался как пептидный гормон, регулирующий гомеостаз кальция. Наиболее изученными мишенями для его действия оставались костная и почечная ткань. Однако в последнее десятилетие обнаружено, что наряду с «классическими» существуют другие «неклассические» клетки-мишени действия ПТГ, в том числе эритроциты и лимфоциты, гепатоциты, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты [26]. ПГПТ может быть сопряжен с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, даже в случае мягкой формы заболевания. К наиболее частым причинам смерти у пациентов с ПГПТ относят такие сердечно-сосудистые заболевания, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острую и хроническую сердечную недостаточность [27]. Тем не менее, результаты исследований, посвященные оценке состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), степени тяжести и клинической значимости кардиоваскулярных событий у пациентов с ПГПТ, остаются противоречивыми [28–32]. Вероятно, расхождения в представленных данных, могут быть связаны с несколькими причинами. Улучшение качества диагностики и внедрение скрининга кальциемии в ряде стран привело не только к увеличению общей заболеваемости ПГПТ, но и значимому преобладанию мягких бессимптомных форм заболевания [33]. Кроме того, многие исследования состояния ССС при

ПГПТ характеризовались неоднородностью выборки, отсутствием разделения на мягкие и манифестные формы заболевания, поправки на коморбидные состояния, ассоциированные с высокими сердечно-сосудистыми рисками, в том числе сахарный диабет, ишемическая болезнь, ожирение.

1.3 Метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе

Гиперкальциемия и катаболические эффекты ПТГ на клетки различных органов рассматриваются как основные патогенетические триггеры в развитии осложнений ПГПТ. В ряде работ подтверждается роль минерального обмена в развитии метаболического синдрома. Так, клинические исследования демонстрируют повышение частоты инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД), ожирения, дислипидемии и других метаболических нарушений в когорте пациентов с ПГПТ, которые могут повышать летальность при данном заболевании [34]. Известно, что распространенность метаболического синдрома (МС) увеличивает риски сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции [35]. В случае манифестной формы ПГПТ распространённость МС может быть как сопоставима с общепопуляционными значениями, так и значимо превышать их, варьируя в широком диапазоне 8–59% [36–39]. Несмотря на многочисленные свидетельства об ассоциации ПГПТ с компонентами метаболического синдрома, патогенетические механизмы данной взаимосвязи остаются неизвестными. В настоящее время, в литературе нет единого мнения относительно снижения степени выраженности и обратимости метаболических нарушений после проведения паратиреоидэктомии.

1.3.1 Избыточная масса тела и ПГПТ

Принимая во внимание высокую распространенность ожирения и ПГПТ, влияние гиперкальциемии и ПТГ на повышение индекса массы тела (ИМТ) представляет собой крайне актуальную тему. Существует несколько основных гипотез, объясняющих патогенетические механизмы данной взаимосвязи. Согласно одной из них, ПТГ-зависимое увеличение концентрации кальция в адипоцитах способствует активации фосфодиэстеразы 3B. Этот фермент участвует в нескольких ключевых

процессах, в том числе влияет на чувствительность рецепторов жировой ткани к инсулину и опосредованно стимулирует его антилиполитический эффект, а также способствует торможению липолиза, индуцированного катехоламинами [40]. Кроме того, не исключено непосредственное влияние ПТГ на дифференцировку адипоцитов, имеющих с остеобластами единые клетки-предшественницы [41]. Активация PTH1R в адипоцитах приводит к трансформации белой жировой ткани в бурую. По результатам исследований трансформация в бурую жировую ткань в сочетании с экспрессией генов термогенеза ассоциирована с повышенным потреблением кислорода и расходом энергетического баланса жировых и мышечных клеток. Сокращение массы этих тканей начинается с активации PTH1R и стимуляции ПКА. В свою очередь, ПКА способствует экспрессии генов как термогенеза, так и кахексии (Ucp1, atrogin-1, MuRF1) [42].

В качестве наиболее очевидных кандидатов, обуславливающих взаимосвязь ПГПТ и ожирения, выступают адипокины, продуцируемые в жировой ткани – лептин и адипонектин. Лептин играет ключевую роль в регулировании энергетического баланса путем снижения аппетита и усиления термогенеза. Результаты многочисленных исследований подтверждают положительную ассоциацию лептина с ИМТ [43, 44]. Ожирение как правило сочетается с лептинорезистентностью и гиперлептинемией [45]. Недостаточность экспрессии гена лептина может приводить к гиперплазии адипоцитов и избыточному отложению жировой ткани.

Лептин реализует свое действие путем связывания со специфическими рецепторами – OB-R. В настоящее время выделено шесть изоформ рецепторов лептина (ObRa – ObRf), экспрессия которых отмечается в центральной нервной системе и других периферических тканях [43]. Помимо участия в регуляции массы тела, лептин влияет на работу гипоталамо-гипофизарной оси, функцию половых желез и надпочечников [46]. Кроме того, лептин обладает проатерогенным эффектом, реализуемым за счет стимуляции продукции эндотелина-1, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, образования клеток воспаления и кальцификации сосудов [47]. Масса жировой ткани в организме – наиболее важная де-

терминанта для циркулирующих концентраций лептина. Секреция гормона дополнительно стимулируется инсулином, глюкокортикоидами и избыточным поступлением пищи, и наоборот подавляется при голодании, подавляется агонистами натощак, цАМФ и агонистами β3-адренорецепторов [48].

Адипонектин, в отличие от лептина оказывает противоположные эффекты, усиливая протективное действие инсулина на эндотелиальную функцию, тонус стенки сосудов и агрегацию тромбоцитов. Обсуждаются антиатерогенные свойства гормона. Гипоадипонектинемия рассматривается в качестве фактора риска инсулинорезистентности, развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [49]. Уровень адипонектина повышается при потере массы тела, что в свою очередь способствует снижению рисков развития ИБС, артериальной гипертензии и улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину [50]. Агонисты нуклеарных пероксисом пролифератор-активированных рецепторов-у (PRAR-у) усиливают синтез адипонектина адипоцитами. Данный класс нуклеарных рецепторов выполняет плеотропные биологические функции, в том числе регуляцию метаболизма липидов и параметров энергетического обмена. Активность PRAR-у зависит от уровня экспрессии адипонектина [51].

Delfini E. и соавт. продемонстрировали, что средний уровень лептина был значимо выше у пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$), в том числе при наличии сопутствующего метаболического синдрома. Концентрация лептина положительно коррелировала с показателями ИМТ, окружности талии и уровнем общего холестерина. С другой стороны, концентрация адипонектина была достоверно ниже в группе с ПГПТ и метаболическим синдромом ($p < 0,005$), выявлена отрицательная корреляция с показателями окружности талии и уровнем гликемии натощак. Это позволяет предположить, что дисбаланс биологически активных факторов у пациентов с ПГПТ может являться одним из механизмов взаимосвязи с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. В исследовании случай – контроль ($n = 40$) Grethen и соавт. показали, что у женщин с морбидным ожирением (ИМТ 48,9±8,7 кг/м^2) перед проведением бариатрической операции, отмечался более высокий уровень лептина, ПТГ, фактора роста фибробластов-23

(FGF23), костной щелочной фосфатазы и более низкие показатели $1,25(OH)_2D$, чем в контрольной группе. По результатам множественного регрессионного анализа уровень лептина оказался прогностически значимым для множества факторов, включая ПТГ, $1,25(OH)_2D$, FGF23, склеростин и костную щелочную фосфатазу. Полученные данные указывают на эндокринный/паракринный эффект лептина на продукцию ПТГ и FGF23 [52].

Прямым доказательством влияния лептина на синтез и секрецию ПТГ стали результаты исследования Matsunuma и соавт. на животных моделях. У мышей с ожирением и недостаточностью лептина (ob/ob) выявлены более высокие уровни $1,25(OH)_2D$ в сыворотке крови по сравнению с контролем. При введении лептина мышам ob/ob отмечалось значимое повышение уровня ПТГ, в то время как экспрессия мРНК 1α-гидроксилазы и активность самого фермента снижались [53]. Hoang и соавт. подтвердили экспрессию лептина, рецептора OB-R (длинной изоформы) как в здоровых клетках, так и в клетках аденом или гиперлазированных ОЩЖ. Конфокальная микроскопия подтвердила активное экзогенное поглощение лептина культивированными клетками ОЩЖ. Секреция ПТГ в эксплантатах увеличивалась в ответ на введение лептина, и наоборот снижалась при использовании ингибиторов OB-R – AG490 и JAK2/STAT3 [54]. В другом исследовании Lopez и соавт. провели сравнительный анализ крыс дикого типа (WT) и особей с дефицитом рецептора лептина (LRD). Известно, что лептин стимулирует секрецию FGF23 и ингибирует секрецию $1,25(OH)_2$ витамина D, что может приводить к изменению уровня ПТГ. Введение лептина не сопровождалось изменением концентрации ПТГ в плазме крови у крыс LRD. При этом у крыс WT выявлены противоположные результаты, наблюдалось повышение уровня ПТГ без изменения показателей ионизированного кальция, фосфата, FGF23 или $1,25(OH)_2D$. Эти данные свидетельствуют о специфическом прямом воздействии лептина на клетки ОЩЖ при условии сохранных рецепторов гормона. Наличие рецепторов подтверждалось посредством иммуногистохимического анализа [55].

Большинство исследований указывают на более высокую распространенность ожирения среди пациентов с ПГПТ, чем в общей популяции [56]. Существует предположение, что избыточный вес способствует развитию первичной патологии ОЩЖ. По результатам работы Adam M. A. и соавт. показали, что морбидное ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м^2) при ПГПТ сопровождается более высокими показателями ПТГ как в до-, так и послеоперационном периоде, а само заболевание протекает с более выраженной симптоматикой (высокой частотой депрессивных расстройств, жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, общей слабостью) [57]. В крупном исследовании Kuo L. E. и соавт. (n = 9114) продемонстрировано, что наличие ожирения у пациентов с ПГПТ ассоциировано с повышенным риском рецидива последнего. Пациенты, перенесшие повторные хирургические вмешательства, чаще страдали от ожирения (48,5 против 40,0%, p = 0,009). При этом частота реопераций зависела от показателей ИМТ (недостаточный вес: 2,1%, нормальный ИМТ: 3,7%, избыточный вес: 3,6% и ожирение: 5,0%, p = 0,009) [58]. Крупный метаанализ 17 исследований, в который суммарно вошли 617 пациентов с ПГПТ и 1248 здоровых добровольцев, подтвердил наличие более высокой массы тела или ИМТ при первичном поражении ОЩЖ [56]. По результатам 13 исследований, оценивающих общий вес пациентов, показатели при ПГПТ были на 3,34 кг выше, чем у лиц из группы контроля (95%-й доверительный интервал [ДИ] 1,97–4,71; p < 0,00001). Данные 4 других исследований показали повышение ИМТ у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем в среднем на 1,13 кг/м^2 (95%-й ДИ 0,29–2,55; p = 0,12). Анализ среднеквадратичного отклонения выявил увеличение веса или ИМТ на 0,3 СО в когорте пациентов с ПГПТ при сравнении со здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу и возрасту (p < 0,00001). Избыточная масса тела или ожирение не коррелировали с уровнем витамина D и уровнем гиперкальциемии [56].

Увеличение общего веса при ПГПТ, по-видимому, связано с увеличением массы жировой ткани и абдоминальным типом ожирения. Grey и соавт. показали достоверное повышение ИМТ у пациенток с ПГПТ в менопаузе по сравнению с женщинами из группы контроля с нормальным уровнем кальция и ПТГ, сопоста-

вимых по возрасту и состоянию менструального цикла (75,5 против 66,3 кг соответственно, p = 0,002). Авторы отметили разницу в составе тела, в группе ПГПТ доля жировой массы была значимо выше чем в контрольной (33,3 против 26,1 кг, p = 0,001), при этом преобладал абдоминальный тип ожирения (p = 0,0004) [59].

Исследования взаимосвязи ПГПТ с избыточной массой тела/ожирением в российской популяции лимитированы. По данным Мокрышевой Н. Г. на момент обращения избыточный вес отмечался у 64% пациентов, нормальный ИМТ – у 35%, и только у 1% больных зафиксирован дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м^2). Ожирение диагностировано у 24% пациентов с ПГПТ (ИМТ более 30 кг/м^2), при этом морбидное ожирение – в 1% наблюдений. При динамической оценке увеличение веса определялось в 15% мягкой и 8% манифестной форм ПГПТ. У 1/3 пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания (ПТГ > 500 пг/мл, Ca^{2+}>1,3 ммоль/л) выявлено снижение массы тела. Распространенность избыточной массы тела в когорте пациентов с ПГПТ была сопоставима с показателями для общей популяции. Однако анализ полученных данных показал, что риск увеличения массы тела более характерен для мягкой формы ПГПТ, в то время как манифестная форма заболевания с тяжелой гиперкальциемией сопровождается снижением массы тела [60].

1.3.2 Дислипидемии при ПГПТ

В ранних работах, посвященных изучению липидного обмена, не было обнаружено статистически значимых изменений между уровнями холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротенинов очень низкой плотности (ЛПОНП) при сравнении группы контроля и пациентов с ПГПТ, за исключением холестерина липротеинов высокой плотности (ЛПВП), который был существенно ниже у последних [61].

В исследование Lundgren E. и соавт. было включено 102 пациентки с ПГПТ, отобранных из 5202 женщин в возрасте от 55 до 75 лет, прошедших скрининговую маммографию. Результаты обследования этих женщин показали, что при ПГПТ уровень общего ХС, ТГ и ЛПОНП оказались значительно выше, а уровень ЛПВП значимо ниже, чем в контрольной группе. Основная и контрольная группы были

сходны по ИМТ, уровню АД, по частоте СД и курения. Группы не различались по количеству женщин, принимающих оральные контрацептивы, которые могли повлиять на полученные результаты [62].

Дальнейшее исследование этой группы пациенток подтвердило взаимосвязь между наличием ПГПТ и развитием дислипидемии: так как после паратиреоидэктомии уровни липидов снизились до нормальных значений. С помощью такой же скрининговой программы были отобраны женщины в постменопаузе с легкими, бессимптомными формами ПГПТ (средний уровень кальция в сыворотке 2,57 ммоль/л) и сформирована группа контроля. Исследователи проанализировали данные 87 пациенток с ПГПТ, из которых 69 подверглись повторному обследованию через 5 лет. Исходно в группе пациенток с ПГПТ отмечались повышенные уровни ТГ, в том числе ТГ ЛПОНП, холестерина ЛПОНП, повышенный уровень атерогенности, а также снижение холестерина ЛПВП. Все эти изменения обратно коррелировали с уровнем ПТГ. Паратиреоидэктомия приводила к нормализации липидного спектра. При отсутствии лечения через 5 лет отмечалось увеличение уровня ТГ (2,15 ммоль/л против 2,37 ммоль/л) [63].

В 2006 году этими же авторами представлен анализ 30 пациенток с нормокальциемической формой ПГПТ. Даже при такой сравнительно легкой форме ПГПТ, сопровождающейся лишь повышением уровня паратгормона при нормальном значении сывороточного кальция отмечалось статистически значимое повышение уровня ХС, ЛПОНП, ТГ и отношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП. У нескольких человек отмечалось снижение уровня холестерина ЛПВП, у трети пациенток была выявлена гипертриглцеридемия. После паратиреоидэктомии отмечалось небольшое, но статистически значимое, снижение уровня ОХС и холестерина ЛПНП, а также соотношения холестерина ЛПНП к холестерину ЛПВП. По мнению авторов, малосимптомный ПГПТ может способствовать проатерогенной дислипидемии, успешно устраняемой при помощи ПТЭ, и для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с легкими формами заболевания все же предпочтительна ПТЭ, а не консервативная тактика лечения [64].

Более поздние исследования подтверждают увеличение частоты развития дислипидемии, в том числе в рамках метаболического синдрома, у пациентов с различными формами ПГПТ. Procopio M. и соавт. продемонстрировали более частое использование антидислипидемической терапии среди пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем, сопоставимым по полу и возрасту (19,1% и 5,9% соответственно, $p < 0,02$). В исследуемой группе пациентов с ПГПТ, включая лиц с мягкой формой заболевания, показатели ТГ были значимо выше, чем в группе контроля. При этом, уровни общего ХС и ЛПНП были достоверно выше только у больных с манифестной формой ПГПТ. Смешанная дислипидемия, гипертриглицеридемия и ЛПВП-гипохолестеринемия преобладали у пациентов с мягким течением заболевания, в то время как ЛПНП-гиперхолестеринемия отмечалась для всех пациентов с ПГПТ [65].

В настоящее время рассматривается несколько возможных причин дислипидемии при ПГПТ. По результатам многих исследований у пациентов с ПГПТ отмечается более частое развитие инсулинорезистентности или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), чем в группе контроля или в общей популяции. При этом хорошо известно, что нарушения метаболизма, сопровождающие инсулинорезистентность, могут вызывать увеличение уровня ТГ и снижение холестерина ЛПВП [66]. Другим потенциальным механизмом развития дислипидемии на фоне ПГПТ может служить снижение фильтрационной функции почек. Прогрессирование патологических изменений в почках сопряжено с развитием дислипидемии, так как в связи с нарушением деградации липопротеинов плазмы крови, богатых ТГ, повышается уровень ЛПОНП и ЛППП [67]. По результатам Мокрышевой Н. Г. наиболее сильное влияние на развитие проатерогенных изменений липидного спектра крови на фоне ПГПТ было выявлено со стороны состояния фильтрационной функции почек, сниженной в 20% случаев. На фоне снижения СКФ отмечался значительно более высокий уровень общего холестерина (6,1±1,2 ммоль/л против 5,8±1,1 ммоль/л при СКФ 60–90 мл/мин/1,73м^2 и 5,6±1,2 ммоль/л при СКФ > 90 мл/мин/1,73м^2, $p = 0,008$), и триглицеридов (1,75 (Q1 = 1,4; Q3 = 2,1) ммоль/л против 1,35 (Q1 = 1,0; Q3 = 1,9) ммоль/л и 1,1 (Q1 = 0,8; Q3 = 1,8) ммоль/л, соответственно,

p = 0,004). Корреляционный анализ выявил умеренную связь индекса атерогенности с СКФ, наблюдаемую у всех пациентов с ПГПТ, независимо от ИМТ (r = 0,48; p = 0,031). Роль ПГПТ в формировании выявленных нарушений проявлялась в умеренной связи уровня гиперкальциемии и уровня ТГ (r = 0,39; p = 0,001) [60].

Кроме того, дислипидемия при ПГПТ может быть обусловлена нарушением липидного обмена, возникающем на фоне ожирения в данной группе пациентов [56]. Обсуждается возможная взаимосвязь между дислипидемией и активностью свертывающей системы среди пациентов с ПГПТ. У пациентов с ПГПТ, имеющих значимое повышение уровня общего ХС, ТГ по сравнению с контролем, продемонстрировано достоверное повышение активности факторов свертывающей системы крови, уровня D-димера, а также выявлена положительная корреляция активности фактора IX с уровнем общего холестерина (r = 0,463; p < 0,05) и ЛПНП (r = 0,549; p < 0,01). Усиление активности свертывающей системы крови может быть ассоциировано с повышенным риском атеросклероза и тромботических микроангиопатий в данной группе пациентов [68].

Таким образом, по результатам приведенных выше исследований наиболее часто у пациентов с ПГПТ отмечается повышение уровня ТГ, ЛПОНП и снижение уровня ЛПВП, что непосредственно связано с увеличением частоты возникновения ССЗ.

1.3.3 Нарушения метаболизма глюкозы при ПГПТ

Нарушение углеводного обмена определяется при всех формах гиперпаратиреоза. Несмотря на различия в патогенезе и клиническом течении первичного и вторичного поражении ОЩЖ, избыточная секреция ПТГ может быть ассоциирована с подавлением синтеза и секреции инсулина островковыми клетками поджелудочной железы и снижением периферической чувствительности тканей к инсулину. Для ПГПТ нарушение метаболизма глюкозы, как правило, проявляется большей частотой инсулинорезистентности и, как следствие, сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и НТГ [34]. Одним из проявлений инсулинорезистентности считается снижение синтеза оксида азота и повышение активности симпатической

нервной системы, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [69].

Распространенность СД 2-го типа в когорте пациентов с ПГПТ составляет в среднем около 8%, в то время как распространенность ПГПТ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа оценивается примерно в 1%, что значимо превышает общепопуляционные показатели [70, 71]. При ретроспективном анализе 441 пациента с ПГПТ из Швеции, СД 2-го типа был диагностирован в 8,2% случаев, что было в три раза чаще по сравнению с контрольной группой баз нарушений фосфорно-кальциевого обмена, сопоставимой по полу и возрасту [72]. Procopio и соавт. продемонстрировали более высокую частоту впервые выявленных нарушений углеводного обмена среди пациентов с ПГПТ (n = 59) по сравнению с группой контроля (n = 60). По результатам перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) НТГ отмечалось в 40,7% случаев ПГПТ (95%-й ДИ 27,8–53,6) против 25% среди контрольных лиц (95%-й ДИ 13,7–36,3; $p < 0,03$). Кроме того, в исследуемой группе чаще диагностировался впервые выявленный СД (15,3% против 5%; $p < 0,05$). Для пациентов с ПГПТ были характерны более высокие показатели индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (2,6 против 1,7; $h < 0,002$) [73]. Сопоставимо высокая распространенность СД 2-го типа наблюдалась при ретроспективном анализе данных в популяции Мичигана – 15,9% при ПГПТ против 7,8% в группе контроля [24]. Однако после стратификации по возрасту, большая частота нарушений углеводного обмена по сравнению с общепопуляционными показателями подтверждалась только в группе пожилых мужчин в возрасте 65–74 лет [5]. В исследовании Khaleeli и соавт. СД 2-го типа определялся у 12/54 пациентов – в 22% случаев, что в 3 раза превышало средние показатели распространенности заболевания при ПГПТ. Диагноз СД 2-го типа устанавливался на основании ПГТТ с 75 г глюкозы [74]. Gianotti и коллеги, используя критерии диагностики СД ADA 2005 г., получили аналогичный высокий показатель распространенности СД 2-го типа (19,2%) среди кавказского населения в Италии [75]. Расхождения в результатах, по-видимому, могут быть связаны с ретроспективным характером исследований в отдельных случаях, а также различными критериями оценки нарушений углеводного обмена.

Распространенность ПГПТ в когорте больных с сахарным диабетом может составлять 0,82–1%, что в 3 раза выше расчетной вероятности сочетания данных заболеваний [71]. Определение роли факторов риска СД в формировании нарушений метаболизма глюкозы в когорте пациентов с ПГПТ была предпринята в 1997 году в исследовании Taylor и соавт. Согласно полученным результатам у 7/704 пациентов с СД верифицирован диагноз ПГПТ. Все пациенты были женского пола, при этом преобладал 2-й тип диабета (в 5/7 случаев), что подтверждало гипотезу об ассоциации ПГПТ с инсулинорезистентностью [71]. С другой стороны, в работе Tassone и соавт. распространенность метаболического синдрома, характеризующегося центральным типом ожирением, гипертонией, дислипидемией и/или повышенной глюкозой натощак, у пациентов с ПГПТ была сопоставима с показателями, характерными для общей популяции [37].

Точный механизм, лежащий в основе ассоциации ПГПТ с нарушением углеводного обмена, до сих пор остается неясным. Крупное исследование 1182 здоровых добровольцев продемонстрировало достоверную положительную корреляцию между уровнем кальциемии, гликемией натощак, а также инсулинорезистентностью в независимости от пола. При этом обратная корреляция между секреторной функцией бета-клеток поджелудочной железы и кальциемией определялась исключительно у женщин. Лица с самыми низкими показателями кальция имели меньшие значения индекса инсулинорезистентности, в то время как более высокие уровни кальция, ассоциированные с более высокими значениями гликемии натощак и инсулинорезистентностью, определялись только у женщин. Описанные взаимосвязи сохранялись статистически значимыми после поправки на уровни витамина D и ПТГ. Вероятно, кальций способен влиять на периферическую чувствительность за счет снижения сродства гормона к его рецептору [76]. Полученные данные о роли гиперкальциемии в патогенезе нарушений углеводного обмена согласуются с результатами шведского исследования, проведенного в популяции здоровых пожилых людей без патологии ОЩЖ (n = 961, средний возраст 70 лет). При использовании эугликемического гиперинсулинемического клэмп-метода, являющегося золо-

тым стандартом оценки инсулинорезистентности, Hagström E. и соавт. выявили достоверную взаимосвязь между увеличением уровня сывороточного кальция и уменьшением чувствительности к инсулину (p = 0,01) [77]. Тем не менее, в популяции здоровых лиц среднего возраста (n = 881, средний – 38±1 лет) корреляции между уровнем кальциемии и инсулинорезистентностью не определялось. Однако было продемонстрировано, что уровень фосфора сыворотки крови отрицательно коррелирует с показателями гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой и положительно – с чувствительностью к инсулину независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой ткани (r = -0,13; p < 0,0001 и r = 0,10; p < 0,0006 соответственно) [78]. Вопрос, является ли гипофосфатемия причиной или следствием снижения чувствительности к инсулину, остается открытым.

Предполагается, что определенный вклад в развитие нарушений метаболизма глюкозы могут вносить маркеры костного метаболизма. Существует предположение, что основной маркер костеобразования – остеокальцин способен влиять на экспрессию гена адипонектина в адипоцитах и опосредованно повышать периферическую чувствительность тканей к инсулину. В исследованиях на животных было показано его влияние как на метаболизм глюкозы, так и распределение жировой массы у мышей. Недостаточность остеокальцина ассоциировалась с увеличением отложения висцерального жира, нарушением толерантности к глюкозе и снижением секреции инсулина [79]. У людей была показана обратная связь маркера с показателями глюкозы плазмы натощак, инсулина, ИМТ и индексом инсулинорезистентности, рассчитанными с применением косвенных методов. Результаты крупного исследования (n = 219) от 2011 года показали обратную корреляцию уровня остеокальцина с гликемией натощак, и положительную ассоциацию – с индексом инсулинорезистентности HOMA2-S%, причем его значения были сопоставимы в подгруппах пациентов с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе и значительно ниже в подгруппе больных с сопутствующим СД (P < 0,02). После успешной паратиреоидэктомии снижение уровня остеокальцина не сопровождалось изменениями индекса HOMA2-S%, что позволило сделать вывод о его второстепенной роли в регуляции чувствительности тканей к инсулину [75].

В работе Mendonça и соавт. у пациентов с ПГПТ наблюдались достоверно более высокие показатели остеокальцина, а также намечена тенденция к повышению уровней инсулина (p = 0,059) и индекса HOMA-IR (p = 0,06) по сравнению с группой контроля. Базальный уровень гликемии был сопоставим в обеих группах. При этом, остеокальцин не коррелировал с указанными параметрами углеводного обмена [80].

Уровень ПТГ рассматривается в качестве независимой детерминанты, определяющей чувствительность тканей к инсулину. В поддержку данной гипотезы выступают результаты ряда исследований, при которых нарушение метаболизма глюкозы и превышение общепопуляционных показателей распространенности СД регистрировались у пациентов с наиболее высокими значениями ПТГ сыворотки крови [81–83]. В работе Chang и соавт. было показано, что ПТГ-опосредованная активация аденилатциклазного пути приводит к подавлению инсулинового сигнального каскада в дифференцированных 3t3-L1 адипоцитах. Данный процесс обусловлен фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора (IRS-1) по остатку серина в положении 307. Фосфорилирование белка IRS-1 в этом положении ассоциировано со снижением сродства транспортера глюкозы (GLUT4) на мембране инсулин-чувствительных клеток, в том числе в мышечной и жировой ткани. При нарушенном встраивании GLUT-4 в мембрану снижается транспорт глюкозы в клетку. При инсулинорезистентности имеет место многократное фосфорилирование IRS-1 по сериновым остаткам, что экспериментально подтверждено при сравнении клеток скелетной мускулатуры, взятых у людей с верифицированным СД 2-го типа и сопутствующим ожирением, и клеток, полученных из проб здоровых добровольцев с нормальным ИМТ. Гиперфосфорилирование IRS-1 и сопряженное с ним ингибирование влияния инсулина на клетки-мишени были подтверждены как in vitro, так и на животных моделях [84]. Результаты Chang и соавт. подтверждают клинические и эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь между уровнями ПТГ в сыворотке крови и нарушением метаболизма глюкозы [85].

Результаты исследования Chang и соавт. согласуются с данными других фундаментальных работ, подтверждающих непосредственное влияние ПТГ на гомеостаз глюкозы. Введение рекомбинантного ПТГ 1-34 приводило к двухфазному ответу в клетках остеосарком у крыс UMR 106-01: стимулированное инсулином поглощение глюкозы увеличивалось в течение 1 ч, но уже через 16 ч оно значимо подавлялось [86]. Сходные результаты получены Reusch и соавт., продемонстрировавших снижение инсулин-стимулированного поглощения глюкозы в адипоцитах крыс, развившееся в течение 1 ч после инъекции рекомбинантного ПТГ [87].

Серин/треонинпротеинкиназа Akt относится к нисходящему компоненту инсулинового сигнального каскада и играет центральную роль в реализации метаболических эффектов инсулина [88]. Активация Akt снижается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в то время как избыточная экспрессия активированной Akt приводит к увеличению поглощения глюкозы в адипоцитах 3T3-L1 [89]. Chang и соавт. показали, что введение рекомбинантного ПТГ в культуру клеток дифференцированных адипоцитов значимо снижает активность Akt на протяжении 24 часов [85]. Эти результаты согласуются с эффектами ПТГ на инсулин-стимулированное поглощение глюкозы тканями и поддерживают гипотезу о влиянии гормона на инсулиновый сигнальный каскад в жировой ткани.

В контексте патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена при ПГПТ, особый интерес представляет нормокальциемическая форма заболевания. Но, к сожалению, исследования по данной проблеме ограничены. Основной целью работы Ayrtuk и соавт. стало определение чувствительности к инсулину в когорте пациентов с бессимптомным течением ПГПТ. Всего обследован 61 пациент, у 20 из них определялась нормокальциемия. Авторы не получили достоверной разницы в частоте впервые выявленных или ранее диагностированных нарушений углеводного обмена (НТГ или СД) по сравнению с сопоставимой группой контроля. [258]. В другом исследовании при проведении популяционного скрининга женщин в постменопаузе, была выделена группа женщин (n = 30) с нормокальциемической формой ПГПТ, у которых по сравнению с группой контроля отмечались более высокие показатели гликемии, ИМТ, ЛПНП, ТГ и более низкие уровни

ЛПВП [64]. Необходимо отметить, что существенным ограничением для данных двух работ стало отсутствие верификации диагноза нормокальциемического ПГПТ, так как не учитывался исходный уровень витамина D.

В последующих работах Cakir и соавт. [90] и Temizkan и соавт. [91] проводилось исключение вторичных причин повышения уровня ПТГ, но они также характеризовались небольшими выборками – 18 и 25 челок соответственно. Cakir и соавт. не получили достоверных различий в показателях инсулинорезистентности (расчет индекса HOMA-IR) и инсулиновом ответе на углеводную нагрузку (ПГТТ) по сравнению с контролем [90]. В работе Temizkan и соавт. у пациентов с ПГПТ определялись более высокие значения HOMA-IR и более низкие значения индекса чувствительности к инсулину (ISogtt), но эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0,17$ и $p = 0,22$ соответственно). Значимых корреляций уровня ПТГ с маркерами метаболизма глюкозы получено не было. С другой стороны, по результатам недавно проведенного исследования Ozturk и соавт. частота метаболического синдрома в целом, НТГ и артериальной гипертензии в анамнезе была сходной при нормокальциемическом и гиперкальциемическом вариантах ПГПТ и значимо превышала значения для группы контроля. У пациентов с НТГ определялись достоверно более высокие уровни ПТГ, но статистически достоверной корреляции с уровнем сывороточного кальция не установлено. Концентрация ТГ и окружность талии также положительно коррелировала только с показателем ПТГ сыворотки [92].

Вопрос о влиянии паратиреоидэктомии на метаболизм глюкозы остается открытым. Khaleli и соавт. отметили достоверное улучшение показателей гликемии (глюкоза натощак и после нагрузки 75 г глюкозы) после радикально выполненной паратиреоидэктомии. Исходно по результатам ПГТТ 49% пациентов имели нормальную толерантность к глюкозе, 34% – СД 2-го типа и 17% – НТГ или повышение уровня глюкозы натощак. После операции достоверно большая часть пациентов имела нормальную толерантность к глюкозе – 66%. СД 2-го типа и НТГ выявлялись в 23% и 11% соответственно [74]. В более позднем исследовании, после исключения пациентов с уже имеющимся СД или семейным анамнезом заболевания,

для которых характерно повышение HOMA-IR и снижение QUICKI (количественный индекс чувствительности к инсулину), данных за эффективность паратиреоидэктомии в отношении инсулинорезистентности получено не было [93]. Kautzky-Willer и соавт. продемонстрировали значимое улучшение чувствительности к инсулину (6,1×104/мин/(мкМЕ/мл), $p < 0,001$) и снижение стимулированного выброса инсулина после паратиреоидэктомии, однако показатели гликемии оставались без изменений [94]. С другой стороны, в исследовании Bannon и соавт. паратиреоидэктомия не приводила к снижению потребности в инсулине у пациентов с ПГПТ и сопутствующим СД (1 пациент с СД 1-го типа и с сахарным диабетом 1 и 35 пациентов с СД 2-го типа) [95]. В шведском исследовании, в котором также не было обнаружено улучшения гликемического контроля в послеоперационном периоде, СД значимо ассоциировался со снижением относительной выживаемости пациентов с ПГПТ, перенесших паратиреоидэктомию, по сравнению с общей популяцией [96]. В работе Ljunghall и соавт. после паратиреоидэктоми наблюдалось ухудшение толерантности к глюкозе и инсулину, несмотря на сопоставимые значения глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в до- и послеоперационном периодах [72]. Тем не менее, необходимо отметить, что в большинстве современных работ отмечается относительное улучшение метаболизма глюкозы после радикального хирургического лечения. Результаты данных работ представлены в Таблице 1.1.

В настоящее время золотым стандартом оценки инсулинорезистентности считается эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест. Представлены единичные исследования с использованием данного метода при ПГПТ, оценка секреции инсулина при помощи гипергликемического клэмп-теста у данной категории пациентов до настоящего времени не проводилась. G. Cvijovic и соавт. показали, что через 3 месяца после паратиреоидэктомии происходит значительное повышение чувствительности к инсулину. Однако не было получено достоверной разницы в параметрах инсулиновой секреции как в до- и послеоперационном периодах, так и при сравнении исследуемой группы пациентов с контрольными лицами [101]

Таблица 1.1 – Влияние паратиреоидэкомии на нарушение углеводного обмена

Авторы	*Год*	*Пациенты*	*Анализируемые параметры*	*Эффект ПТЭ*	*Уровень достоверности*
Khaleeli A. A. и соавт. [74]	2007	54 ПГПТ (32 – без СД, 10–НТГ, 12-СД2)	ПГТТ	↓ ГП 0; ↓ ГП 120 мин	$p < 0,05$; $p < 0,01$
Ajala O. и соавт. [97]	2009	16 ПГПТ	ИР (гомеостат. модель). Функция бета-клеток	↓ ИР в 75% и улучшение функции бета-клеток в 44%	НП
Rudman и соавт. [98]	2010	11 ПГПТ + 10 контроль	ГПН, инсулин, HbA1c, ИР (HOMA-IR)	HOMA-IR	$p = 0,94$ (НД)
Putnam R. и соавт. [99]	2016	20 ПГПТ (10 мягкая форма [1-я группа], 10 – манифестная форма [2-я группа])	HOMA-IR, QUICKI, ГПН, базальный инсулин	ГПН, базальный инсулин – БИ; ↑HOMA-IR; QUICKI – БИ	группа 1: $p = 0,072$ (НД) и группа 2: $p = 0,54$ (НД)
Duran C. и соавт. [100]	2017	21 ПГПТ	ГПН, инсулин, ИР (HOMA)	↓инсулина, ↓HOMA-IR; ГПН – БИ	$p = 0,003$; $p = 0,003$,

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; СД – сахарный диабет; ИР – инсулинорезистентность; ГПН – глюкоза плазмы натощак, HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; QUICKI – количественный индекс чувствительности к инсулину; БИ – без изменений; НД – не достоверно; НП – не представлены

Схожие результаты были получены ранее в аналогичном исследовании Prager и соавт с использованием клэмп-теста [102].

Исследования взаимосвязи нарушений углеводного обмена и ПГПТ в российской популяции ограничены. По данным Мокрышевой Н. Г., частота нарушений углеводного обмена была несколько выше в группе ПГПТ по сравнению с контролем, однако эти различия не достигли статистической значимости. Показатели HOMA-IR и базальный уровень гликемии не зависели от степени тяжести заболевания. Однако была выявлена тенденция к повышению постпрандиального уровня гликемии среди пациентов с манифестной формой по сравнению с мягким течением заболевания, и статистически значимое повышение ее уровня в соответствии с уровнем ПТГ ($p = 0,041$). Достоверно более высокий постпрандиальный ответ продукции инсулина, выявленный среди пациентов с манифестной формой ($p < 0,001$), не был ассоциирован с уровнем ПТГ, но имел умеренную прямую ассоциацию с уровнем ионизированного кальция крови ($r = 0,31$; $p = 0,006$) [60].

Таким образом, несмотря на многочисленные свидетельства о связи между ПГПТ с нарушением толерантности к глюкозе, СД 2-го типа, нарушением липид-

ного обмена и повышенной массой тела, вопрос об эффективности паратиреоидэктомии в отношении коррекции данных нарушений остается открытым. Верификация механизмов метаболических нарушений при ПГПТ позволит рационально планировать мероприятия по лечению и профилактике данных осложнений, а также сфокусировать внимание исследователей на новых аспектах развития инсулинорезистентности и возможных путях их коррекции.

1.4 Первичный гиперпаратиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

1.4.1 Патогенетические механизмы действия паратиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему

Механизмы действия ПТГ на клетки-мишени различны. В «неклассических» клетках-мишенях эффекты гормона преимущественно реализуются за счет активации комплекса, в отличие от «классических», где передача сигнала происходит с помощью аденилатциклазы (Рисунок 1.1). Исключение составляют гладкомышечные клетки сосудов, где основной путь передачи – аденилатциклазный [103]. Аденилатциклаза катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в 3',5'-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) с образованием пирофосфата. Циклический АМФ взаимодействует с протеинкиназой А, ионными каналами, связанными с циклическими нуклеотидами, и регулирует их функции [103]. Активированная ФЛС катализирует расщепление мембранного фосфолипида PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата) на инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG), что в свою очередь стимулирует ПКС. Связывание IP3 с активированным кальциевым каналом приводит к высвобождению Ca++ из эндоплазматического ретикулума [103]. Кроме того, считается, что ПКС способна влиять на базовые внутриклеточные процессы. Результаты фундаментальных исследований с использованием форболового эфира (мощный активатор ПКС) показали, что данный фермент выполняет ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки клеток, в фосфорилировании субстратов при стимуляции других биологических активных белков, таких как киназы,

работы ионных каналов и рецепторов, экспрессию генов. Сообщалось, что активация ПКС имеет важное значение для развития отсроченного прекондиционирования – повышенной устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, формирующейся после нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии. Данные эффекты реализуются за счет изменения экспрессии генов, а также активации митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) [104]. Учитывая, что форбитоловые эфиры неспецифичны, остается неясным, какие конкретные изоформы ПКС задействованы в процессах жизнедеятельности кардиомиоцитов, что диктует необходимость дальнейших фундаментальных исследований в этой области.

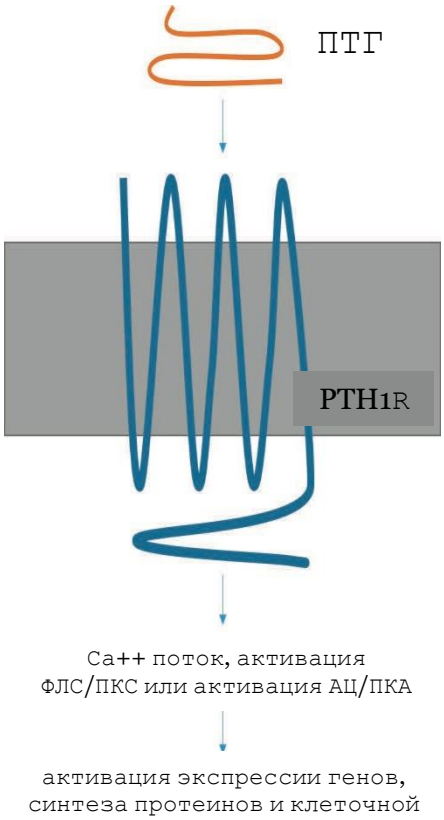

Рисунок 1.1 – ПТГ связывается с трансмембранным рецептором PTH1R, сопряженным с G-белком (GPCR). Активация этого рецептора катализирует каскады цАМФ)/ПКА или ФЛС/ПКС в зависимости клеток-мишеней. В кардиомиоцитах активируется ПКС-путь, что лежит в основе пролиферации/гипертрофии клеток и положительного хронотропного эффекта. В гладкомышечных клетках сосудов увеличение цАМФ приводит к снижению внутриклеточного притока Ca++ и опосредованно вазодилатации. PTH1R – рецептор к ПТГ/ПТГпП; GPCR: рецепторы, связанные с G-белком; цАМФ: циклический аденозинмонофосфат; ПКА: протеинкиназа А; ФЛС: фосфолипаза С; ПКС: протеинкиназа С. *Адаптировано из «The parathyroid gland and heart disease», 2017* [105]

Некоторые функции ПТГ выполняет группа близких ему по структуре пептидов, которая в настоящее время объединена понятием паратгормон-подобные пептиды (ПГпП). Впервые ПГпП были выделены из клеток злокачественной опухоли, и только потом идентифицированы в различных здоровых тканях животных и человека, включая миокард. В сердце основная часть ПГпП секретируется в предсердиях и эндотелии сосудов, в меньшей степени в миокарде желудочков. Благодаря схожему строению N-концевых участков ПТГ и ПГпП, сходству вторичной структуры молекул, эти пептиды могут связываться с общими рецепторами к ПТГ – PTH1R, расположенными как на «классических», так и на «неклассических» клетках-мишенях, включая кардиомиоциты, пейсмекерные и гладкомышечные клетки сосудов [106, 107]. Исследования показали, что в сердце ПГпП, действует как паракринный или аутокринный регулятор. Его высвобождение из клеток предсердий и эндотелия происходит в ответ на механическое растяжение, гипоксию, воздействие вазоактивных пептидов, приводя к положительному хронотропному и инотропному эффектам [107].

Связывание ПТГ с PTH1R в кардиомиоцитах активирует каскад реакций с вовлечением ПКС, что при длительной стимуляции может запускать гипертрофические процессы в клетках. Активность протеинкиназы зависит от внутриклеточного уровня Ca++ и снижается под действием блокаторов кальциевых каналов [108]. Имеются данные о том, что ПТГ может косвенно оказывать инотропный эффект, вызывая перегрузку клетки кальцием и образование активных кислородных частиц [109]. Нарушенная антиоксидантная защита, связанная со снижением внутриклеточного уровня цинка, еще больше усугубляет оксидативный стресс и, как следствие, приводит к повреждению клетки и ее апоптозу. Повышение внутриклеточной концентрации Ca++ и накопление активных радикалов кислорода в кардиомиоцитах, опосредованные ПТГ, способствуют значимому повреждению ткани миокарда [110]. При длительном воздействии прогрессирующая потеря паренхимы и замещение ее фиброзной тканью приводят к развитию сердечной недостаточности. Кроме того, перегрузка клеток кальцием ведет к электрическому ремоделированию клеток, увеличивая их аритмогенный потенциал [111].

Нарушенная сократительная способность кардиомиоцитов может быть ассоциирована с ослаблением бета-адренэргичекой регуляции. Ряд работ свидетельствуют о влиянии ПТГ на энергетический обмен кардиомиоцитов и на их способность к спонтанному сокращению. В исследованиях in vitro и in vivo продемонстрировано снижение уровней креатинфосфата, АТФ, АДФ, АМФ и уменьшение потребления кислорода в митохондриях. Данные эффекты ПТГ, по-видимому, также опосредуются ионами Са, так как выявлено ингибирующее действие блокаторов кальциевых каналов на эти процессы [112, 113].

Повышенный уровень ПТГ способен оказывать положительный хронотропный эффект, осуществляемый при связывании гормона с PTH1R пейсмекерных клеток. Предположительно, хронотропный эффект обусловлен Са-независимым входящим деполяризующим током натрия, однако некоторые исследователи не исключают и вовлечение ионов Са в этот процесс [114].

Результаты недавних исследований наглядно продемонстрировали наличие двусторонней связи между ПТГ и РААС, которая также может вносить свой вклад в патогене кардиоваскулярных нарушений при ПГПТ [115]. Подробные сведения о взаимодействии ПТГ, кальциемии, витамина D и РААС представлены ниже в отдельном разделе.

Данные о влиянии ПТГ на сосудистую стенку противоречивы. В то время как кратковременный подъем уровня ПТГ оказывает вазодилатирующий эффект [116], хроническое повышение гормона сопряжено с избыточной выработкой активных радикалов кислорода, приводящих к сокращению гладкомышечных клеток стенки сосуда и нарушению вазопротективных свойств эндотелия [117].

В свою очередь, дисфункция эндотелия является наиболее ранней стадией атеросклероза и способствует его системному прогрессированию. По некоторым данным ПТГ приводит к микрососудистой дисфункции коронарных артерий, основную роль в формировании которой отводят нарушению обмена оксида азота, причем паратиреоидэктомия и блокада кальциевых каналов могут приводить к ее обратному развитию [118].

1.4.2 Система ренин-ангиотензин-альдостерон в контексте фосфорно-кальциевого обмена

Растет количество свидетельств клинически значимой двусторонней взаимосвязи между РААС и системой, регулирующей кальциевый обмен, и как следствие, ассоциации между ПГПТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). С классической точки зрения, первая система считается ключевым регулятором артериального давления (АД) и обмена электролитов (преимущественно Na+/K+/Cl-) в организме, в то время, как вторая наиболее часто ассоциируется с поддержанием адекватных уровней кальция и фосфора (Рисунок 1.2) [34].

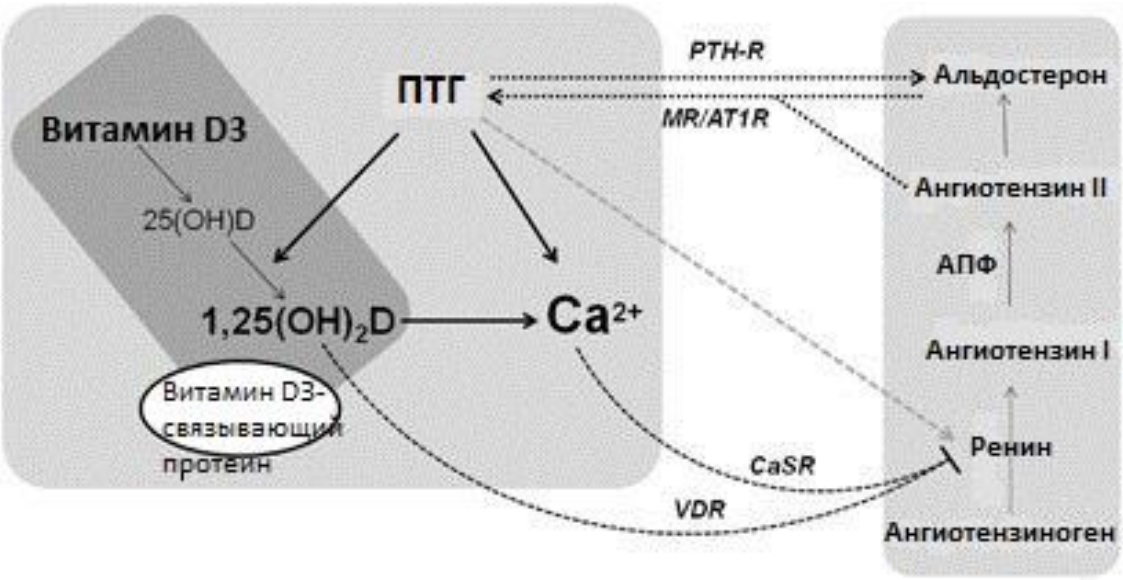

Рисунок 1.2 – Взаимодействие РААС и ПТГ. *Адаптировано из Vaidya A. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones* [123]

Гиперальдостеронизм и гиперпаратиреоз представляют собой патофизиологические состояния, которые могут усиливать влияние друг друга [115, 119–122]. ПТГ способен стимулировать синтез альдостерона, непосредственно воздействуя на надпочечники, а также опосредованно через систему ангиотензина II [106, 107]. Повышенный уровень альдостерона играет ключевую роль в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как ассоциирован с повышенным риском развития гипертрофии левого желудочка, внезапной сердечной смерти, а также системного атеросклероза вследствие провоспалительного и протромботического действия гормона [108]. У пациентов с ПГПТ уровень альдостерона, как правило

повышен, и коррелирует с уровнем ПТГ, что вероятно может быть одной из причин высокой частоты развития артериальной гипертензии и поражения ССС у данной группы пациентов [106].

А. Взаимосвязь между РААС и уровнем кальция сыворотки крови

Колебания уровня кальция могут приводить к изменению порога возбудимости нервных и мышечных клеток, нарушению функционирования кальциевого насоса и опосредованно влиять на активность биологически активных веществ, синтез/секрецию гормонов. Катионы кальция участвуют в преобразовании сигналов, активации энзимов и в изменении мембранного потенциала практически во всех тканях человека [124]. В литературе наиболее широко и детально описаны взаимодействия между кальцием и секрецией ренина юкстагломерулярным комплексом и клетками артериол [125–127]. В отличие от других сигнальных путей, опосредованных кальцием, в случае выделения ренина повышение концентрации кальция обладает ингибирующим эффектом. Секреция ренина, в свою очередь, зависит от выделения цАМФ. Повышение внутриклеточной концентрации кальция приводит к подавлению аденилатциклазы, усилению активности фосфодиэстеразы и как следствие снижению уровня цАМФ [127, 128].

Сывороточный уровень кальция влияет на его внутриклеточную концентрацию посредством взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором (CaSR), которые в том числе присутствуют на юкстагломерулярных клетках [129, 130]. Точный механизм преобразования сигналов в юкстагломерулярных клетках пока остается неизвестным [131]. Однако стимуляция CaSR кальцимиметиком (цинакалцет) приводит к заметному снижению формирования цАМФ и секреции ренина [132]. Исследования взаимодействия кальций-ренин in vivo сопоставимы с результатами работ, проведенных in vitro. Резкое повышение уровня кальциемии приводит к подавлению выброса ренина, что наиболее ярко проявляется при использовании низкосолевой диеты [132, 133]. При фармакологической стимуляции CaSR секреция ренина уменьшается, и наоборот, применение антагонистов CaSR блокирует ингибирующий эффект гиперкальциемии на выброс гормона [129, 132].

В клиническом аспекте постоянная стимуляция CaSR ассоциирована с повышенной активностью ренина в плазме. При ПГПТ отмечается повышение активности ренина плазмы [134], однако такая закономерность наблюдается не всегда [135]. Полученная вариабельность в результатах исследований может быть связана со степенью активации CaSR, а также методологическими расхождениями в лабораторном определении биохимических и гормональных параметров.

Б. Взаимосвязь между РААС и уровнем ПТГ

Влияние РААС на ПТГ

Resnick и Laragh [136] впервые описали повышение уровня ПТГ в небольшой группе пациентов с первичным альдостеронизмом (ПА), что в последующем подтверждалось результатами исследований с большими выборками [120, 122]. Таким образом, возникло предположение, что альдостерон может напрямую стимулировать секрецию ПТГ. Rossi и соавт. показали, что уровни ПТГ были значимо выше в случае альдостером по сравнению с билатеральной гиперплазией надпочечников [122]. Радикальная операция (адреналэктомия), а также эффективная консервативная терапия с использованием блокатора минералокортикоидного рецептора ассоциировались с достоверным снижением уровня ПТГ [120, 122].

Патогенетические механизмы взаимосвязи ПА с синтезом ПТГ остаются неизвестными. Существует предположение, что альдостерон может оказывать прямое стимулирующее влияние на ОЩЖ, приводящее к секреции ПТГ, так как минералокортикоидный рецептор был обнаружен на поверхности паратиреоцитов [137, 138]. Описаны случаи сочетанного развития ПГПТ вместе с ПА, что также указывает на определенную роль альдостерона в патогенезе гиперпаратиреоза [137, 139]. Альтернативно рассматривается кальциурический эффект альдостерона с последующим развитием гипокальциемии и компенсаторным повышением продукции ПТГ [120].

В работе Grant и соавт. [140] впервые была продемонстрирована взаимосвязь между экзогенным введением ангиотензина II и повышением уровня ПТГ у здоровых добровольцев, при этом изменения зависели от дозы препарата. Полученные

данные подтверждались результатами других исследовательских групп Brown и соавт. и Vaidya и соавт., в которых одномоментное введение экзогенного ангиотензина II здоровым добровольцам приводило к дозозавимому повышению концентрации ПТГ и альдостерона [138, 141]. Использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла) напротив ассоциировалось с достоверным снижением ПТГ (на 10–12% от исходного уровня) в дополнение к уменьшению показателей ангиотензина II и альдостерона. При этом введение альдостерона на уровень ПТГ не влияло. В то же время, назначение 50 мг спиронолактона здоровым добровольцам в течение 6 недель приводило к значимому снижению ПТГ и последовательному повышению уровня сывороточного кальция, в то время как в группе плацебо подобных изменений не наблюдалось [138].

Таким образом, результаты работ свидетельствуют о том, что несколько компонентов РААС влияет на синтез/секрецию ПТГ. При иммунногистохимическом анализе ткани удаленных патологически измененных околощитовидных желез было показано, что здоровые и аденоматозные клетки ОЩЖ имеют рецепторы ангиотензина типа 1 и минералокортикоидные рецепторы, но концентрация рецепторов в 3-4 раза выше в ткани аденомы [138].

При проведении одномоментного анализа (> 3000 участников), Fischer и соавт. показали, у пациентов с альдостерон-рениновым соотношением (АРС), превышающим 90-й перцентиль (характерно для ПА), отмечались более высокие уровни ПТГ по сравнению с теми, у кого показатели АРС были меньше [142]. Аналогично, по результатам крупного мультиэтнического исследования атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA), критериями исключения для которого были наличие ПГПТ и снижение скорости клубочковой фильттрации менее 60 м/мин/1,73м^2, более высокие уровни альдостерона сыворотки достоверно коррелировали с более высокими показателями ПТГ (+ 4,5 пг/мл ПТГ на повышение альдостерона на 1 нг/дл). Также было продемонстрировано, что использование препаратов ингибиторов РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ/БРА) ассоциировалось с более низкими

уровнями ПТГ по сравнению с антигипертензивными препаратами с другим механизмом действия. Максимальное повышение уровня ПТГ отмечалось у пациентов с высоким уровнем альдостерона и низкой активностью ренина плазмы крови. При этом, у пациентов с признаками вторичного гиперальдостеронизма (высокая активность ренина и высокий альдостерон) уровень ПТГ не отличался от лиц с нормальными показателями РААС [119].

Влияние ПТГ на РААС

В литературе имеются указания на прямое воздействие ПТГ на компоненты РААС [143]. ПТГ усиливает секрецию альдостерона надпочечниками in vitro путем воздействия на специфические рецепторы PTH1R в клетках клубочковой зоны почек [144]. Введение ПТГпП in vivo приводит к повышению секреции альдостерона и экскреции тетрагидроальдостерона [145], а также к усилению активности ренина сыворотки [140]. Исследования in vitro описывают аналогичную ПТГ-опосредованную стимуляцию ренина, что указывает на способность ПТГ усиливать активность РААС несколькими способами [146]. Было показано, что для пациентов с ПГПТ характерно повышение секреции альдостерона в ответ на введение ангиотензина II [147]. Описаны случаи развития ПА у пациентов с верифицированным ранее ПГПТ [137, 139]. Barkan и соавт. сообщили о нормализации уровня альдостерона после успешной паратиреоидэктомии, что можно рассматривать как дополнительное свидетельство причинно-следственной взаимосвязи между ПГПТ и ПА [148]. С другой стороны, в нескольких клинических исследованиях попытка выделения самостоятельного влияния повышенного уровня ПТГ на сопутствующее повышение активности РААС не подтвердила достоверность такой ассоциации: пациенты с ПГПТ и лица контрольной группой значимо не отличались по показателям компонентов РААС [149]. Такая противоречивость результатов подчеркивает необходимость более целенаправленной разработки дальнейших исследований этого взаимодействия.

В. РААС и витамин D

Конверсия 25(OH)D в активный метаболит 1,25(OH)2D – это процесс, регулируемый ПТГ. Однако не исключено, что витамин D может напрямую взаимодействовать с компонентами РААС, независимо от ПТГ [150]. Низкий уровень витамина D ассоциируется с клиническими исходами, традиционно связанными с повышенной активностью РААС, включая артериальную гипертензию и эндотелиальную дисфункцию [151–154]. Егшатян Л. В. и соавт. в экспериментах на мышах, генетически лишенных связывающего витамин D белка, продемонстрировали повышенную секрецию ренина, развитие гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка сердца [66]. В целом, исследования, проводимые на мышах, показали, что комплекс 1,25(OH)2D-VDR отрицательно регулирует экспрессию ренина, и что снижение активности ренина, обусловленное витамином D, может предотвратить острые сосудистые события в такой же степени, как фармакологическая блокада рецептора ангиотензина [155, 156].

До настоящего времени результаты исследований об эффективности терапии витамином D в отношении сердечно-сосудистых рисков оставались неоднозначными. Большинство работ было посвящено влиянию витамина D на показатели артериальной гипертензии или альбуминурии, так как эти критерии связаны с повышенной активностью РААС. Результаты недавнего исследования со случайной выборкой показали, что использование высоких доз нативного витамина D через три месяца приводило к умеренному снижению систолического давления среди афроамериканцев [157]. В другой работе терапия насыщающими дозами витамина D в когорте пациентов с морбидным ожирением и дефицитом 25(OH)D было ассоциировано со снижением средних показателей АД уже через месяц от начала лечения [141]. Терапия парикальцитолом может снижать степень альбуминурии при тяжелой форме хронической болезни почек независимо от наличия сопутствующего сахарного диабета, однако, но связан ли этот эффект со снижением активности РААС пока остается неизвестным [158–160]. С другой стороны, крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DAYLIGHT не подтвердило положитель-

ного влияния витамина D на артериальное давление. Сравнение двух групп пациентов (n = 534), получавших 4000 МЕ и 400 МЕ витамина D3 ежедневно в течение 6 месяцев, не выявило снижение показателей среднесуточного систолического АД [161]. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия витамином D в течение 12 месяцев незначительно снижает артериальное давление по сравнению с антигипертензивными препаратами, однако, долгосрочные наблюдения отсутствуют. Все исследования (кроме DAYLIGHT) имели небольшую выборку.

Известно, что 25(OH)D имеет низкую афинность к VDR по сравнению с 1,25(OH)2D. Влияние генетического полиморфизма на метаболизм и активность системы витамина D играет важную роль, особенно в рамках взаимодействия витамина D с РААС, причем практически каждый этап метаболизма витамина D модифицируется генетической вариацией [162]. Полиморфизм гена VDR FokI (rs2228570) является функциональным вариантом, который влияет на длину и активность комплекса 1,25(OH)2D–VDR [163]. Генетические вариации FokI VDR ассоциируются с риском развития артериальной гипертензии [164] и предопределяют активность ренина сыворотки у людей как с нормальными, так и повышенными показателями АД [165]. Крупное проспективное исследование Cardiovascular Health Study (n = 1500, период наблюдения > 10 лет) по оценке влияния статуса витамина D на комплексные сердечно-сосудистые, онкологические события и скелетные нарушения подтвердило достоверную взаимосвязь между риском ССЗ и генотипом VDR [166]. Задействованы ли компоненты РААС в данной ассоциации в этой работе не оценивалось, но обязательно требует изучения в последующих работах.

1.4.3 Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые заболевания

А. Смертность от ССЗ

По данным литературы у пациентов с ПГПТ существует более высокий риск развития ССЗ и смертности от них по сравнению с общепопуляционными показателями. Увеличение смертности от ССЗ у пациентов с тяжелым и умеренно тяжелым течением ПГПТ хорошо продемонстрировано в крупных эпидемиологических

исследованиях скандинавской популяции [167–169]. Проведение паратиреоидэктомии способствует снижению сердечно-сосудистой смертности, но несмотря на ремиссию заболевания она остается повышенной в течение длительного времени, что косвенно указывает на необратимость кардиоваскулярных нарушений при ПГПТ [170]. В проспективном исследовании Clifton-Bligh P. B. и соавт. (n = 561) также подтвердили повышение риска смертности среди пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля, относительная выживаемость (ОВ) за 10-летний была значимо ниже общепопуляционных значений и составила 86,8% (95%-й ДИ 84,9–86,2; p < 0,001). При этом авторы не получили достоверной разницы в показателях ОВ между группами с хирургическим и консервативным лечением ПГПТ и не обнаружили взаимосвязи между повышенным риском смертности от ССЗ и исходным уровнем кальциемии. Повышение смертности от ССЗ зависело от наличия других сердечно-сосудистых факторов риска, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия [9].

Данные о смертности среди пациентов с мягкой формой ПГПТ ограничены. Результаты более ранних работ, проведенных в странах Европы и США, свидетельствовали о сопоставимых показателях смертности по сравнению с общепопуляционными данными [171, 172]. Кроме того, в исследовании американской популяции у пациентов с ПГПТ и умеренной гиперкальциемией (средний уровень 2,7 ммоль/л) отмечалась значительно более низкая, чем ожидалось, смертность от ССЗ (относительный риск (ОР) 0,6). Таким образом было высказано предположение, что высокий уровень кальция сыворотки крови является независимым предиктором смертности [171]. В более позднем ретроспективном популяционном исследовании PEARS мягкой формой заболевания (n = 1683) были получены противоположные результаты. Авторы выявили повышение смертности от всех причин (стандартизованный риск смертности [СКС] 2,62; 95%-й ДИ 2,39–2,86), так и от ССЗ (СКС 2,68; 95%-й ДИ 2,34–3,05).

Кроме того, была проведена оценка прогностической значимости биохимических маркеров при ПГПТ, по результатам которой выявлена взаимосвязь между

уровнем кальциемии с повышенным риском смертности от всех причин в краткосрочной периоде, а уровня ПТГ – в долгосрочной перспективе [173].

Крупный метаанализ 12 исследований от 2013 года показал, что более высокие показатели ПТГ в общей популяции ассоциированы с повышенным риском смертности от ССЗ (ОШ 1,45; 95%-й ДИ 1,24–1,71) [174]. Более того, Hagstrom и соавт. выявили, что у пожилых мужчин даже небольшие изменения уровня ПТГ (в пределах верхней границы нормы), могут быть связаны с повышенной сердечно-сосудистой смертностью [175]. У пациентов, перенесших коронароангиографию, уровень ПТГ был ассоциирован с повышением риска как общей, так и сердечно-сосудистой смертности даже после поправки на основные сердечно-сосудистые факторы риска и параметры фосфорно-кальциевого обмена: ОР 1,71 (95%-й ДИ 1,39–2,10) и ОР 2,02 (95%-й ДИ 1,55–2,63) соответственно) [176].

Данные крупных клинических исследований по изучению смертности и риска ССЗ среди больных с ПГПТ представлены в Таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Данные клинических исследований по изучению смертности и риска ССЗ среди больных с первичным гиперпаратиреозом

Автор	*Кол-во пациентов*	*Средний возраст (г)*	*Кальций (ммоль/л)*	*Время наблюдения (г)*	*ОР смерти*	*Риск для ССЗ*
Hedback [170]	896	57±13	3,03±0,5/ 2,81±0,27[c]	12,9±6,1	1,67 (p < 0,001)	1,66 (p < 0,001) 1,71 95%-й ДИ
Hedback [177]	915	61±14	НП	3,5 (0–8)	1,30 (p = 0,0099)	(1,34–2,15)[d]
	3446	5±13	НП	3,6 (0–8)	1,61 (p < 0,001)	1,85 95%-й ДИ (1,62–2,11)[d]
Palmer [168]	441	58±13	2,87±0,30	7,7	1,06	1,17 (p = 0.06)[a]
Hedback [177]	282	59 (16–88)	2,91 (2,44–5,31)	8±2	НП	1,18 (НД)
Lundgren [178]	172	59±12	2,72±0,14	14	2,21 (p = 0,0135)	1,43 (НД)
Wermers [171]	435	57 (16–89)	2,72±0,12	НП	0,69 95%-й ДИ (0,57–0,83)[d]	0,60; 95%-й ДИ (0,45–0,79)[d,b]
Yu [173]	1683	69±14	2,58±0,08	10	2.62; 95-й ДИ 2.39–2,86	2, 68; 95%-й ДИ 2.34–3.05

Примечание – *a* – хроническая сердечная недостаточность, *b* – относительный риск, *c* – в начале / в конце периода исследования, *d* – значения p не представлены; ССЗ – заболевания сердечно-сосудистой системы, НП – не представлены, НД – не достоверно, ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск

Б. Артериальная гипертензия

Результаты многочисленных исследований подтверждают наличие стойкой ассоциации ПГПТ с повышенной частотой артериальной гипертензии, даже в случае мягкой формы заболевания. Частота артериальной гипертензии при ПГПТ по данным разных авторов варьирует в пределах 40–65%, в среднем составляя около 45% [147, 179–181]. Вариабельность показателей может быть обусловлена несколькими причинами: методологическими ограничениями при определении артериального давления, разной степенью тяжести ПГПТ и малым количеством выборок. Отдельные авторы сообщают о более высокой частоте артериальной гипертензии – до 80%, однако повышение артериального давления в группе обследованных лиц было относительно невысоким [182]. Letizia и соавт. выявили достоверное повышение средних 24-часовых показателей артериального давления (систолического и диастолического) в группе ПГПТ по сравнению с контролем, при этом частота гипертензии в исследуемой группе составила 47%. Множественная линейная регрессия показала, что наиболее сильным фактором риска артериальной гипертензии в исследуемой группе стал уровень кальция сыворотки [181]. Схожие результаты получены в другом крупном когортном исследовании Hagstrom и соавт., в котором гиперкальциемия была ассоциирована с увеличением сосудистой жесткости, в то время как уровень ПТГ коррелировал с повышенным риском артериальной гипертензии [183]. Ретроспективное исследование американской популяции (n = 37922) продемонстрировало значимое повышение частоты кардиоваскулярных рисков (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и хроническая болезнь почек) среди пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией, при этом наличие ПГПТ независимо определяло риск развития артериальной гипертензии (ОШ 1,3; $p < 0,0001$) [184].

В ряде клинических исследований выявлена взаимосвязь между эссенциальной гипертензией с уровнями кальция и ПТГ сыворотки крови [185–187]. В раннем исследовании Young и соавт. в группе 75 пациентов с гипертонической болезнью отмечались более высокие показатели ПТГ по сравнению с группой контроля. Как среди мужчин, так и среди женщин определялась обратная зависимость между

уровнем фосфора и значениями артериального давления [187]. В более позднем исследовании Jorde и соавт. (n = 172) продемонстрировали взаимосвязь между уровнем ПТГ и повышением показателей систолического и диастолического давления у женщин, но не у мужчин ($p < 0,01$). Хотя в последующей работе с участием 1784 пациентов и 7-летним периодом наблюдения, Jorde и соавт. получили противоположные данные. Уровень ПТГ сыворотки крови в начале исследования (или его динамика в ходе исследования) являлся положительным предиктором изменения систолического артериального давления у мужчин, но данная ассоциация не была достоверной у женщин [185]. Такое расхождение может быть связано с разницей в статистической мощности исследований. Кроме того, в исследовании на большей выборке образцы крови для оценки ПТГ хранились в течение нескольких лет, и возможно, подверглись частичной деградации, что могло повлияло на результаты. Имеются данные о том, что эссенциальная гипертензия приводит к усилению экскреции кальция с мочой и как следствие к транзиторному снижению уровня ионизированного кальция и компенсаторному выбросу ПТГ [188].

В подтверждение этой гипотезы аналогичные изменения в гомеостазе кальция наблюдались в исследованиях на животных [189, 190].

Несмотря на доказательства ассоциации ПТГ и ПГПТ с артериальной гипертензией, причинно-следственные связи остаются неизвестными. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что кратковременное повышение ПТГ может оказывать вазодилатирующий эффект при связывании с PTH1R гладкомышечных клеток сосудов [28]. Однако избыточная хроническая секреция ПТГ, как в случае ПГПТ, ассоциирована с парадоксальным повышением артериального давления, и механизм этого явления не понятен. Одна из гипотез заключается в том, что повышение уровня ПТГ вызывает изменения в эндотелии сосудов. ПТГ способствует увеличению синтеза эндотелина-1 и интерлейкина-6 в эндотелии, что в свою очередь приводит к активной выработке коллагена и β-1 интегрина гладкомышечными клетками, запускающих процессы сосудистого ремоделирования [191]. Другая гипотеза основывается на том, что гиперкальциемия не только увеличивает выброс катехо-

ламинов, но также вызывает повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к их действию. Исследование Vlachakis и соавт. показало, что у пациентов с ПГПТ и сохранной функцией почек отмечались более высокие уровни базальных катехоламинов, а также более высокие показатели среднесуточного артериального давления после инъекции норадреналина по сравнению с группой контроля [192]. Кроме того, ПТГ может способствовать повышению артериального давления вследствие прямых эффектов на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, приводящих к повышению сосудистой жесткости и гипертрофии левого желудочка соответственно [193].

Двунаправленное взаимодействие между ПТГ и РААС считается одной из основных теорий, лежащих в основе ассоциации ПГПТ с артериальной гипертензией [115, 119].

В работе Brown и соавт. было показано, что более высокие уровни альдостерона значимо коррелировали с повышенными уровнями ПТГ (β = 0,19 пг/мл на 1 нг/мл альдостерона; $p < 0,0001$), при этом терапия ингибиторами РААС (ингибитороми ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II) ассоциировалась с более низкими показателями ПТГ (β = -2,327 пг/мл при использовании ингибиторов РААС; $p = 0,006$) [119]. С другой стороны, рандомизированное двойное слепое исследование EPATH Tomaschitz и соавт. ($n = 110$) не подтвердило влияние ингибитора минералокортикоидного рецептора эплеренона на уровень ПТГ. Средний терапевтический эффект на уровень ПТГ составил 1,0 (95%-й ДИ 0,9–1,1; $p = 0,777$) пг/мл. Тем не менее, препарат продемонстрировал хорошую эффективность в снижении показателей систолического и диастолического давления, значимых побочных эффектов не отмечалось [194].

Результаты исследований о влиянии паратиреоидэктомии на артериальное давление остаются противоречивыми. В ранних работах сообщалось как о снижении артериального давления после операции, так и об отсутствии какого-либо значимого эффекта на него. Однако группы были малочисленны, не проводилось разделения на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствие артериальной ги-

пертонии до операции [28]. В более поздних работах сообщалось о снижении артериального давления после выполненной паратиреоидэктомии (при сроке наблюдения 6, 12 месяцев и 5 лет) [195–197], в то время как в других исследованиях значимых изменений не отмечалось [36, 198].

В исследовании Heyliger и соавт. с большим количеством пациентов, удалось продемонстрировать значимый эффект паратиреоидэктомии на уровень как систолического, так и диастолического артериального давления. Однако данный эффект определялся только у пациентов, исходно страдающих артериальной гипертензией, в группе пациентов с нормальным уровнем артериального давления до операции, изменений после паратиреоидэктомии не происходило. Снижение артериального давления отмечалось как для лиц, принимающих антигипертензивную терапию, так и для пациентов, не принимающих ее [147].

Данные о влиянии хирургического лечения на показатели артериального давления у пациентов с мягкой формой ПГПТ неоднозначны. Рандомизированное двухлетнее исследование 116 пациентов с мягкой формой ПГПТ не показало положительного эффекта паратиреоидэктомии на компоненты метаболического синдрома, уровни адипокинов и кардиоваскулярных факторов риска. В группе консервативного ведения данные показатели оставались также без изменений [199]. Принимая во внимание потенциальный вклад гиперкальциемии в развитие артериальной гипертензии, интересной представляется оценка нормокальциемического варианта заболевания. Небольшие ретроспективные исследования показывают сопоставимую частоту артериальной гипертензии у пациентов с нормокальциемией по сравнению с гиперкальциемиечкой формой [92]. Однако, данных об эффекте паратиреоидэктомии на артериальную гипертензию в нормокальциемической популяции на данный момент в литературе не представлено.

Необходимо отметить, что в настоящее время наличие повышенного артериального давления у пациентов с ПГПТ не является показанием к паратиреоидэктомии, поскольку обратимость гипертензии после хирургического лечения остается спорной [200].

В. Гипертрофия левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – важный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Выявлено, что ПТГ может оказывать воздействие на процессы, ведущие к развитию ГЛЖ, как одной из наиболее часто выявляемой кардиоваскулярной патологии у пациентов с ПГПТ. Исследования in vitro показывают, что данная взаимосвязь может быть обусловлена прямыми эффектами ПТГ на PTH1R в кардиомиоцитах. Активация этих рецепторов приводит к увеличению внутриклеточного кальция и последующему усилению активности протеинкиназы С, запускающей гипертрофические процессы в миокарде [108]. Однако до конца патогенетические механизмы развития ГЛЖ при ПГПТ остаются неизвестными. Дальнейшее изучение причинно-следственной взаимосвязи между ПГПТ и ГЛЖ лежит в основе понимания высокого риска кардиоваскулярной патологии в данной группе пациентов.

Гипертрофия миокарда при ПГПТ может быть симметричной и асимметричной (Рисунок 1.3), в некоторых случаях схожа с подобными изменениями при гипертрофической кардиопатии, что позволило ряду авторов отнести изменения в сердце, возникающие при ПГПТ, к разряду гипертрофической кардиопатии и привело к появлению термина «гиперкальциемическая» кардиопатия. Однако этот термин объединяет в себе кроме гипертрофии миокарда как таковой еще диффузное отложение кальция в миокарде, эндокардиальный фиброз и диастолическую дисфункцию левого желудочка [19].

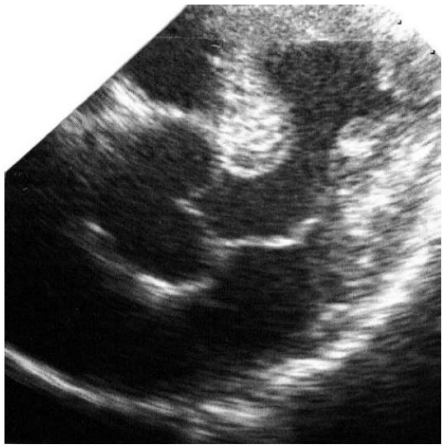

Рисунок 1.3 – Гипертрофия левого желудочка (утолщение межжелудочковой перегородки) у пациента с ПГПТ

Piovesan A. и соавт. выявили высокую распространенность ГЛЖ у пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой, сходной по возрасту и показателям АД (65,1% и 34,8%, соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, авторами было отмечено наличие корреляции между уровнем ПТГ и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (0,46; $p < 0,02$) [201]. Более частое развитие ГЛЖ у пациентов с ПГПТ продемонстрировали Stefenelli и соавт, в исследовании которых гипертрофия межжелудочковой перегородки диагностирована в 81,6% случаев, а гипертрофия задней стенки левого желудочка – в 78,2% наблюдений [202]. Другие авторы сообщили о несколько меньшей частоте ГЛЖ среди пациентов ПГПТ – 50% [203]. В ряде исследований повышения распространенности ГЛЖ у пациентов с ПГПТ не отмечалось [204, 205]. Полученные различия могут быть обусловлены различной длительностью ПГПТ, разным возрастом пациентов на момент начала заболевания, малыми выборками, а также отсутствием коррекции на другие сердечно-сосудистые факторы риска.

В двух относительно недавних исследованиях с соответствующей поправкой на кардиоваскулярные факторы риска или исключением пациентов с их наличием, не выявлено признаков увеличения индекса массы левого желудочка при мягкой форме ПГПТ по сравнению с группой контроля [206]. В работе Walker и соавт. средние показатели ГЛЖ не зависели от наличия или отсутствия ПГПТ, но их повышение достоверно коррелировало с более низкими уровнями 25(OH)D. Данные результаты показывают, что дефицит витамина D может быть дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска при ПГПТ и влиять на расхождения в результатах исследований по этой проблеме [207].

Высокая частота ГЛЖ, отмеченная в ряде исследований, как правило, не связана с уровнем артериального давления, но коррелирует с показателем ПТГ. Среди пациентов с ПГПТ по сравнению с группами контроля, сходными по возрасту, полу и артериальному давлению, отмечался значимо больший ИММЛЖ [201, 208]. Эту версию поддерживают и данные о частом обнаружении ГЛЖ у пациентов, страдающих ПГПТ и имеющих нормальные цифры артериального давления [209]. Дополнительные подтверждения о связи ПТГ с ГЛЖ были получены после публикации

исследований, проведенных в когорте пациентов с эссенциальной гипертензией. Bauwens и соавт. обследовали 36 пациентов с гипертонической болезнью и обнаружили статистически значимую корреляцию между ИММЛЖ и уровнем ПТГ ($r = 0.759$, $p = 0.00001$), которая сохранялась после выравнивания групп пациентов по среднему систолическому и диастолическому АД, оцениваемых по результатам суточного мониторирования. Следует добавить, что уровень ПТГ в этом исследовании был в пределах нормы и корреляция между паратгормоном и ИММЛЖ была выше, чем влияние ренина и альдостерона на этот показатель [210]. В исследовании Hui и соавт., в которое вошло 62 пациента с гипертонической болезнью, кроме статистически значимых различий в уровне ПТГ между группой с повышенным АД (где уровень ПТГ был значительно выше) и группой контроля с нормальным АД, показатели гормона достоверно коррелировали с ИММЛЖ ($r = 0,422$; $p = 0,0025$). Так же, как и в предыдущем исследовании эта корреляция была больше, чем корреляция между уровнем ангиотензина II и альдостерона и ИММЛЖ [211]. В четвертом исследовании TROMSO, включившем в себя около 27 тысяч человек, было продемонстрировано, что у мужчин старше 59 лет и женщин моложе 60 лет, уровень ПТГ является значимым предиктором наличия ГЛЖ ($P < 0,05$) [212].

Результаты многих работ свидетельствуют о регрессе ГЛЖ после успешно выполненной паратиреоидэктомии, что свидетельствует в пользу взаимосвязи между повышенным уровнем ПТГ и гипертрофическими процессами в миокарде. Однако некоторые наблюдательные исследования не подтверждают положительного эффекта операции на ГЛЖ при ПГПТ, особенно в случае тяжелого течения заболевания [201, 204, 213]. Так как процесс уменьшения толщины стенки левого желудочка требует достаточно длительного периода времени, не менее 6–9 месяцев [214], то исследователи, которые рассматривали изменения ГЛЖ через 2–3 месяца после паратиреоидэктомии, не могли выявить статистически значимой динамики ни в толщине межжелудочковой перегородки, ни в массе миокарда левого желудочка [215, 216]. В основном, значительное уменьшение ГЛЖ регистрировалось через 6–24 месяца после паратиреоидэктомии и при условии достижения стойкой

нормокальциемии [205, 213]. Однако было отмечено, что процесс обратного развития ГЛЖ после успешной паратиреоидэктомии может продолжаться и на протяжении более длительного срока – более 3 лет [217]. По результатам Мокрышевой Н. Г. для пациентов с манифестной формой ПГПТ характерно значимое повышение основных показателей ГЛЖ по сравнению с мягкой формой заболевания и контролем (56% vs 25% и 22% соответственно, p = 0,0093), независимо от показателей артериального давления. Частота ГЛЖ в группах мягкой формы ПГПТ и контроля была сопоставима (32% vs 28%, p = 1,0). Регресс имеющейся исходно ГЛЖ (снижение ИММЛЖ ≥ на 10 г/м^2) после паратиреоидэктомии наблюдался в 64% случаев (n = 35) [60]. Недавний метаанализ, 15 исследований (n = 457) подтвердил достоверное снижение массы левого желудочка после паратиреоидэктомии в среднем на 12,5% (11,6 г/м). В большинстве случаев указанные изменения наблюдались спустя 6 месяцев после паратиреоидэктомии. Максимальный положительный эффект хирургического лечения в отношении ГЛЖ отмечался у пациентов с наиболее высокими показателями ПТГ (β = -0,039; 95%-й ДИ от -0,075 до -0,004). Однако, авторы не разделяли пациентов на группы в зависимости от формы ПГПТ [218]. По результатам Мокрышевой Н.Г. для пациентов с манифестной формой ПГПТ характерно значимое повышение основных показателей ГЛЖ по сравнению с мягкой формой заболевания и контролем (56% vs 25% и 22% соответственно, p = 0,0093), независимо от показателей артериального давления. Частота ГЛЖ в группах мягкой формы ПГПТ и контроля была сопоставима (32% vs 28%, p = 1,0). Регресс имеющейся исходно ГЛЖ (снижение ИММЛЖ ≥ на 10 г/м^2) после паратиреоидэктомии наблюдался в 64% случаев (n = 35) [60].

Таким образом, вопрос о патогенетических механизмах взаимосвязи между ПГПТ и развитием ГЛЖ остается открытым и требует проведения дальнейших исследований. Тем не менее, результаты предыдущих работ позволяют надеяться, что нормализация уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена после успешной паратиреоидэктомии может привести к регрессу ГЛЖ и уменьшению смертности от ССЗ среди пациентов с ПГПТ.

Г. Кальцинаты

Манифестная форма ПГПТ с тяжелой гиперкальциемией может сопровождаться повышением риска кальцификации структур сердца [28]. Хроническая гиперкальциемия способствует отложению солей кальция в кольце или створках клапана, комплексе интима-медиа коронарных артерий, мышечных волокнах миокарда, а также межжелудочковой перегородке [219]. Чаще всего при ПГПТ выявляется патология аортального и митрального клапанов. Кальцификация трикуспидального клапана развивается значимо реже, однако является подозрительной в отношении первичного или вторичного генеза гиперпаратиреоза. Описаны случаи, когда стеноз клапана выступал первым клиническим проявлением ПГПТ (особенно у молодых пациентов), поэтому данная патология нуждается в проведении тщательного диагностического поиска [219].

В исследовании Stefenelli и соавт. (n = 54) кальцинаты в аортальном и митральном клапанах среди пациентов с ПГПТ определялись в 69 и 49% случаев соответственно, что существенно выше по сравнению с группой контроля, сходной по возрасту и полу (12% и 15%, соответственно). Кальцификация миокарда в группе ПГПТ была также значимо выше, чем в контрольной группе (69% против 17%). Кроме того, наличие кальцинатов в миокарде коррелировало с ГЛЖ [202]. Langle и соавт. получили схожие результаты. Сочетанная кальцификация миокарда и клапанов отмечалась у 78% пациентов, в 17% случаев диагностированы кальцинаты только в клапанах. Выраженность кальцификации достоверно коррелировала с наличием ГЛЖ (p = 0,005) [203]. На основании этих данных можно сделать предположение о том, что эти изменения являются следствием длительно текущего ПГПТ. Паратиреоидэктомия, как показали данные исследований, не приводит к какому-либо значимому изменению в частоте обнаружения кальцинатов до и после операции [202, 209].

Результаты Walker M. D. и соавт. не подтвердили количественного увеличения распространенности кальцификации митрального клапана или миокарда у пациентов с мягкой формой ПГПТ, средний уровень кальциемии составил 2,6 ммоль/л. Частота митральной кальцификации оставалась сопоставимой после

поправки на различия в сердечно-сосудистых факторах риска (p = 0,38) [207]. При этом, результаты Iwata и соавт. свидетельствуют о том, что кальцификация аортального клапана может происходить уже на ранних стадиях ПГПТ и выявляется даже в случае мягкой формы заболевания. Авторы отметили достоверное повышение площади кальцификации аортального клапана в группе ПГПТ (0,24±0,02 см против 0,17±0,02 см, p < 0,01), хотя отсутствовала разница в пиковом градиенте трансаортального давления (5,6±0,3 против 6,0±0,3 мм рт. ст., p = 0,39). После поправки на сопутствующие сердечно-сосудистые риски кальцификация аортального клапана положительно коррелировала с уровнем ПТГ (r = 0,34; p < 0,05), но не зависела от степени гиперкальциемии. Таким образом, уровень ПТГ можно рассматривать как независимый предиктор обызвествления аортального клапана у пациентов с мягкой формой ПГПТ [220]. Кальцинаты в области аортального клапана являются одним из самых ранних атеросклеротических изменений аортального клапана и могут приводить к развитию аортального стеноза, являющемуся независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [221].

Высказываются гипотезы о непосредственной роли ПТГ в кальцификации клапанов и миокарда. В настоящее время кальцификация сосудов рассматривается в качестве активного процесса, сходного с остеогенезом и включающего в себя трансформацию клеток сосудистой стенки в остеобласты. Учитывая, что ПТГ – ключевой гормон в регуляции минерального обмена, ответственный за процессы формирования костей и активации остеобластов, он может выступать как медиатор этого процесса [222]. Тем не менее не у всех лиц с повышенным уровнем ПТГ и длительном течении ПГПТ диагностируются кальцинаты, что указывает на многофакторность развития кальцификации. Вероятно, одним из таких факторов может являться определенная генетическая предрасположенность [223].

Д. Сердечная недостаточность

Имеются ограниченные сведения о связи между ПГПТ и сердечной недостаточностью (СН). Однако популяционные исследования свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня ПТГ с развитием СН, что может быть обусловлено

прямыми эффектами гормона на кардиомиоциты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. СН – важный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При этом появляется все больше доказательств, что ПТГ, в свою очередь, является независимым фактором риска развития СН [224]. Крупное исследование Wannamethee и соавт., в котором приняли участие 3731 мужчина в возрасте 60–79 лет без установленного сердечно-сосудистого заболевания, продемонстрировало более высокий риск развития СН при повышении уровня ПТГ ≥ 55,6 пг/мл. Увеличение риска сохранялось после поправки на другие сердечно-сосудистые факторы, такие как гипертония, почечная дисфункция и функция легких. Интересно, что эта корреляция не зависела от других маркеров минерального обмена - показателей кальция, фосфора и 25(OH)D. Общий срок наблюдения составил 13 лет. Другое проспективное исследование Bansal и соавт. (MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) проанализировало данные 6459 пациентов в возрасте от 45 до 84 лет без подтвержденной кардиоваскулярной патологии. Статистически значимое повышение риска СН на 50% определялось у лиц с уровнем ПТГ ≥ 65 пг/мл по сравнению с теми, у кого этот показатель был ниже 65 пг/мл [224]. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на изучение патогенетических основ данной взаимосвязи.

Отдельно стоит упомянуть об ассоциации дефицита/недостаточности витамина D и СН. По данным литературы, примерно у 90% пациентов с СН отмечается снижение уровня 25(OH)D, при этом выраженный дефицит витамина D связан с более тяжелым течением СН [225]. Предположительно, в основе данной взаимосвязи лежит нарушение метаболических процессов в кардиомиоцитах вследствие нарушенного транспорта кальция. При хроническом дефиците витамина D может развиваться гипертрофия клеток, местное воспаление и фиброз. Другой предполагаемый механизм включает увеличенную повышение активности РААС, ассоциированной с дефицитом витамина D. Интересные результаты были получены в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VINDICATE, посвященном оценке влияния препаратов нативного витамина D на течение СН.

Несмотря на то, восполнение дефицита витамина D не повлияло на первичную конечную точку исследования, а именно улучшение теста с 6-минутной ходьбой, определялось положительное влияние на сердечную деятельность в целом. Оно заключалось в увеличении ФВ ЛЖ, а также уменьшении конечного диастолического и систолического давления.

Таким образом, дефицит витамина D может влиять на процессы ремоделирования сердца, и следовательно, его восполнение должно рассматриваться как дополнительный объект для терапевтического вмешательства [225].

E. Нарушения ритма и проводимости

К наиболее частым нарушениям проводимости, регистрируемым у пациентов с ПГПТ и умеренной/выраженной гиперкальциемией, относится укорочение интервала QT. В ряде случаев оно может сочетаться с удлинением интервала PR и комплекса QRS [226]. Другие изменения, такие как снижение амплитуды зубца T, сглаженный или отрицательный зубец T, подъем сегмента ST, бругада-подобные подъемы сегмента ST в отведениях V1-V3, J-волны, в литературе представлены как описание отдельных клинических случаев [227–229]. Укорочение интервала QT – известный фактор риска возникновения аритмий и внезапной сердечной смерти [230]. Интересные результаты получены в популяционном проспективном исследовании более 7500 человек со средним сроком наблюдения 13,7 лет. Относительное укорочение (< 377 мс) или удлинение (≥ 439 мс) интервала QT, не выходящие за рамки референсного диапазона, по сравнению со средними значениями (401 до < 410 мс) в общей популяции достоверно связаны с повышенным риском общей смертности и смертности от ССЗ [231].

Несмотря на сравнительно длительный период наблюдения, данные о нарушениях ритма и проводимости у пациентов с ПГПТ ограничены. Pepe J. и соавт. продемонстрировали повышенную частоту желудочковых экстрасистол (ЖЭ) у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем при прохождении велоэргометрического теста (26,6% vs 6,6%, P = 0,03). Уровень кальция сыворотки крови являлся независимым предиктором ЖЭ во время пиковых нагрузок (p = 0,05), при этом

средние значения интервала QT в группе ПГПТ оставались в пределах референсного диапазона, но были значимо короче по сравнению с контролем. Авторы предположили, что увеличение количества ЖЭ и относительное укорочение интервала QT могут представлять собой факторы риска для развития тяжелых аритмий [232]. Однако стоит отметить, что исследование имело свои ограничения, только у 6/30 пациентов из группы ПГПТ уровень кальция на 0,25 ммоль/л превышал верхнюю границу референса. Позже Pepe J. и соавт. было проведено рандомизированное клиническое исследование для оценки влияния паратиреоидэктомии на выявленные изменения ритма и проводимости. Через 6 месяцев после хирургического лечения наблюдалось значимое уменьшение ЖЭ ($p = 0,03$) и нормализация адаптации интервала QT к физическим нагрузкам ($p \leq 0,01$). Оценка показателей проводилась также с помощью велоэргометрического теста [233]. Birgander и соавт. выявили ранее не описанное в литературе нарушение реакции катехоламинов на физические нагрузки у пациентов с ПГПТ по типу снижения выброса эпи- и норэпинефринов ($p < 0,05$). По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ отмечалось нарушение вариабельности сердечного ритма при нагрузках, которое регрессировало через 6 месяцев после паратиреоидэктомии [234]. Схожие результаты получены Curione и соавт. Авторы проводили сравнительную оценку результатов 24-часового мониторирования ЭКГ и симпато-вагусного баланса (вариабельности сердечного ритма и параметров интервала QT) у пациентов с мягкой формой ПГПТ и в группе контроля. В группе ПГПТ отмечалось повышение симпатического тонуса (в виде более короткой продолжительности и более высокой дисперсии QT, отсутствия физиологической адаптации длины QT до R-R-интервала). Данные нарушения были обратимы и регрессировали через 18 месяцев после успешной паратиреоидэктомии [235]. По результатам Мокрышевой Н. Г. у пациенток с манифестной и с мягкой формами ПГПТ определялись достоверно более короткие интервалы QTc ($p < 0,001$) и более длинные интервалы PQ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Уровень ионизированного кальция крови оказывал значимое влияние на длительность интервала QTc ($R = -0,41$, $p < 0,05$). При использовании множественного регрессионного анализа для оценки влияния на длительность QT с толщины

МЖП и Ca2+, последний оказался наиболее сильным прогностическим фактором (Ca2+ β = -0,34; p = 0,001; МЖП β = 0,24; p = 0,014). Через 9 месяцев после паратиреоидэктомии выявлено увеличение длительности QT: 0,4 с (0,34; 0,42) и 0,43 с (0,40; 0,45), соответственно, p < 0,05 [60]. В группе консервативного лечения (терапия бисфосфонатами) прогностически значимым являлся уровень ионизированного кальция крови (R = 0,72).

Данные о нарушении атриовентрикулярной проводимости у пациентов с ПГПТ остаются неоднозначными. Rosenqvist и соавт. продемонстрировали, что умеренная гиперкальциемия не коррелирует с увеличением распространенности желудочковых или суправентрикулярных аритмий, а также развитием атриовентрикулярной блокады [236]. Напротив, Shah и соавт. показали взаимосвязь между ПГПТ и дисфункцией синусового узла [237].

По результатам Мокрышевой Н. Г. частота развития АВ-блокад зависела от степени выраженности ПГПТ. Так, у 23,5% пациенток с манифестной формой ПГПТ отмечалась АВ блокада I степени по данным ЭКГ покоя и еще у стольких же регистрировалась преходящая АВ блокада I степени по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, что было в три раза выше, чем в группе с мягким течением заболевания (47% vs 17%, p = 0,017). В группе контроля АВ блокада I степени была отмечена только у одного пациента (2,3%). Относительный риск развития АВ блокады I степени у женщин с ПГПТ по сравнению с группой контроля составил 11 [1,4; 13,6]. В случае манифестной формы ПГПТ суточное мониторирование ЭКГ чаще выявляло суправентрикулярные нарушения ритма, в особенности эпизоды суправентрикулярной тахикардии (СВТ) (30% vs 7,5%; p = 0,011), тогда как желудочковые нарушения у пациентов с разными формами заболевания возникали с одинаковой частотой. Через 9 месяцев после паратиреоидэктомии и достижении ремиссии ПГПТ отмечалось достоверное улучшение АВ проводимости в 94% случаев. На фоне консервативного лечения нарушение проводимости регрессировало в зависимости от динамики уровней общего и ионизированного кальция (R = 0,53; p < 0,05). Кроме того, хирургическое лечение приводило к достоверному снижению частоты СВ тахикардии и уменьшению эпизодов ускоренного СВ ритма (9,4%

vs 25%), а на фоне консервативного лечения наблюдалось их прогрессивное учащение (17,5% vs 5,9%, p > 0,05) [60].

Возникновению желудочковых нарушений ритма у пациентов ПГПТ способствует укороченный рефрактерный период и замедленная скорость проведения импульса по желудочкам. Изменения конечной части желудочкового комплекса, увеличенная дисперсия QT, бругада-подобные изменения, волны J свидетельствуют об электрической негомогенности миокарда, способствующей развитию желудочковых нарушений ритма [229]. Для пациентов с ПГПТ описаны случаи желудочковой бигеминии, желудочковой тахикардии и пробежек полиморфной желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков, желудочковой тахикардии типа torsade de pointes, фибрилляции желудочков [238–240].

Chang и соавт. представили случай развития спонтанной желудочковой тахикардии у женщины с ПГПТ, возникшей после инъекции кальция глюконата и регрессировавшей после введения верапамила. Представляет интерес случай описания повторных фибрилляций желудочков у пациента, диагноз ПГПТ у которого был установлен только в отделение кардиореанимации при уровне кальция 4,96 ммоль/л (норма 2,2–2,6 ммоль/л) [239]. После паратиреоидэктомии жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма не возникали. Сравнительно недавно Occhetta E. и соавт. опубликовали случай развития у пациента с перенесенным инфарктом миокарда и с ПГПТ рецидивирующих желудочковых тахикардий, не поддающихся лекарственной терапии и с переменным успехом купирующихся разрядом кардиовертера-дефибриллятора. Прекращение аритмий стало возможным только после диагностирования у пациента ПГПТ и проведения паратиреоидэктомии [238].

Результатов оценки риска аритмий в когорте пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ в литературе не представлено.

Таким образом, пациентов с ПГПТ, следует рассматривать как пациентов с высокой вероятностью наличия или возможности развития нарушений ритма и проводимости, в том числе являющихся опасными для жизни.

Ж. Эндотелиальная дисфункция и системный атеросклероз

Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки. Патогенез атеросклероза представляет собой сложный многокомпонентный процесс и включает себя локальное воспаление, дисфункцию эндотелия, пролиферацию и изменение сократимости гладкомышечных клеток, фиброз ткани с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне пораженного сегмента сосуда [241].

Для ранних стадий развития атеросклероза характерна инфильтрация артериальной стенки липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), которые постепенно накапливаются в субэндотелиальном пространстве и подвергаются окислению. Окисленные липопротеины способствуют экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, стимулируют секрецию хемотаксинов, а также способствуют увеличению захвата активированных лейкоцитов (моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов) и их миграции в интиму [242].

ПТГ способен оказывать прямое действие на эндотелиальные клетки, так как участвует в экспрессии эндотелиальных проатерогенных и провоспалительных цитокинов, в том числе рецепторов конечных продуктов гликозилирования и интерлейкина 6 (IL-6) [243]. Rashid и соавт. показали, что ПТГ стимулирует экспрессию мРНК фактора роста сосудов эндотелия 165 (VEGF-165), характеризующегося проатерогенными свойствами и участвующим в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [244]. Имеются данные о том, что ПТГ увеличивает продукцию синтазы оксида азота и усиливает ее активацию [243]. ПТГ приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция, ассоциированного с высвобождением свободных радикалов кислорода и нарушением проницаемости эндотелиальных клеток [245]. Кроме того, ПТГ уменьшает секрецию остеопротегерина, обладающего протективными свойствами в отношении кальцификации сосудов [243].

Воспалительные изменения в стенке сосудов сопровождаются повышением уровней сывороточных маркеров воспаления – высокоспецифичного С-реактив-

ного белка (ВС СРБ), IL-1 и IL-6, фактора некроза опухолей α (TNF-α). Повышенные уровни указанных маркеров связаны с увеличением риска ССЗ в целом [246]. ПТГ стимулирует продукцию интерлейкина-6 (IL-6) остеобластами и гепатоцитами [247]. В свою очередь, IL-6 может модулировать синтез белковой фазы в печени [248]. В работе De Vita и соавт. предлагалось назначение витамин D для снижения уровня сывороточного уровня IL-6 и СРБ и, как следствие, для опосредованного снижения риска острых тромбоэмболических событий у пожилых людей [249]. Учитывая влияние ПТГ на синтез воспалительных цитокинов, можно предположить повышение данных показателей у пациентов с ПГПТ, однако результаты исследований остаются противоречивыми. В то же время одни авторы продемонстрировали повышение уровней СРБ, IL-6 и абсолютного числа лейкоцитов у пациентов с ПГПТ по сравнению с группами контроля [250–252], другие данной ассоциации не подтвердили [253, 254]. Вопрос о влиянии паратиреоидэктомии на субклиническое воспаление также остается открытым. Исследования показали как снижение [255], так и увеличение воспалительных цитокинов [251, 256] после паратиреоидэктомии. В ряде работ динамика отсутствовала [198, 257]. Расхождения в результатах исследований могут быть объяснены несколькими причинами. Имеет место значимая разница во времени взятия до- и послеоперационных образцов: от 2 дней или 3 недель [251, 256] до максимального периода наблюдения 2 года [198]. Кроме того, концентрации циркулирующих IL-6 и СРБ могли возрастать в раннем послеоперационном периоде как реакция на проведенное хирургическое лечение, чем можно объяснить результаты краткосрочных исследований с повышением уровней воспалительных цитокинов после паратиреоидэктомии [258]. Продолжительность и тяжесть течения заболевания, степень повышения ПТГ и кальциемии также могли привести к дивергентным результатам. В настоящее время отсутствуют надежные биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции, которые могли бы использоваться в качестве предикторов ССЗ при ПГПТ.

Эндотелий играет важную роль в поддержании сосудистого тонуса и предотвращении атеросклеротических процессов. В литературе представлены данные как о наличии эндотелиальной дисфункции, как наиболее ранней стадии атеросклероза

[259], так и о ее отсутствии в группах с манифестным ПГПТ и умеренной гиперкальциемией (средний уровень кальция около 3 ммоль/л) [260]. У пациентов с несколько более низким уровнем кальция (около 2,8–2,9 ммоль/л) Baykan M. и соавт. обнаружили нарушение поток-опосредованной дилатации (FMD) как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, показатели которой обратно коррелировали с уровнем кальциемии (r = -0,55; p = 0,002) [261]. В другом исследовании 45 пациентов с мягкой и малосимптомной формами ПГПТ при оценке FMD признаков эндотелиальной дисфункции выявлено не было, как и значимых изменений после хирургического лечения [262]. Учитывая противоречивые результаты в этой области, трудно сделать окончательные выводы относительно связи эндотелиальной дисфункции с ПГПТ

Эндотелиальная дисфункция может приводить к утолщению и увеличению ригидности сосудистой стенки, способствующих повышению общего периферического сопротивления и показателей АД. Повышение жесткости сосудистой стенки артерий увеличивает риск развития ССЗ даже в отсутствие клинических признаков окклюзии. Нарушение механических свойств артерий способствует функциональным нарушениям – изменению выработки эндотелина и высвобождению оксида азота, а также органическому поражению миокарда в виде развития гипертрофии ЛЖ, поэтому считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [263]. По результатам ряда исследований у пациентов с ПГПТ отмечались более высокие средние значения сосудистой жесткости по сравнению с контролем [264, 265], при этом их значимое снижение определялось через 6 месяцев после радикального хирургического лечения [264]. Однако Rosa и соавт. предположили, что данный эффект может быть в первую очередь обусловлен улучшенным контролем артериального давления в послеоперационном периоде [265]. Имеются данные о том, что мягкая форма ПГПТ «per se» является более сильным предиктором увеличения жесткости аорты по сравнению с другими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциированными со степенью повышения уровня ПТГ [266, 267]. Однако Barletta и соавт. не выявили каких-либо различий в жесткости аорты у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем [268].

В исследовании Schillacci и соавт. показали достоверное увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) как маркера жесткости аорты у пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой (11,4±2 против 9,6±2 м/с; P < 0,001). Логистическая регрессия выявила ассоциацию ПГПТ с повышенным риском увеличения СПВ > 12 м/с (ОШ 3,28; 95%-й ДИ 1,21–8,93). Паратиреоидэктомия приводила к достоверному снижению СПВ (с 10,9±2 до 9,8±2 м/с; p = 0,003), при этом полученные результаты оставались статистически значимыми после корректировки на изменение артериального давления (p < 0,01) [269].

У пациентов с манифестным ПГПТ продемонстрировано значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМСА), что является мощным предиктором системного атеросклеротического процесса и острых цереброваскулярных событий [204, 270]. Nuzzo V. и соавт. не выявили различий в показателях АД, частоте сердечных сокращений и параметрах массы миокарда левого желудочка у 20 пациентов с ПГПТ (средние показатели кальция 2,8–3,6 ммоль/л) при сравнении с сопоставимой группой контроля. Единственным достоверным отличием стало повышение значений ТКИМСА в исследуемой группе (p < 0,001). Атеросклеротические бляшки чаще выявлялись у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем (40% против 10%), но различия не достигли статистической значимости (p = 0,091). Необходимо отметить, что ТКИМСА не зависела от уровня ПТГ и степени гиперкальциемии [204]. В другом исследовании, среди пациентов с манифестной формой ПГПТ увеличение значений ТКИМСА определялось только при наличии сопутствующих традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение). При этом пациенты с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска имели более высокие средние уровни кальция по сравнению с лицами, у кого они отсутствовали (3±0,26 ммоль/л против 2,9±0,21 ммоль/л) [271]. Имеются данные об изменениях ТКИМСА у пациентов с мягким течением ПГПТ. Luigi и соавт. выявили достоверное повышение показателей ТКИМСА у пациентов с ПГПТ и эссенциальной артериальной гипертензией по сравнению с группой контроля

(0,8±0,3 мм и 0,8±0,1 мм против 0,6±0,07 мм соответственно; p = 0,05). В 9,7% случаев ПГПТ визуализировались атеросклеротические бляшки в каротидных луковицах, наличие которых положительно коррелировало с уровнем суточной экскреции кальция с мочой и ИМТ (r = 0,650; P < 0,03). Паратиреоидэктомия не приводила к значимому уменьшению показателей ТКИМСА [272]. В работе Walker и соавт. также продемонстрировано увеличение значений ТКИМСА у пациентов с мягкой формой ПГПТ, однако паратиреоидэктомия при сроке наблюдения до 2 лет не приводила к достоверному улучшению исходных параметров [273]. Напротив, в относительно недавнем исследовании Cansu и соавт. через 6 месяцев после паратиреоидэктомии в группе пациентов с гиперкальциемической формой ПГПТ наблюдалось значимое уменьшение показателей ТКИМСА (601±91 мкм против 541±65 мкм, p = 0006) и СПВ (96±18 против 84±5 м/сек, p = 0000). Изменения в группе нормокальциемической формы ПГПТ отсутствовали (p = 0686 и p = 0196 соответственно) [274]. Улучшение данных параметров у пациентов с гиперкальциемией и отсутствие эффекта у лиц с нормокальциемической формой заболевания позволяет предположить влияние уровня кальция в повышении ригидности сосудистой стенки. Требуются дальнейшие исследования для выяснения патогенетических механизмов повышения жесткости и утолщения сосудистой стенки артерий при ПГПТ, а также роли паратиреоидэктомии в предотвращении васкулярной патологии.

Отдельно стоит остановиться на определении кальциевого индекса коронарных сосудов как способа диагностики атеросклероза у пациентов с ПГПТ. Индекс кальцификации коронарных артерий (иККА) – важный маркер атеросклеротического поражения сосудов, кальциевый индекс пропорционален степени и тяжести ишемической болезни сердца. Его оценка производится при помощи МСКТ сердца без контрастного усиления [275, 276]. иККА – сильный и независимый 10-летний предиктор коронарных событий в общей популяции: при иККА > 400 он составляет 22–28%, при иККА 101–400 – 12–16%, и при иККА от 1 до 100 – 2–6% [277–279].

Исследования, посвященные кальцификация коронарных артерий (ККА) у пациентов с ПГПТ, лимитированы. Так, в работе Koubaity и соавт. ККА была более

выражена у пациентов с ПГПТ по сравнению с лицами без патологии минерального обмена. У пациентов с ПГПТ (n = 130) средняя оценка коронарной кальцификации составила 120±344 балла. иККА > 100 был выше 100 у 27 (21%) пациентов с ПГПТ. По сравнению с контролем у пациентов с ПГПТ процент лиц с кальцинозом коронарных артерий был сопоставим (53% vs 50%); однако численные показатели коронарной кальцификации были на уровне 67-го процентиля группы контроля (p < 0,001). В многопараметрической регрессионной модели возраст пациента (1,1; 1,1–1,2; p < 0,001), легкий нормокальциемический ПГПТ (5,1; 1,1–22,6; P = 0,037) и потребность в антигипертензивных препаратах (6,1; 1,8–20,9; P < 0,001) оставались независимыми предикторами выраженного (>100 баллов) ККА [280].

В свою очередь, Kepez и соавт. исследовали кальцификацию коронарных артерий (ККА) у пациентов с мягким ПГПТ (n = 31). В их работе мягкий ПГПТ не являлся самостоятельным фактором риска атеросклероза коронарных артерий [281]. «Классические» показатели минерального обмена коррелировали с выраженностью ККА в исследовании Wu и соавт.: среди пациентов без ПГПТ концентрация ПТГ положительно коррелировала с ККА (r = 0,288, p < 0,001). При ROC-анализе авторы установили, что отрезной точкой для прогнозирования ККА является концентрация ПТГ ≥ 31,05 пг/мл (ДЧ 80,88%; ДС 60,67%; AUC 0,761). Однако, после учета дополнительных прогностических факторов ККА (пол, возраст, статус курения, диабет, артериальная гипертензия, и др.) ОШ ККА при более высоком ПТГ составило 1,050 (95%-й ДИ 1,027–1,074; p < 0,001) [282]. По всей видимости, изменения коронарных артерий не регрессируют ПТЭ [275]. В то же время, указанные параметры оценивались лишь на небольших выборках пациентов с ПГПТ. Для определения роли иККА в тактике ведения пациентов с ПГПТ требуются дальнейшие исследования.

3. Ишемическая болезнь сердца

Данные о взаимосвязи ПГПТ с атеросклерозом коронарных артерий ограничены. В исследовании аутопсийного материала Roberts W. C. и соавт. показали, что

выраженная гиперкальциемия и ПГПТ могут быть ассоциированы с атеросклерозом коронарных артерий. Однако в исследуемой группе показатели кальция сыворотки крови значимо превышали 4 ммоль/л, что не позволяет соотнести полученные результаты для ПГПТ с менее выраженной гиперкальциемией [283]. Имеются данные, демонстрирующие увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца в когорте пациентов с ПГПТ с умеренным повышением кальция сыворотки (средний уровень 2,96 ммоль/л [11,8 мг/дл]). В этом исследовании риск инфаркта миокарда был достоверно повышен в группе ПГПТ по сравнению с контролем, относительный риск (ОР) составил 2.5 (95%-й ДИ 1,5–4,2). Повышение риска сохранялось в течение одного года после операции (ОР 3,6; 95%-й ДИ 1,7–7,6) с последующим снижением до контрольных значений. Смертность от ССЗ зависела от традиционных факторов риска, но не коррелировала с показателями ПТГ и кальция [4]. Крупное популяционное исследование шведской популяции с общим сроком наблюдения 18 лет выявило, что уровень кальция сыворотки крови (даже при сохранении в референсном диапазоне) является независимым, прогностическим фактором риска инфаркта миокарда для мужчин среднего возраста (Me = 50 лет).

Streeten E. A. и соавт. по результатам компьютерной томографии не выявили клинически значимую патологию коронарных артерий [284]. Применение торакальной допплер-эхокардиографии в другом исследовании позволило выявить начальные изменения, характерные для коронарной микрососудистой дисфункции [285]. Анализ перфузии миокарда с помощью метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показал, что у пациентов с ПГПТ без сопутствующих заболеваний коронарных артерий значимо снижен резерв коронарного кровотока по сравнению с контрольной группой, и его уровень находится в обратной зависимости от продолжительности заболевания [286].

Dural C. и соавт. не подтвердили положительного эффекта паратиреоидэктомии на состояние коронарных артерий у пациентов с манифестной формой ПГПТ через 6 месяцев после хирургического лечения [264]. Напротив, Osto и соавт. выявили снижение микрососудистой обструкции через 6 месяцев после операции. Результаты исследования основаны на изменении показателей резерва коронарного

кровотока (3,3±0,7 vs 2,1±0,5; p < 0,0001). Наличие микрососудистой коронарной дисфункции зависело от уровня ПТГ, возраста пациента и частоты сердечных сокращений (p = 0,04, p = 0,01 и p = 0,006 соответственно) и не коррелировало с продолжительностью ПГПТ. Nilsson и совт. изучали обратимые признаки ишемии миокарда у пациентов с ПГПТ и умеренной гиперкальциемией (средний кальций 2,97 ммоль/л [11,9 мг/дл]). Достоверных различий в частоте развития депрессии сегмента ST в группе контроля и ПГПТ не определялось. Однако депрессия сегмента ST снижалась с -1,4 [-8,3;-0,0] до -0,8 [-3,3;-0,0] мм в течение года после паратиреоидэктомии и далее до -0,1 [-3,3;-0,0] мм в течение последующих 5 лет, при этом в группе контроля показатели оставались неизменными [196]. В единственной работе, посвященной мягкому течению ПГПТ, зарегистрировано повышение показателей коронарной кальцификации у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией по сравнению с нормотонической группой и контролем. В контрольной и нормотонической группах показатели коронарной кальцификации были сопоставимы [287]. Данные о состоянии коронарных артерий при нормокальциемической форме ПГПТ в литературе не представлены.

1.5 Резюме

Состояние сердечно-сосудистой системы имеет решающее значение при оценке формирования повышенного риска смерти пациентов, тем не менее в настоящее время отсутствуют надежные предикторы развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений при ПГПТ. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по ведению пациентов с ПГПТ сердечно-сосудистая патология и метаболические нарушения не входят в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению заболевания. Однако эксперты подчеркивают необходимость дальнейших крупных рандомизированных исследований в этой области и возможность расширения показаний к паратиреоидэктомии в будущем. Комплексная оценка кардиоваскулярных и метаболических изменений с учетом патогенетических механизмов их развития направлена прежде всего на повышение качества и продолжительности жизни пациентов. Выявление среди пациентов с различными

формами ПГПТ групп высокого риска по развитию данных нарушений, оценка динамических параметров на фоне консервативной и хирургической тактики позволят сформулировать новые рекомендации по диагностике, профилактике, мониторированию и лечению всех форм данной патологии.

Глава 2 ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное в рамках диссертационной работы исследование состоит из трёх блоков, объединенных общей тематикой.

На первом этапе работы с целью изучения основных эпидемиологических характеристик ССЗ при ПГПТ был проведен анализ данных Всероссийского онлайн регистра пациентов с ПГПТ, включающий на момент исследования 5000 больных. Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в регистр 247 врачами-эндокринологами в различных медицинских организациях на территории 81 субъекта Российской Федерации. Чтобы избежать ошибок, свзанных с недостаточным охватом регистра и неполным его заполнением, на следующем этапе работы были проанализированы истории болезни пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу ПГПТ. Это позволило провести непосредственную оценку результатов кардиологического обследования и маркеров метаболического синдрома на базе экспертного учреждения.

Второй блок работы был посвящен оценке метаболических рисков при ПГПТ. Для этого были использованы как рутинные методы оценки состояния липидного и пуринового обмена, так и современные диагностические методы - эугликемический гиперинсулинемический и гипергликемический клэмп-тесты, позволяющие детально оценить состояние углеводного обмена. Обследование пациентов проводилось исходно и через год после хирургического лечения ПГПТ.

В третьем блоке работы была проведена оценка ранних маркеров ССЗ при ПГПТ. Так, было проведено исследование состояния РААС у пациентов в активной фазе ПГПТ, а также в раннем и отложенном периоде после хирургического лечения. Выполнение данного исследования должно было позволить установить ранние изменения функционирования РААС, возникающие у пациентов с ПГПТ без манифестных сердечно-сосулистых заболеваний. В этом же блоке было выполнено обсервационное исследование признаков наличия эндотели-

альной дисфункции у пациентов в активной фазе ПГПТ. Эндотелиальная дисфункция была выбрана для изучения как ранний маркер, предиктор патологии ССС и развития кардиоваскулярных заболеваний.

Общий дизайн исследования приведен на схеме 1.

Схема 1. Общая структура работы

Детальное описание дизайна каждого из блоков, примененных материалов и методов, а также результаты и обсуждение приведены в соответствующих главах.

Глава 3 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ ПО ДАННЫМ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

3.1 Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное многоцентровое сплошное исследование с использованием данных регистра пациентов с ПГПТ (онлайн-база с возможностью внесения информации специалистами по каждому случаю обращения пациента на местах). Был проведен анализ данных, внесенных в регистр на 01.12.2022.

3.2 Материалы и методы

Регистр включает в себя базу пациентов с ПГПТ, имеющуюся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2007 г., которая была перенесена на онлайн-платформу в 2017 г. Новые случаи заболевания, а также динамические показатели в нем регистрируются путем заполнения электронной формы при обращении больных по месту жительства. Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция в крови или при нормокальциемии после исключения вторичного гиперпаратиреоза. Пациенты со вторичным и третичным гиперпаратиреозом в регистр не вносились.

Критериями мягкой формы ПГПТ являлись отсутствие повышения уровня кальция более чем на 0,25 ммоль/л относительно верхней границы референсного интервала локальной лаборатории, гиперкальциурии более 10 ммоль/сут; отсутствие низкотравматичных переломов в анамнезе и/или рентгенологически верифицированных переломов тел позвонков, снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) по результатам рентгеновской денситометрии; отсутствие нефролитиаза/нефрокальциноза, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Манифестная форма ПГПТ устанавливалась на основании клинически значимой гиперкальциемии и гиперкальциурии, подтвержденных осложнений заболевания со стороны костной системы и почек.

Из исследования исключались:

1) пациенты с наследственными формами ПГПТ вследствие потенциального влияния других компонентов синдромов на сердечно-сосудистую систему;

2) пациенты с карциномами ОЩЖ (окончательный диагноз устанавливался в послеоперационном периоде по результатам гистологического исследования).

Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в регистр 247 врачами-эндокринологами в различных медицинских организациях на территории 81 субъекта Российской Федерации. Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, выполненные в рамках настоящего исследования, были проведены на базе нескольких учреждений (по месту жительства пациентов). Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал местной лаборатории с обязательным указанием верхней границы. Наличие или отсутствие осложнений ПГПТ со стороны мочевыделительной и костной систем регистрировалось путем обработки результатов лабораторно-инструментального обследования. ССЗ оценивались и вносились в регистр на основании заключения кардиолога. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

3.3 Результаты

В исследование были включены 4892 пациента с верифицированным диагнозом ПГПТ, среди них 4318 (92,3%) женщин и 374 (7,6%) мужчины. Возраст пациентов в группе исследования находился в диапазоне от 19 до 105 лет (66 [58; 73] года), медиана длительности заболевания составила 5 лет, максимальная продолжительность с момента установки диагноза – 39 лет. Манифестная форма заболевания диагностирована у 2619 (53,4%) пациентов, мягкая – у 928 (19%).

Медиана кальциемии в исследованной когорте составила 2,74 [2,62; 2,90] ммоль/л, ПТГ – 143,9 [97,8; 231,6] пг/мл, характеристика основных параметров фосфорно-кальциевого обмена приведен в Таблице 3.1.

В исследованной когорте 2308 (47,2%) имели различные сердечно-сосудистые заболевания. В общей выборке частота АГ среди тех пациентов, для которых

имелись соответствующие данные, составила 96,1%, при этом гипертрофия левого желудочка имелась у 5,8% пациентов. ИБС в анамнезе диагностирована у 20,1%, кальцификацию структур сердца и/или сосудов имели 2,7% пациентов. Структура ССЗ в исследованной когорте приведена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Описательные характеристики исследуемой группы

Параметры	N	Me [Q1; Q3] / n (%)
ПТГ, пг/мл	4845	143,9 [97,8; 231,6]
Общий кальций, ммоль/л	4597	2,74 [2,62; 2,90]
Ионизированный кальций, ммоль/л	3474	1,37 [1,28; 1,48]
Фосфор, ммоль/л	3301	0,88 [0,76; 1,00]
СКФ, мл/мин/1,73м^2	3253	78,04 [62,86; 91,90]
Кальциурия суточная, ммоль/сут	2041	7,58 [5,04; 10,30]
Гиперкальциурия	2041	937 (45,9%)
МКБ	4892	1335 (27,3%)
СКФ < 60 мл/мин/1,73м^2	4892	727 (14,5%)
Остеопороз	4892	2216 (45,3%)
ССЗ	4892	2308 (47,2%)
Структура ССЗ		
АГ	2308	2217 (96,1%)
АВБ	2308	30 (1,3%)
ГЛЖ	2308	133 (5,8%)
ИБС	2308	464 (20,1%)
Инфаркт	2308	69 (3%)
ОНМК	2308	77 (3,3%)
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	2308	62 (2,7%)

Для дальнейшего анализа группы были разделены по возрасту: в группу А вошли пациенты 18–49 лет, в группу В – 50–65 лет, в группу С – пациенты старше 65 лет. Выявлено статистически значимое увеличение частоты АГ и ИБС от группы А к группе С. Кроме того, у пациентов группы С статистически значимо чаще отмечалась гипертрофия левого желудочка, кальцификация сосудов и клапанов сердца. Также именно пациенты группы С чаще имели в анамнезе ОНМК. Сравнительная характеристика групп представлена в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ разных возрастных групп по частоте ССЗ

Параметр	*Группа A (18–49 лет, n = 546)*		*Группа B (50–65 лет, n = 1809)*		*Группа C (> 65 лет, n = 2537)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
АГ	546	79 (14,5%)	1809	806 (44,5%)	2537	1332 (52,5%)	**< 0,001**	**p_{1-2} = < 0,001** **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
АВБ	546	1 (0,2%)	1809	6 (0,3%)	2537	23 (0,9%)	0,022	p_{1-2} = 1 p_{1-3} = 0,27 p_{2-3} = 0,654
ГЛЖ	546	1 (0,2%)	1809	35 (1,9%)	2537	97 (3,8%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,009 **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
ИБС	546	3 (0,5%)	1809	104 (5,7%)	2537	357 (14%)	**< 0,001**	**p_{1-2} = < 0,001** **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
Инфаркт	546	1 (0,2%)	1809	18 (1%)	2537	50 (2%)	< 0,001	p_{1-2} = 1 p_{1-3} = 0,009 p_{2-3} = 0,031
ОНМК	546	0 (0%)	1809	23 (1,3%)	2537	54 (2,1%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,024 **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = 0,002**
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	546	1 (0,2%)	1809	11 (0,6%)	2537	51 (2%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,66 **p_{1-3} = 0,007** **p_{2-3} = < 0,001**
Примечание – Поправка Бонферрони P_0 = 0,05/7 = 0,007								

На следующем этапе анализа были сопоставлены пациенты с мягкой (*n* = 928) и манифестной (*n* = 2619) формами заболевания. Пациенты с мягким течением ПГПТ были значимо моложе и отличались от пациентов с манифестным ПТГ более низкими концентрациями ПТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора, более высокой СКФ. При сравнении групп по частоте ССЗ оказалось, что у пациентов с мягким течением ПГПТ частота ССЗ в целом, и АГ и ИБС в частности была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с манифестным ПГПТ. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 3.3.

С учетом выявленных изменений, пациенты с наличием и отсутствием АГ, ИБС и ГЛЖ были сопоставлены по значениям показателей кальциево-фосфорного обмена. Пациенты с АГ были статистически значимо старше, имели более высокие сывороточные концентрации ПТГ и более низкую СКФ по сравнению с пациентами без АГ.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ пациентов с мягкой и манифестной формами ПГПТ по показателям минерального обмена и частоте ССЗ

Параметр	*Мягкая форма (n = 928)*		*Манифестная форма (n = 2619)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	*N*	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Мужской пол	928	69 (7%)	2619	194 (7,4%)	0,977[2]
Возраст, лет	928	62 [53; 71]	2619	68 [60; 75]	**< 0,001[1]**
ПТГ, пг/мл	917	118 [88; 165]	2601	141 [93; 231]	**< 0,001[1]**
Общий кальций, ммоль/л	861	2,67 [2,57; 2,78]	2486	2,75 [2,62; 2,9]	**< 0,001[1]**
Ионизированный кальций, ммоль/л	659	1,31 [1,21; 1,40]	1856	1,37 [1,29; 1,48]	**< 0,001[1]**
Фосфор, ммоль/л	558	0,9 [0,8; 1,0]	1820	0,89 [0,76; 1,00]	**< 0,001[1]**
СКФ, мл/мин/1,73м^2	529	84,36 [70,01; 97,00]	1771	76,46 [61,55; 90,00]	**< 0,001[1]**
Кальциурия суточная, ммоль/сут	316	6,91 [5,00; 9,51]	1165	7,40 [4,73; 10,14]	0,197[1]
Гиперкальциурия	316	118 (37,3%)	1165	525 (45%)	0,014[2]
ССЗ	928	352 (37,9%)	2619	1205 (46%)	**< 0,001[2]**
АГ	928	339 (36,5%)	2619	1352 (51,6%)	**< 0,001[2]**
АВБ	928	2 (0,2%)	2619	19 (0,7%)	0,082[2]
ГЛЖ	928	18 (1,9%)	2619	68 (2,6%)	0,264[2]
ИБС	928	41 (4,4%)	2619	311 (11,9%)	**< 0,001[2]**
Инфаркт	928	7 (0,8%)	2619	47 (1,8%)	0,261[2]
ОНМК	928	7 (0,8%)	2619	58 (2,2%)	0,004[2]
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	928	4 (0,4%)	2619	35 (1,3%)	0,023[2]
Примечание – [1] – U-test, [2] – Хи-квадрат, поправка Бонферрони p_0 = 0,05/17 = 0,003					

Пациенты с ИБС также были старше пациентов без ИБС, также они отличались более высокими концентрациями ионизированного кальция, более низкой СКФ и суточной экскрецией кальция.

Ожидаемо, пациенты с ГЛЖ также были старше и отличались более высокими сывороточными концентрациями ПТГ и общего кальция от пациентов без ГЛЖ. Также наличие ГЛЖ было ассоциировано с более низкой СКФ.

Результаты проведенного сравнения представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4– Сравнительная характеристика групп с наличием и отсутствием основных кардиоваскулярных нарушений в зависимости от показателей фосфорно-кальциевого обмена

Показатель	*Кардиоваскулярные нарушения*		*p (U-критерий)*
	Наличие	Отсутствие	
	АГ (*n* = 2217)	АГ (*n* = 2675)	
Мужской пол	148 (6,7%)	226 (8,4%)	0,020[1]
Возраст, года	68 [62; 74]	64 [54; 72]	**< 0,001**
ПТГ, пг/мл	138 [95; 220]	149 [100; 245]	**< 0,001**
Общий кальций, ммоль/л	2,75 [2,63; 2,90]	2,74 [2,61; 2,90]	0,042
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,37 [1,28; 1,48]	1,37 [1,28; 1,48]	0,910
Фосфор, ммоль/л	0,89 [0,77; 1,01]	0,88 [0,75; 1,00]	0,104
СКФ, мл/мин/1,73м^2	73,6 [58,77; 87,62]	81,77 [66,93; 96,06]	< 0,001
Кальциурия суточная, ммоль/сут	7,265 [4,76; 10,20]	7,79 [5,23; 10,40]	0,020
	ИБС (n = 464)	ИБС (n = 4428)	
Мужской пол	49 (10,6%)	325 (7,3%)	0,013[1]
Возраст, года	73 [66; 79]	65 [57; 73]	**< 0,001**
ПТГ, пг/мл	150 [102; 252]	143 [97; 230]	0,064
Общий кальций, ммоль/л	2,74 [2,62; 2,92]	2,75 [2,62; 2,90]	0,629
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,5]	1,37 [1,28; 1,48]	0,006
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,77; 1,02]	0,88 [0,76; 1,00]	0,035
СКФ, мл/мин/1,73м^2	66,09 [53,83; 79,94]	79,61 [64,54; 93,07]	**< 0,001**
Кальциурия суточная, ммоль/сут	6,22 [3,77; 9,57]	7,67 [5,13; 10,41]	**< 0,001**
	ГЛЖ (n = 133)	ГЛЖ (n = 4759)	
Мужской пол	9 (6,8%)	365 (7,7%)	0,699[1]
Возраст, года	72 [65; 78]	66 [58; 73]	**< 0,001**
ПТГ, пг/мл	162,7 [111,8; 353,1]	143,25 [97,3; 230,5]	**0,003**
Общий кальций, ммоль/л	2,81 [2,68; 3,02]	2,74 [2,62; 2,90]	**< 0,001**
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,43 [1,3; 1,53]	1,37 [1,28; 1,48]	0,009
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,76; 1,01]	0,88 [0,76; 1,00]	0,527
СКФ, мл/мин/1,73м^2	66,5 [53,94; 80,88]	78,23 [63,34; 92,15]	**0,001**
Кальциурия суточная, ммоль/сут	6,92 [4,25; 9,18]	7,60 [5,05; 10,37]	0,057
Примечание – [1] – критерий χ^2; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/8 = 0,006			

3.4. Обсуждение

С каждым годом появляется все больше данных о влиянии высокого уровня ПТГ и гиперкальциемии на развитие или прогрессирование различных кардиоваскулярных нарушений при ПГПТ. Сообщается о том, что в ходе активного наблюдения за пациентами с бессимптомным течением заболевания отмечается развитие как «классических», так и «неклассических» осложнений ПГПТ, в том числе ССЗ [288]. Таким образом, консервативное ведение или наблюдательная тактика мягких форм ПГПТ не всегда оправдана [288].

В ходе настоящего исследования в когорте пациентов с ПГПТ выявлена относительно высокая распространенность различной кардиоваскулярной патологии (47,2%). Учитывая тот факт, что в регистр может вноситься не вся информация о проведенных обследованиях по причине отсутствия расширенного кардиологического обследования или вследствие недостаточной осведомленности врачей о важности регистрации сопутствующих ССЗ, говорить об истинной распространенности кардиоваскулярных нарушений в российской когорте пациентов с ПГПТ на основании этих данных затруднительно. Кроме того, не представляется возможным сделать вывод о том, в каких случаях сердечно-сосудистые нарушения, зафиксированные в регистре, являются самостоятельным заболеваниям, а в каких – осложнениями ПГПТ. По данным литературы, в отсутствие адекватного лечения у пациентов с ПГПТ возрастают риски сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [289]. Это подтверждают наши результаты – частота ССЗ в целом и – в частности – АГ и ИБС была выше у пациентов с манифестной формой заболевания. Выявлены значимые отличия в частоте АГ, ИБС, ОНМК и кальцификации структур сердца между различными возрастными группами (частоты с возрастом увеличивались), что согласуется с общепопуляционной структурой сердечно-сосудистой заболеваемости.

По нашим данным среди ССЗ при ПГПТ превалирует АГ, частота которой выше общепопуляционных значений, что согласуется с результатами зарубежных исследований [289, 290]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, и

чаще встречается у пациентов старше 65 лет. Немаловажным является манифестация АГ у лиц трудоспособного возраста (до 44,5%), что требует больших затрат на обеспечение долгосрочной гипотензивной терапии. Пациенты с АГ были старше, имели более низкую СКФ и – парадоксально – отличались более низкими сывороточными значениями ПТГ от пациентов, не страдавших АГ. Это противоречит литературным данным и может быть обусловлено как гиподиагностикой, так и неполным заполнением карточек регистра.

Гипертрофия левого желудочка – важный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции. Piovesan A. и соавт. выявили высокую распространенность ГЛЖ у пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой, сходной по возрасту и показателям АД (65,1% vs 34,8%; $p < 0,05$). Кроме того, авторами было отмечено наличие корреляции между уровнем ПТГ и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (0,46; $p < 0,02$) [201]. Langle F. и соавт. сообщали о несколько меньшей частоте ГЛЖ – до 50% среди пациентов ПГПТ [203]. С другой стороны, в ряде исследований повышения распространенности ГЛЖ у пациентов с ПГПТ не отмечалось [204,205]

По данным Мокрышевой Н.Г. и соавт., у пациентов с манифестной формой ПГПТ отмечается достоверное повышение ГЛЖ по сравнению с группами мягкого течения и контроля (56% vs 25% и 22% соответственно, $p = 0,0093$). Уровень ПТГ ($\beta = 0,26$; $p < 0,05$), среднее САД ($\beta = 0,42$; $p < 0,05$), и АГ ($\beta = 0,29$; $p < 0,05$) являлись независимыми прогностическими факторами, влияющими на толщину межжелудочковой перегородки [60]. В когорте пациентов из регистра ГЛЖ была зафиксирована в 5,8% наблюдений, что вероятно связано с гиподиагностикой, недостаточным внесением заключений кардиолога в регистр специалистами на местах. Интересно, что в нашем исследовании пациенты с ГЛЖ были старше, а еще отличались более высокими значениями ПТГ и кальциемии, что подчеркивает значимость минерального обмена в ремоделировании миокарда.

По результатам настоящего исследования частота АВ-блокады составила всего 1,3%. Несмотря на сравнительно длительный период наблюдения, данные о нарушениях ритма и проводимости у пациентов с ПГПТ в нашем исследовании

представлены недостаточно. Rosenqvist и соавт. показали, что умеренная гиперкальциемия не коррелирует с увеличением распространенности желудочковых или суправентрикулярных аритмий, а также развитием атриовентрикулярной блокады [236]. Напротив, Shah и соавт. показали взаимосвязь между ПГПТ и дисфункцией синусового узла [237].

Вороненко И.В. и соавт. среди пациенток с ПГПТ продемонстрировали повышение относительных рисков АВ блокады I степени – в 11 раз, суправентрикулярной тахикардии (СВ) и СВ-ритма – в 3,14 раз, нарушений реполяризации левого желудочка – в 4,1 раза, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом было выявлено достоверное влияние показателей общего и ионизированного кальция на длительность интервалов P-Q ($R = 0,53$) и Q-Tc ($R = –0,72$). У женщин с манифестным ПГПТ значимо чаще, чем у пациенток с малосимптомной формой заболевания, развивались СВ-тахикардия и ускоренный СВ-ритм (30 и 7,5% соответственно; $p < 0,05$), АВ-блокада I степени (23,5 и 6,8% соответственно; $p < 0,05$) [10]. Таким образом, в данном аспекте требуются дальнейшие исследования.

Данные о взаимосвязи ПГПТ с атеросклерозом коронарных артерий ограничены. Предположительно, в основе данной взаимосвязи лежит выраженная гиперкальциемия [284]. В ходе настоящего исследования пациенты с ИБС были значимо старше, имели более низкую (однако, в пределах низконормальных значений) СКФ, что согласуется с общими представлениями о патогенезе данного заболевания.

В одном исследовании 633 пожилых белых мужчин (49%) и женщин (51%), Ballegooijen и соавт. подтвердили взаимосвязь сердечно-сосудистой смертности с более высоким уровнем ПТГ (медиана ПТГ 9,4 пмоль/л (min 6,6; max 33,8). Пациенты с ПГПТ были старше (71±6,5 лет, $p < 0,004$) и чаще имели СД 2-го типа (32%, $p < 0,077$), артериальную гипертензию (84%, $p < 0,001$), более высокий ИМТ (29±4,7 кг/м^2, $p < 0,001$), САД (147±20 мм рт. ст., $p < 0,002$) и ДАД (86±12 мм рт. ст., $p < 0,001$), гликемию натощак (6,6±1,7 ммоль/л, $p < 0,009$) [291]. В настоящем исследовании уровни САД и ДАД, встречаемость СД, уровни гликемии и липидный спектр оценить не удалось ввиду отсутствия технических настроек для этих данных в регистре.

В недавнем крупном ретроспективном исследовании американской популяции продемонстрировано значимое повышение частоты кардиоваскулярных рисков (СД, дислипидемии, ожирения и хронической болезни почек) у пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией, при этом наличие ПГПТ независимо определяло риск развития АГ (ОШ 1,3; $p < 0,0001$). Для более глубокого анализа требуется продолжение наблюдения данной группы пациентов [292]. В нашем исследовании при проведении оценки влияния уровня ПТГ и кальция на АГ, значимых различий в группе пациентов с АГ по сравнению с группой без АГ выявлено не было. Тем не менее уровень ПТГ был значимо выше в группе с наличием ГЛЖ по сравнению с лицами без данных кардиоваскулярных нарушений (Таблица 3.4).

Наличие ССЗ имеет решающее значение при оценке формирования повышенного риска смерти пациентов, тем не менее в настоящее время отсутствуют надежные предикторы кардиоваскулярных нарушений при различных формах ПГПТ. Согласно последнему консенсусу по ведению пациентов с ПГПТ профиль сердечно-сосудистых и метаболических нарушений не входит в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению, но эксперты подчеркивают необходимость дальнейших крупных рандомизированных исследований в этой области и возможность расширения показаний к хирургическому лечению в будущем [293].

3.5 Ограничения исследования

Все результаты кардиологического обследования вносились после осмотра кардиолога, согласно его заключению. Полноценному анализу результаты эхокардиографии, нагрузочных сердечно-сосудистых тестов, холтеровского мониторирования сердечного ритма, подвергнуть не удалось в связи с отсутствием возможности внесения их отдельными графами в регистр (изначально задачей регистра пациентов с ПГПТ не являлось внесение подробной информации по сопутствующей патологии).

В настоящее время настройки регистра позволяют провести коррекцию уровня общего кальция на альбумин, однако в связи с отсутствием данных об

уровне альбумина крови у большинства пациентов, в настоящем исследовании этот показатель не учитывался.

В нашем исследовании не было возможности оценить липидный спектр, данные об уровне витамина D, сопутствующие заболевания (сахарный диабет) ввиду отсутствия таковых граф в регистре.

Некоторые характеристики (влияние консервативного ведения, хирургического лечения, динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма) у пациентов с ПГПТ в полноценной мере в настоящее время оценить не удалось из-за отсутствия данных о повторных визитах.

Глава 4 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА БАЗЫ ДАННЫХ ПРОФИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ

4.1 Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное сравнительно исследование. В анализируемую выборку были включены пациенты, поступившие в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г. включительно. Применялся сплошной метод формирования выборки.

Критерии включения пациентов:

– верифицированный согласно действующим клиническим рекомендациям диагноз ПГПТ в активной фазе заболевания [7];

– возраст старше 18 лет;

– наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на стационарное обследование и лечение.

Из исследования выбывали пациенты с генетически верифицированными синдромами множественных эндокринных неоплазий или с их фенокопиями, т.к. сопутствующие гормональные нарушения могли значимо влиять на тяжесть течения кардиоваскулярной патологии, углеводный, липидный и пуриновый обмен. Пациенты с СД, с учетом его высокой распространенности в популяции, из исследования не исключались.

Анализировались лабораторные и инструментальные данные, а также сведения из заключений специалистов, полученные в ходе госпитализации.

Было проведено описание всей выборки, также дана сравнительная характеристика пациентов младшей (18–49 лет) и старшей (≥50 лет) возрастных групп.

Также проведено сравнительное одномоментное исследование с несколькими критериями формирования групп. Для поиска факторов, повышающих вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ ССЗ был проведен ROC-анализ.

4.2 Материалы и методы

Массу тела пациентов измеряли при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, АО «Масса-к», Россия). Рост пациентов изменялся медицинским ростомером (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Индекс массы тела (ИМТ) здесь и далее рассчитывали по формуле ИМТ (кг/м^2) = масса тела натощак (кг) / (рост, м^2).

Ожирение здесь и далее диагностировалось соответственно действующим национальным клиническим рекомендациям [294] и критериям Всемирной организации здравоохранения [10]

Анализировался ряд лабораторных параметров:

– на автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 («Abbott», США) оценивались концентрации общего и ионизированного кальция, альбумина, ЩФ, фосфора, креатинина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, общего холестерина, глюкозы, мочевой кислоты сыворотки крови, а также значения суточной кальциурии;

– на анализаторе D10 («BioRad», США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялся гликированный гемоглобин;

– на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия) оценивались сывороточные концентрации ПТГ, остеокальцина, СТХ;

Расчет альбумин-скорректированного кальция проводили по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02×(40 – измеренный уровень альбумина (г/л)). СКФ определяли по формуле CKD-EPI 2009.

Оценку концентрации 25(OH) витамина D сыворотки крови пациенты проводили в лабораториях по месту жительства; сведения об этом параметре были собраны по данным предоставленной пациентами медицинской документации.

Диагноз ПГПТ устанавливали или подтверждали согласно действующим клиническим рекомендациям [7].

Пациентам в ходе стационарного обследования проводился скрининг костных и висцеральных осложнений ПГПТ, включавший в себя:

– рентгеновскую денситометрию поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости (Lunar iDXA, «GE Healthcare», Япония или Discovery «Hologic», США);

– рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, «GE Healthcare», Япония);

– УЗИ почек (аппарат Aplio 500, «Toshiba», Япония) / МСКТ почек (компьютерный томограф Optima CT660, «GE», США);

– эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) (видеодуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, «Olympus Corporation», Япония).

Скрининг ССЗ включал в себя для всех пациентов снятие и расшифровку электрокардиограммы (электрокардиограф PageWriter TC70, «Philips», Нидерланды); по показаниям – эхокардиографию (аппарат УЗИ VIVID E95, «GE Healthcare», Япония), холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование уровня АД (Medilog DARWIN Professional, «Schiller» Швейцария), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (аппарат УЗИ Aplio 500, «Toshiba», Япония).

Наличие или отсутствие заболеваний ССС устанавливалось в ходе осмотра кардиолога (для всех пациентов).

Дополнительно проводился сбор лекарственного анамнеза пациентов; учитывались препараты, которые пациенты получали при поступлении и при выписке. При наличии у пациентов АГ выписка пациентов проводилась при достижении у них преимущественно нормотонии или околоцелевых показателей АД в течение дня.

Дополнительным параметром для оценки контроля течения АГ было выбрано количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты получали при выписке, по аналогии с рядом публикаций зарубежных коллег [295, 296].

4.3 Результаты

4.3.1 Демографическая характеристика группы

В исследование были включены 842 пациента с верифицированным диагнозом ПГПТ, среди них 779 женщин (92,5%) и 63 мужчины (7,5%). Медиана возраста

пациентов на момент госпитализации в общей когорте составила 59 [51; 66] лет, среди мужчин – 53 [38; 66] лет, среди женщин – 60 [52; 66] лет. В общей когорте медиана длительности заболевания составила 2 [1;3] года, в то время как максимальный стаж заболевания – 22 года.

У 57 (6,8%) пациентов на момент госпитализации наблюдался рецидив ПГПТ, у 16 (1,9%) – (отсутствие ремиссии) персистенция после ранее проведенного хирургического лечения. У 30 (3,6%) человек ранее была диагностирована карцинома или атипическая аденома ОЩЖ. 15 (1,7%) пациентов имели генетически верифицированный синдром МЭН1, 4 пациента (0,4%) имели фенотип синдрома МЭН1, который, однако, не был верифицирован при генетическом исследовании, они были исключены из дальнейшего анализа.

Для детального анализа оставшиеся пациенты (n = 838) были разделены на 2 группы в соответствии с их возрастом на момент госпитализации. В группу А вошли пациенты от 18 до 49 лет (n = 150), в группу В – пациенты от 50 лет и старше (n = 688).

4.3.2 Характеристика состояния минерального обмена в исследованной когорте

Из отобранной для дальнейшего изучения группы пациентов (n = 838) 59 (7,0%) на момент поступления получали кальцимиметики, 64 (7,6%) – бисфосфонаты, 24 (2,9%) – деносумаб, 292 (34,8%) – колекальциферол, 7 пациентов (0,8%) получали гидрохлоротиазид.

Достоверных отличий между пациентами разного возраста по показателям кальциемии, а также концентрации ПТГ, 25(OH) витамина D, ЩФ, остеокальцина выявлено не было. Пациенты группы А ожидаемо имели более высокую рСКФ (и, соответственно, более высокие показатели кальциурии и креатинина сыворотки крови и более низкий уровень фосфатемии). Также ожидаемо у пациентов группы А была ниже частота костных осложнений, сопровождавшаяся более высокими концентрациями CTX. По частоте висцеральных осложнений отличий между группами выявлено не было.

Детальная характеристика параметров минерального обмена в исследованных группах, а также качественные характеристики осложнений ПГПТ представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Характеристика параметров минерального обмена в исследуемых группах

Параметр	Референсный интервал	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 688)		p
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	150	2,8 [2,7; 3]	688	2,8 [2,7; 2,9]	0,034[1]
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	75	1,3 [1,2; 1,4]	411	1,3 [1,2; 1,4]	0,236[1]
Ca скорр., ммоль/л	2,15–2,55	150	2,7 [2,6; 2,9]	683	2,7 [2,6; 2,8]	0,079[1]
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	145	0,8 [0,7; 0,9]	671	0,9 [0,8; 1]	**0,000[1]**
Креатинин, ммоль/л	50–98	148	66,8 [60,9; 72,8]	687	69,2 [63,3; 78,4]	**0,001[1]**
рСКФ по CKD–EPI, мл/мин/1,73м^2	–	148	101 [92; 110]	686	82 [71; 91]	**0,000[1]**
25 (OH) D, нг/мл	30–100	74	20,7 [12; 28]	334	24,0 [16,5; 34]	0,004[1]
ПТГ, пг/мл	15–65	150	132,3 [107; 257]	687	132 [99,9; 209,5]	0,117[1]
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	145	9,3 [7,3; 11,3]	659	7,7 [5,2; 10,5]	**0,000[1]**
ЩФ, Ед/л	40–150	136	82 [61; 111,5]	609	88 [68; 115]	0,138[1]
Остеокальцин, нг/мл	11–43	111	49,5 [32,3; 96,3]	496	44 [28,3; 68,3]	0,003[1]
CTX, нг/мл	0,3–0,57	109	1 [0,6; 1,7]	494	0,9 [0,5; 1,3]	**0,002[1]**
Костные осложнения, из них:		150	50 (33,3%)	687	478 (69,5%)	**< 0,001[2]**
– снижение МПК менее 2,0 SD по Z-критерию или менее 2,5 SD по T критерию		149	48 (32%)	686	467 (68%)	**< 0,001[2]**
– компрессионные переломы тел позвонков		150	6 (4%)	686	103 (15%)	**< 0,001[2]**
– низкоэнергетические внепозвоночные переломы		149	11 (7,4%)	684	85 (12,4%)	0,080[2]
– клинические признаки фиброзно-кистозного остеита		150	9 (6%)	686	16 (2,3%)	0,010[2]
Висцеральные осложнения, из них:		125	95 (76%)	530	436 (82,3%)	0,107[2]
– нефрокальциноз и/или нефролитиаз		150	89 (59,3%)	681	385 (56,6%)	0,530[2]
– эрозивно-язвенное поражение ЖКТ		80	15 (18,7%)	364	127 (34,9%)	0,005[2]
Примечание – [1] – критерий Манна-Уитни, [2] – критерий χ^2; p_0 = 0,05/20 = 0,002 (поправка Бонферрони)						

4.3.3 Общая характеристика липидного и пуринового обмена в исследованной группе

У пациентов моложе 50 лет ожирение встречалось в 24,2% случаев, у пациентов старшей возрастной группы – в 35,9% случаев.

Статистически значимые отличия между группами выявлены в отношении ИМТ: в группе А он был, соответственно, ниже.

Статистически значимых отличий между пациентами по иным показателям минерального обмена выявлено не было. Детальная характеристика липидного обмена представлена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика показателей липидного обмена в исследуемых группах

Параметр	Рефе-ренс-ный интер-вал	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 688)		p
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Ожирение, из них:	–	149	36 (24,2%)	685	246 (35,9%)	0,006[2]
– ожирение 1-й ст.	–	36	24 (66,7%)	246	138 (56,1%)	0,029[2]
– ожирение 2-й ст.	–		9 (25%)		69 (28%)	
– ожирение 3-й ст.	–		3 (8,3%)		39 (15,9%)	
ИМТ, кг/м^2	20–25	149	25,7 [22,1; 29,7]	686	28,3 [25; 32]	**< 0,001**[1]
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	148	5,1 [4,6; 5,9]	679	5,5 [4,7; 6,4]	0,006[1]
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	146	3,3 [2,6; 4]	676	3,5 [2,7; 4,3]	0,040[1]
Гиперлипидемия (ЛПНП >3,0 ммоль/л)	–	146	90 (61,6%)	676	452 (66,9%)	0,186[2]
ЛПВП, ммоль/л	1,15–2,6	142	1,4 [1,1; 1,6]	635	1,4 [1,1; 1,6]	0,826[1]
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	145	1,2 [0,8; 1,8]	667	1,3 [1; 1,8]	0,032[1]
Гипертриглицеридемия (триглицериды > 1,7 ммоль/л	–	145	38 (26,2%)	667	185 (27,8%)	0,696[2]
Мочевая кислота, мкмоль/л	142–339	110	313,3 [278,5; 364,4]	552	336,7 [288,2; 407,7]	0,022[1]
Гиперурикемия (мочевая кислота > 339 мкмоль/л)	–	110	43 (39,0%)	552	268 (48,5%)	0,018[2]

Примечание – [1] – критерий Манна–Уитни, [2] – критерий χ^2, $p_0 = 0,05/13 = 0,004$ (поправка Бонферрони)

4.3.4 Характеристика углеводного обмена в исследованной когорте

Ожидаемо, у пациентов старшей возрастной группы чаще встречался сахарный диабет 2-го типа (14,4% случаев в группе В против 2,6% случаев в группе А). Различия в частоте НТГ/НГН достигли лишь уровня статистической значимости. Среди пациентов без известных нарушений углеводного обмена показатели гликемии натощак и HbA1c были также выше в группе В. Развернутая характеристика показателей углеводного обмена приведена в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Характеристика показателей углеводного обмена в исследуемых группах

Параметр	Референсный интервал	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 688)		p
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Сахарный диабет 2-го типа (в т.ч. диагностированный ранее)	–	150	4 (2,6%)	686	99 (14,4%)	**< 0,001**[2]
НТГ/НГН (в т.ч. диагностированные ранее)	–	150	3 (2%)	686	50 (7,3%)	0,016[2]
Среди пациентов без СД, НТГ/НГН						
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1–6,1	136	4,9 [4,6; 5,3]	507	5,2 [4,9; 5,5]	**< 0,001**[1]
Гликемия в ходе ОГТТ, 120’, ммоль/л	< 7,8	18	5,6 [5,2; 7,1]	19	6 [5,1; 7,1]	0,584[1]
HbA1c,%	4–6	19	5,3 [5; 5,4]	41	5,6 [5,3; 5,8]	**0,002**[1]
Примечание – [1] – критерий Манна –Уитни, [2] – критерий χ^2, p_0 = 0,05/4 = 0,012 (поправка Бонферрони)						

4.3.5 Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы в исследованной группе

В исследованных группах пациентов с ПГПТ была проанализирована частота основных сердечно-сосудистых заболеваний. Ожидаемо, частота АГ, ИБС, ХСН и атеросклероза БЦА была выше среди пациентов старшей возрастной группы: она достигала 79,1%, 10,8%, 8,4% и 84%, соответственно. Подробная характеристика частоты ССЗ при ПГПТ приведена в Таблице 4.4.

Также группы были сопоставлены по параметрам, оцениваемым в ходе ЭКГ и эхокардиографии. Пациенты старшей возрастной группы ожидаемо отличались

большей длительностью интервала QT, а также большей толщиной МЖП, ЗСЛЖ и более высоким ИММЛЖ (указанные отличия были статистически значимыми).

Таблица 4.4 – Характеристика сердечно-сосудистой патологии в обследованных группах анамнеза пациентов

Параметр	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 688)		p
	N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Артериальная гипертензия	149	43 (28,9%)	688	544 (79,1%)	**< 0,001**
Степень: 1	39	15 (38,5%)	509	75 (14,7%)	**< 0,001**
Степень: 2		13 (33,3%)		293 (57,6%)	
Степень: 3		11 (28,2%)		141 (27,7%)	
Стадия: 1	33	14 (42,4%)	489	59 (12,1%)	**< 0,001**
Стадия: 2		15 (45,5%)		271 (55,4%)	
Стадия: 3		4 (12,1%)		159 (32,5%)	
Риск ССО: 1	32	6 (18,8%)	497	4 (0,8%)	**< 0,001**
Риск ССО: 2		10 (31,3%)		80 (16,1%)	
Риск ССО: 3		8 (25%)		190 (38,2%)	
Риск ССО: 4		8 (25%)		223 (44,9%)	
ИБС, в том числе:	148	1 (0,7%)	684	74 (10,8%)	**< 0,001**
– стенокардия напряжения	1	1	68	49	н/а
– атеросклероз коронарных артерий по КАГ		0 (0%)		4	
– безболевая форма ИБС		0 (0%)		2	
– инфаркт миокарда в анамнезе	149	0 (0%)	686	23 (3,4%)	0,162
ОНМК в анамнезе	149	1	687	35 (5,1%)	0,016
ХСН	150	0 (0%)	688	58 (8,4%)	**< 0,001**
Функциональный класс ХСН по NYHA: 1	0	0 (0%)	62	7 (11,3%)	–
Функциональный класс ХСН по NYHA: 2		0 (0%)		39 (62,9%)	
Функциональный класс ХСН по NYHA: 3		0 (0%)		9 (14,5%)	
Нарушения ритма сердца	150	14 (9,3%)	686	81 (11,8%)	0,387
Нарушения проводимости	148	14 (9,5%)	685	120 (17,5%)	0,016
Атеросклероз БЦА	9	1 (11,1%)	100	84 (84%)	**< 0,001**
Атеросклероз артерий нижних конечностей	10	1 (10%)	39	19 (48,7%)	0,263
ТЭЛА в анамнезе	150	1 (0,6%)	687	3 (0,4%)	0,711

Примечание – [1] критерий χ^2, $p_0 = 0,05/26 = 0,002$ (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось

Результаты проведенных в стационаре инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Данные инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы пациентов с ПГПТ

Параметр	Референсный интервал	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 688)		p
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Синусовый ритм на ЭКГ	–	149	146 (97,9%)	685	666 (97,2%)	0,599[2]
Среди пациентов с синусовым ритмом на ЭКГ и отсутствием нарушений ритма и проводимости (в т.ч. в анамнезе):						
PQ, мс	120–200	122	160 [140; 170]	481	160 [150; 180]	0,017[1]
QRS, мс	70–100	84	90 [80; 94,5]	357	90 [80; 90]	0,928[1]
QT, мс	–	120	380 [360; 395]	478	390 [370; 410]	**< 0,001**[1]
QT скорр., мс	Мужчины 320–430, женщины 320–450	120	405,2 [389,7; 418,6]	481	410,9 [396,7; 425,8]	**0,001**[1]
Удлинение интервала QT	–	120	5 (4,2%)	684	50 (7,3%)	0,076[2]
Среди общей выборки по данным эхокардиографии						
ФВ, %	≥ 55	37	62 [60; 64]	329	62 [58; 64]	0,728[1]
Толщина МЖП, мм	6–9	37	9 [8; 9]	326	10 [9; 11]	**< 0,001**[1]
Толщина ЗСЛЖ, мм	6–9	37	9 [8; 9,3]	325	10 [9; 11]	**< 0,001**[1]
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49–115, женщины 43–95	36	73,7 [64,5; 85]	320	86 [75; 98,3]	**< 0,001**[1]
ИММЛЖ превышает норму, случаев	–	36	1 (2,8%)	324	4 (1,2%)	0,469[2]
Примечание – 1 – критерий Манна – Уитни, 2 – критерий χ^2, $p_0 = 0,05/11 = 0,005$ (поправка Бонферрони)						

4.3.6 Поиск взаимосвязей между показателями минерального обмена и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Для оценки наличия и силы потенциальных взаимосвязей между показателями минерального обмена и состоянием углеводного, липидного, пуринового обменов, а также наличием ССЗ, был проведен корреляционный анализ. Анализ, касающийся липидного и пуринового обмена, проводился отдельно в подгруппе пациентов с сохранной СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73м^2). Результаты представлены в Таблице 4.6. Отображены обнаруженные значимые корреляции и статистические тенденции. Использовали критерий Спирмена с учетом поправки Бонферрони. Были обнаружены слабые положительные корреляции между значениями Са общ./Са скорр. и концентрацией триглицеридов и мочевой кислоты в крови,

также значения Са скорр. слабо отрицательно коррелировали с концентрацией ЛПВП крови. Статистически значимых корреляций между концентрацией ПТГ и исследованными параметрами не обнаружено. Ожидаемо значения рСКФ слабо отрицательно коррелировали с концентрацией ОХ, мочевой кислоты, тощаковой гликемией, а также с показателями, характеризующими наличие гипретрофии миокарда (толщиной МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ).

Таблица 4.6 – Результаты корреляционного анализа в подгруппе пациентов с сохранной СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73м^2)

Параметр		*n*	*r, коэффициент корреляции*	*p, метод Спирмена*
Са общ., ммоль/л	ЛПВП	669	-0,105	0,007
	ТГ	701	0,135	**< 0,001**
	Мочевая кислота	569	0,208	**< 0,001**
	ФВ, %	294	0,146	0,012
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,169	0,004
Са ион., ммоль/л	ЛПВП	382	-0,168	0,001
	ТГ	415	0,154	0,002
	Мочевая кислота	341	0,13	0,017
	ФВ, %	160	0,164	0,038
	ИММЛЖ, г/м^2	152	0,186	0,022
Са скорр., ммоль/л	ЛПВП	668	-0,141	**< 0,001**
	ТГ	699	0,137	**< 0,001**
	Мочевая кислота	567	0,21	**< 0,001**
	ФВ, %	294	0,15	0,010
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,179	0,002
Фосфор, ммоль/л	ОХ	696	0,08	0,034
	ЛПВП	652	0,136	0,001
	ИММЛЖ, г/м2	280	-0,143	0,017
СКФ, мл/мин/1,73м^2	ОХ	714	-0,143	**< 0,001**
	ЛПНП	711	-0,113	0,003
	ТГ	701	-0,103	0,006
	Мочевая кислота	569	-0,221	**< 0,001**
	глюкоза натощак	668	-0,163	**< 0,001**
	HbA1C	148	-0,247	0,003
	МЖП, мм	293	-0,233	**< 0,001**
	ЗСЛЖ, мм	292	-0,237	**< 0,001**
	ИММЛЖ, г/м^2	286	-0,206	**< 0,001**
ПТГ	ЛПВП	669	-0,148	**< 0,001**
	ТГ	701	0,076	0,044
	Мочевая кислота	569	0,104	0,013
	HbA1C	148	-0,137	0,097
	ЗСЛЖ, мм	292	0,119	0,042
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,176	0,003
Примечание – p_0 = 0,05/72 = 0,001 (поправка Бонферрони)				

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие ССЗ (АГ, ИБС, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, атеросклероз БЦА, атеросклероз артерий нижних конечностей, ХСН) и пациенты без ССЗ.

Группы статистически значимо отличались по возрасту, СКФ и ИМТ.

Результаты сравнения представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Сравнительная характеристика пациентов по наличию ССЗ

	ССЗ +		*ССЗ -*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	582	42 (7%)	260	21 (8%)	0,661[2]
Возраст, лет	582	63 [56; 69]	260	50 [39; 59]	**< 0,001**[1]
Ca общий	582	2,76 [2,65; 2,91]	260	2,76 [2,65; 2,93]	0,908[1]
Ca ион.	344	1,30 [1,24; 1,37]	146	1,30 [1,25; 1,39]	0,454[1]
Ca скорр.	578	2,67 [2,57; 2,82]	259	2,66 [2,56; 2,83]	0,565[1]
Фосфор	567	0,87 [0,77; 0,96]	252	0,86 [0,75; 0,95]	0,161[1]
СКФ	580	81 [69; 91]	258	93 [83; 103]	**< 0,001**[1]
ПТГ	582	133,45 [102,7; 212,3]	260	128,75 [98,305; 212,3]	0,366[1]
ИМТ	582	28,98 [25,59; 32,87]	257	25,40 [23,01; 28,73]	**< 0,001**[1]
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий χ^2; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие ССЗ, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения ССЗ, стали:

– возраст более 56 лет (AUC = 0,782 (95%-й ДИ 0,751–0,812), Рисунок 4.1, А);

– СКФ менее 92 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,714 (95%-й ДИ 0,674–0,753), Рисунок 4.1, Б);

– ИМТ более 28,3 кг/м^2 (AUC = 0,682 (95%-й ДИ 0,645–0,719), Рисунок 4.1, В).

ОШ для сочетания всех трех факторов составило 4,11 (95%-й ДИ 2,99–5,79). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.8.

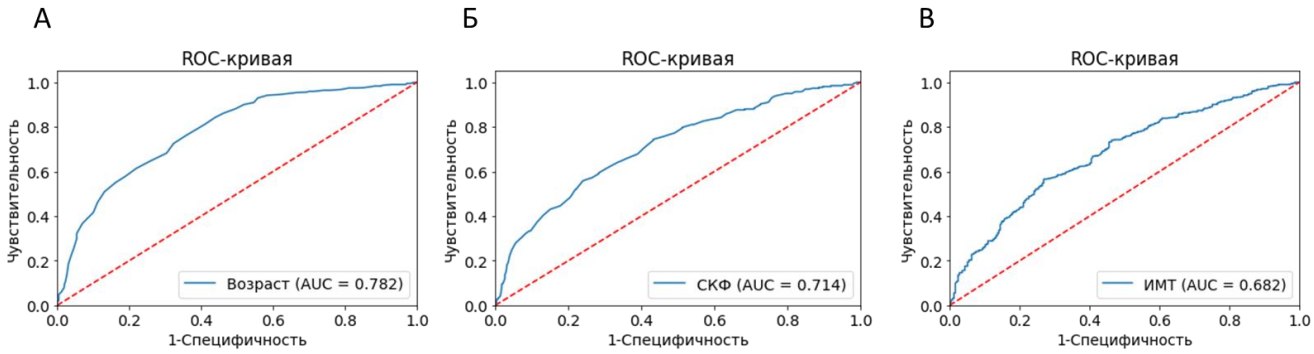

Рисунок 4.1 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ; **В** – ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ ССЗ

Таблица 4.8 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ ССЗ.

	ССЗ +	ССЗ -
Возраст ≥ 56. СКФ < 92. ИМТ ≥ 28,30	217	34
Возраст < 56. СКФ ≥ 92. ИМТ < 28,30	24	90

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие АГ и нормотензивные. Группы статистически значимо отличались по возрасту, СКФ и ИМТ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Сравнительная характеристика нормотензивных пациентов и пациентов с АГ

	АГ +		АГ -		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	553	35 (6%)	288	28 (10%)	0,076[2]
Возраст, лет	553	63 [56; 69]	288	51 [39; 59]	**< 0,001[1]**
Ca общий	553	2,76 [2,65; 2,91]	288	2,76 [2,65; 2,93]	0,710[1]
Ca ион.	329	1,30 [1,25; 1,36]	160	1,30 [1,25; 1,40]	0,263[1]
Ca скорр.	550	2,673 [2,57; 2,82]	286	2,66 [2,56; 2,82]	0,470[1]
Фосфор	538	0,87 [0,77; 0,96]	280	0,86 [0,75; 0,96]	0,221[1]
СКФ	551	81 [69; 91]	286	93 [82; 103]	**< 0,001[1]**
ПТГ	553	133,3 [102,5; 212,3]	288	129,8 [99,5; 212,3]	0,637[1]
ИМТ	553	29,14 [25,95; 33,30]	285	25,32 [22,72; 28,67]	**<0,001[1]**
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий χ^2; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие АГ, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения АГ, стали возраст более 53 лет (AUC = 0,784 [95%-й ДИ 0,754–0,815], Рисунок 4.2, А), СКФ менее 92 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,710 [95%-й ДИ 0,671–0,748], Рисунок 4.2, Б), ИМТ более 28,3 кг/м^2 (AUC = 0,705 [95%-й ДИ 0,670–0,740], Рисунок 4.2, В). Для сочетания всех трех факторов ОШ составило 3,75 (95%-й ДИ 2,93–4,74). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.10.

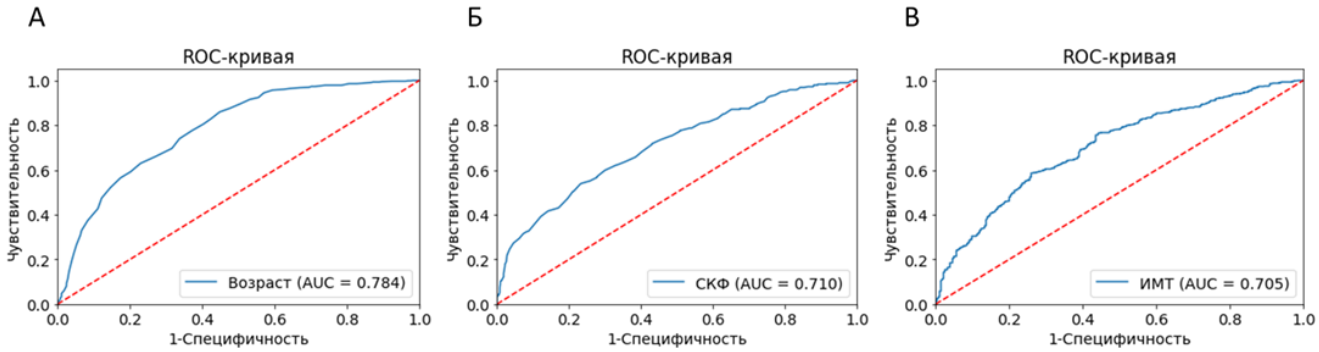

Рисунок 4.2 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ; **В** – ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ АГ

Таблица 4.10 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ АГ

	АГ +	АГ -
Возраст ≥ 53. СКФ < 92. ИМТ ≥ 28,30	228	17
Возраст < 53. СКФ ≥ 92. ИМТ < 28,30	30	91

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие ИБС. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту, СКФ и ИМТ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.11.

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие ИБС, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения ИБС, стали возраст более 63 лет (AUC = 0,770 [95%-й ДИ 0,706–0,834], Рисунок 4.3, А), СКФ менее 83 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,678 [95%-й ДИ 0,621–0,735], Рисунок 4.3, Б), ИМТ более 33,3 кг/м^2 (AUC = 0,620 [95%-й ДИ 0,550–0,691], Рисунок 4.3, В). Для сочетания всех трех факторов ОШ составило 3,75

(95%-й ДИ 2,93–4,74). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.12.

Таблица 4.11 – Сравнительная характеристика пациентов с ИБС и без ИБС

	ИБС +		ИБС -		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	75	11 (15%)	761	51 (7%)	**0,012**[2]
Возраст, лет	75	68 [63; 75]	761	59 [50; 65]	**< 0,001**[1]
Са общий	75	2,77 [2,61; 2,88]	761	2,76 [2,65; 2,92]	0,502[1]
Са ион.	45	1,3 [1,25; 1,37]	440	1,30 [1,244; 1,3748]	0,682[1]
Са скорр.	74	2,70 [2,56; 2,81]	757	2,67 [2,57; 2,83]	0,756[1]
Фосфор	73	0,87 [0,79; 1,00]	740	0,87 [0,76; 0,96]	0,405[1]
СКФ	74	77,5 [56; 84]	758	86 [74; 96]	**< 0,001**[1]
ПТГ	75	145 [99,64; 217]	761	130,7 [101,6; 211,6]	0,450[1]
ИМТ	75	29,90 [26,16; 35,32]	758	27,77 [24,43; 31,20]	**< 0,001**[1]
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий χ^2; поправка Бонферрони p_0 = 0,05/9 = 0,006					

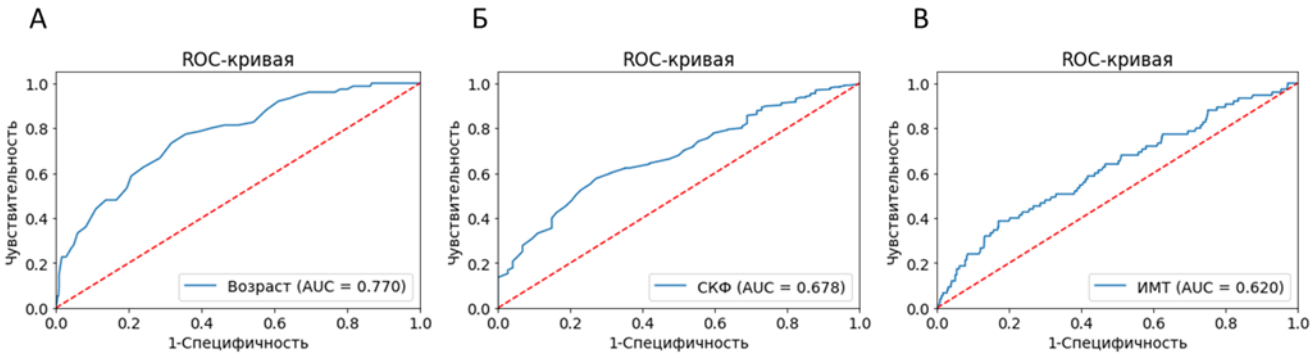

Рисунок 4.3. – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ; **В** – ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ ИБС

Таблица 4.12 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ ИБС. В связи с наличием нулевых значений в матрице классификаций ОШ не рассчитывалось

	ИБС +	ИБС -
Мужской пол. Возраст ≥ 63. СКФ < 92. ИМТ ≥ 33,30	1	3
Женский пол. Возраст < 63. СКФ ≥ 92. ИМТ < 33,30	0	267

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие НРС. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту и СКФ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Сравнительная характеристика пациентов с НРС и без НРС

	Нарушения ритма сердца +		*Нарушений ритма сердца -*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	95	14 (15%)	745	49 (7%)	**0,004**[2]
Возраст, лет	95	64 [56; 71]	745	59 [51; 66]	**< 0,001**[1]
Ca общий	95	2,74 [2,61; 2,86]	745	2,76 [2,66; 2,92]	0,119[1]
Ca ион.	62	1,31 [1,24; 1,39]	426	1,30 [1,25; 1,37]	0,935[1]
Ca скорр.	94	2,645 [2,55; 2,8]	741	2,67 [2,57; 2,83]	0,199[1]
Фосфор	92	0,89 [0,76; 0,98]	725	0,87 [0,76; 0,96]	0,414[1]
СКФ	95	79 [65; 89]	742	85 [74; 95]	**0,001**[1]
ПТГ	95	137,9 [108,7; 251,3]	745	130,9 [101; 209,5]	0,219[1]
ИМТ	95	27,06 [24,44; 30,49]	742	28,04 [24,54; 31,50]	0,431[1]
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий χ^2; поправка Бонферрони p_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие НРС, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения НРС, стали возраст более 63 лет (AUC = 0,626 [95%-й ДИ 0,563–0,689], Рисунок 4.4, А), СКФ менее 80 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,605 [95%-й ДИ 0,548–0,661], Рисунок 4.4, Б). Для сочетания этих двух факторов и пола ОШ составило 8,09 (95%-й ДИ 2,67–22,97). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.14.

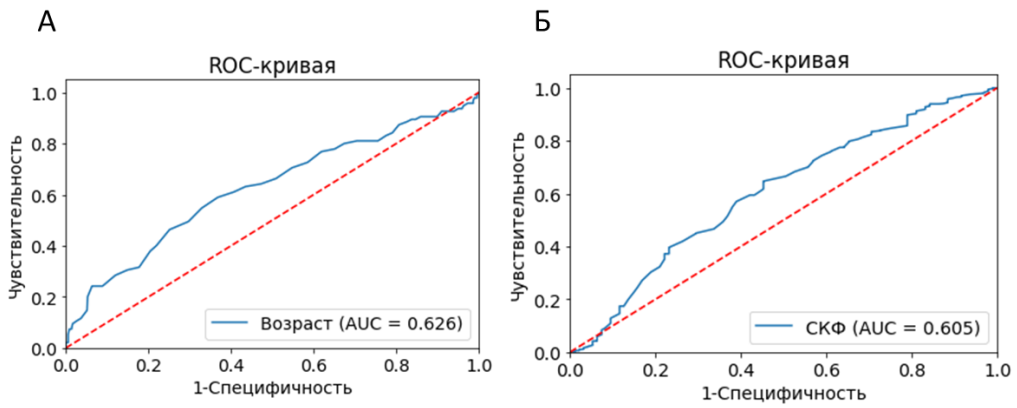

Рисунок 4.4 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ НРС

Таблица 4.14 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ НРС

	НРС +	НРС -
Мужской пол. Возраст ≥ 63. СКФ < 80	6	23
Женский пол. Возраст < 63. СКФ ≥ 80	9	343

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие нарушения проводимости. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту, ИМТ и СКФ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Сравнительная характеристика пациентов с нарушениями проводимости и без таковых

	Нарушения проводимости +		*Нарушений проводимости -*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	135	16 (12%)	702	44 (6%)	**0,021[2]**
Возраст, лет	135	63 [54; 69]	702	59 [51; 66]	**0,002[1]**
Ca общий	135	2,80 [2,64; 2,94]	702	2,75 [2,65; 2,91]	0,363[1]
Ca ион.	84	1,32 [1,25; 1,38]	401	1,29 [1,25; 1,37]	0,192[1]
Ca скорр.	134	2,71 [2,57; 2,88]	698	2,66 [2,57; 2,82]	0,184[1]
Фосфор	131	0,88 [0,76; 0,96]	684	0,87 [0,76; 0,96]	0,862[1]
СКФ	135	82 [69; 92]	698	85 [74; 96]	**0,033[1]**
ПТГ	135	131,4 [104,8; 225,6]	702	132,5 [100,4; 211,6]	0,469[1]
ИМТ	134	29,23 [24,77; 33,74]	700	27,68 [24,49; 31,16]	**0,019[1]**
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий $\chi^{2;}$ поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие нарушений проводимости, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск нарушений проводимости, стали возраст более 62 лет (AUC = 0,583 [95%-й ДИ 0,529–0,637], Рисунок 4.5, А), СКФ менее 93 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,558 [95%-й ДИ 0,507–0,609], Рисунок 4.5, Б), ИМТ более 28,31 кг/м^2 (AUC = 0,564 [95%-й ДИ 0,510–0,618)] Рисунок 4.5, В). Для сочетания этих трех факторов ОШ составило 5,52 (95%-й ДИ 1,02–27,24). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.16.

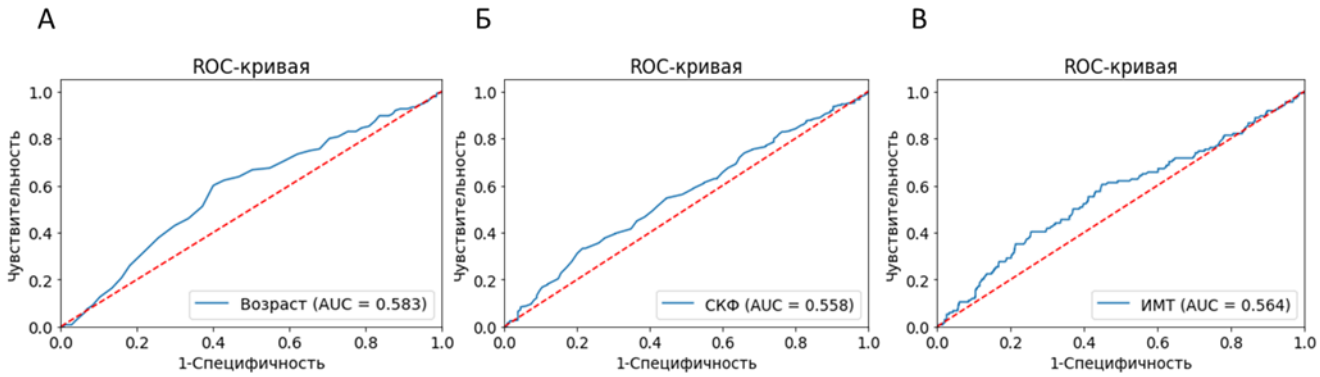

Рисунок 4.5 – ROC-анализ а) возраста; б) СКФ В) ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ нарушений проводимости

Таблица 4.16 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ нарушений проводимости

	Нарушения проводимости	
	+	-
Мужской пол. Возраст ≥ 62. СКФ < 93. ИМТ ≥ 28,31	3	14
Женский пол. Возраст < 62. СКФ ≥ 93. ИМТ < 28,31	4	121

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие атеросклероз БЦА. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту, СКФ, ИМТ и концентрации фосфора.

Результаты сравнения представлены в Таблице 4.17.

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие атеросклероза БЦА, был проведен ROC-анализ.

Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения атеросклероза БЦА, стали возраст более 55 лет (AUC = 0,856; 95%-й ДИ 0,784–0,928; Рисунок 4.6, А), СКФ менее 100 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,770; 95%-й ДИ 0,652–0,888; Рисунок 4.6, Б), ИМТ более 27,78 кг/м^2 (AUC = 0,651; 95%-й ДИ 0,784–0,928; Рисунок 4.6, В), фосфатемия более 0,92 ммоль/л (AUC = 0,711; 95%-й ДИ 0,604–0,818; Рисунок 4.6, Г).

Таблица 4.17 – Сравнительная характеристика пациентов с атеросклерозом БЦА и без него

	Атеросклероз АНК +		Атеросклероза АНК -		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	85	9 (11%)	24	3 (13%)	0,916[3]
Возраст, лет	85	65 [59; 70]	24	46 [40; 57]	**< 0,001[1]**
Са общий	85	2,71 [2,65; 2,87]	24	2,83 [2,68; 3,00]	0,063[1]
Са ион.	51	1,29 [1,25; 1,35]	17	1,31 [1,28; 1,39]	0,149[1]
Са скорр.	85	2,64 [2,57; 2,80]	24	2,70 [2,62; 2,88]	0,100[1]
Фосфор	84	0,92 [0,81; 1]	24	0,82 [0,74; 0,88]	**0,002[1]**
СКФ	85	79 [60,52; 86]	24	101 [79,5; 104,5]	**0,001[1]**
ПТГ	85	118,3 [96,28; 166,5]	24	132,2 [103,9; 203,2]	0,506[1]
ИМТ	85	28,66 [25,11; 33,75]	24	25,71 [24,36; 28,67]	**0,025[1]**
Примечание – [1] – U-тест; [3] – критерий χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.18. ОШ не рассчитывалось из-за нулевых значений в матрице классификаций.

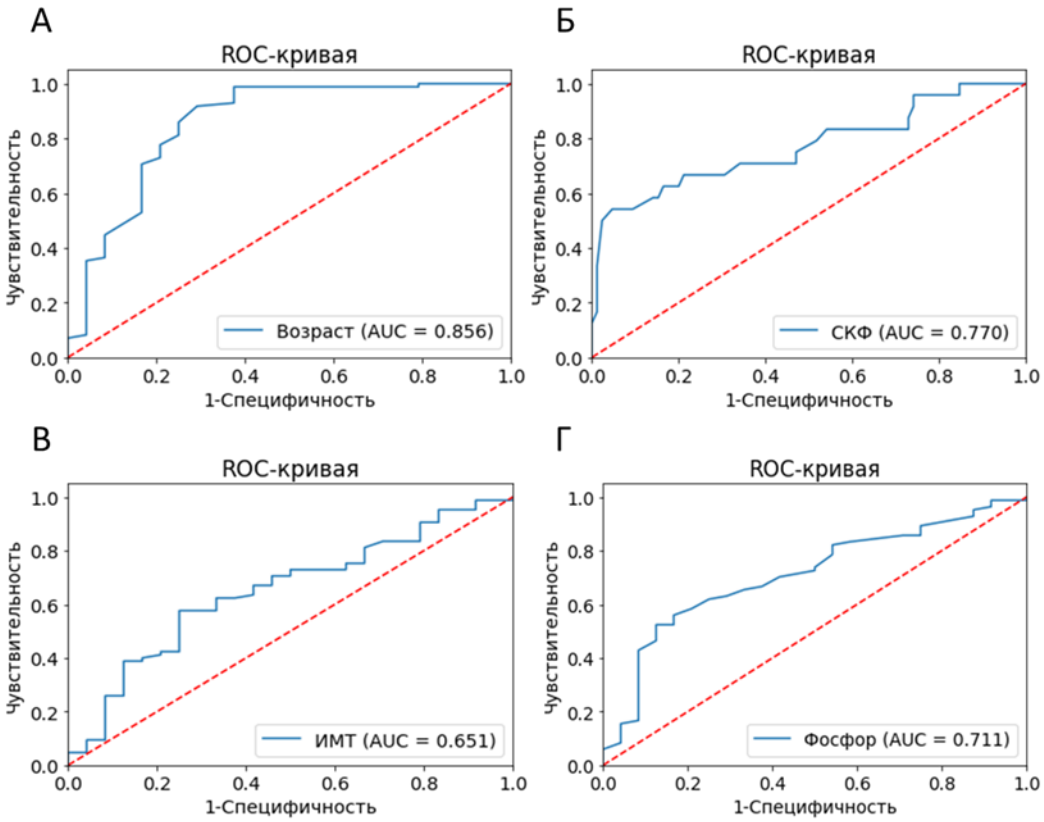

Рисунок 4.6 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ: **В** – ИМТ; **Г** – фосфатемии для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза БЦА

Таблица 4.18 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза БЦА

	Атеросклероз БЦА	
	+	-
Возраст ≥ 55. Фосфор ≥ 0,92. СКФ < 100. ИМТ ≥ 27,78	27	1
Возраст < 55. Фосфор < 0,92. СКФ ≥ 100. ИМТ < 27,78	0	9

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие атеросклероз АНК. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту, СКФ и ИМТ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Сравнительная характеристика пациентов с атеросклерозом АНК и без него

	Атеросклероз АНК +		Атеросклероза АНК -		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	20	2 (10%)	29	4 (14%)	0,964[3]
Возраст, лет	20	66 [60; 71]	29	47 [40; 65]	**0,001[1]**
Ca общий	20	2,84 [2,76; 2,91]	29	2,85 [2,70; 3,04]	0,855[1]
Ca ион.	14	1,34[1,29; 1,42]	26	1,31 [1,29; 1,43]	0,810[1]
Ca скорр.	20	2,77 [2,675; 2,86]	29	2,73 [2,63; 2,96]	0,855[1]
Фосфор	20	0,90 [0,74; 0,95]	29	0,81 [0,75; 0,90]	0,259[1]
СКФ	20	79 [56; 87]	29	94 [83; 103]	**0,002[1]**
ПТГ	20	155,1 [121,9; 327,0]	29	144,0 [106,1; 209,5]	0,399[1]
ИМТ	20	29,38 [26,51; 33,84]	29	26,20 [24,38; 29,67]	**0,045[1]**
Примечание – [1] – U-тест; [3] – критерий χ^2 с поправкой Йетса; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие атеросклероза АНК, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения ИБС, стали возраст более 55 лет (AUC = 0,795; 95%-й ДИ 0,661–0,929; Рисунок 4.7, А), СКФ менее 89 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,770; 95%-й ДИ 0,693–0,900; Рисунок 4.7, Б), ИМТ более 26,14 кг/м^2. (AUC = 0,671; 95%-й ДИ 0,513–0,828; Рисунок 4.7, В). ОШ для сочетания всех трех факторов составило 2,50 (95%-й ДИ 1,23–2,50). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.20.

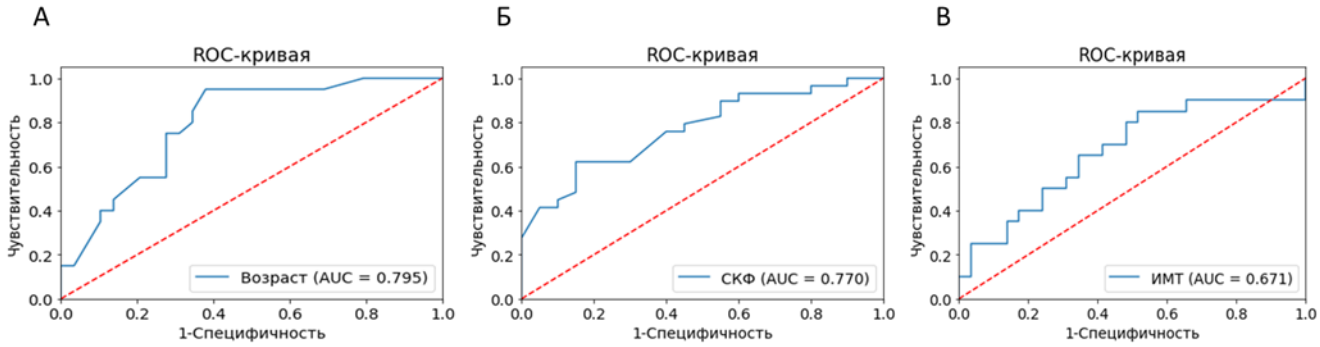

Рисунок 4.7 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ; **В** – ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза АНК

Таблица 4.20 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза АНК.

	Атеросклероз артерий нижних конечностей	
	+	-
Возраст ≥ 55. СКФ < 89. ИМТ ≥ 26,14	13	0
Возраст < 55. СКФ ≥ 89. ИМТ < 26,14	4	6

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие и не имевшие ХСН. Группы статистически значимо отличались по полу, возрасту, СКФ и концентрациям ионизированного кальция и ПТГ. Результаты сравнения представлены в Таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Сравнительная характеристика пациентов с ХСН и без таковой

	ХСН +		*ХСН -*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	58	5 (9%)	784	58 (7%)	0,934[2]
Возраст, лет	58	70 [64; 75]	784	58 [50; 65]	**< 0,001[1]**
Ca общий	58	2,76 [2,63; 2,99]	784	2,76 [2,65; 2,92]	0,603[1]
Ca ион.	44	1,336 [1,279; 1,425]	446	1,29 [1,24; 1,37]	**0,018[1]**
Ca скорр.	57	2,71 [2,58; 2,88]	780	2,67 [2,57; 2,82]	0,552[1]
Фосфор	56	0,86 [0,76; 0,97]	763	0,87 [0,76; 0,96]	0,847[1]
СКФ	57	72 [44; 81]	781	85 [74; 95]	**< 0,001[1]**
ПТГ	58	158,25 [112,8; 369,1]	784	130,3 [100,9; 209,7]	**0,025[1]**
ИМТ	58	30,42 [26,16; 36,45]	781	27,71 [24,44; 31,23]	0,847[1]
Примечание – [1] – U-тест, [2] – критерий χ^2 с поправкой Йетса, поправка Бонферрони p_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие ХСН, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения ИБС, стали возраст более 63 лет (AUC = 0,816 [95%-й ДИ 0,748–0,884], Рисунок 4.8, А), СКФ менее 81 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,721 [95%-й ДИ 0,663–0,779], Рисунок 4.8, Б), ПТГ более 125,5 пг/мл (AUC = 0,586 [95%-й ДИ 0,507–0,665], Рисунок 4.8, В), Са ион. более 1,3 ммоль/л (AUC = 0,608 [95%-й ДИ 0,516–0,700], Рисунок 4.8, Г). ОШ для сочетания четырех показателей составило 2,61 (95%-й ДИ 1,89–2,79). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в Таблице 4.22.

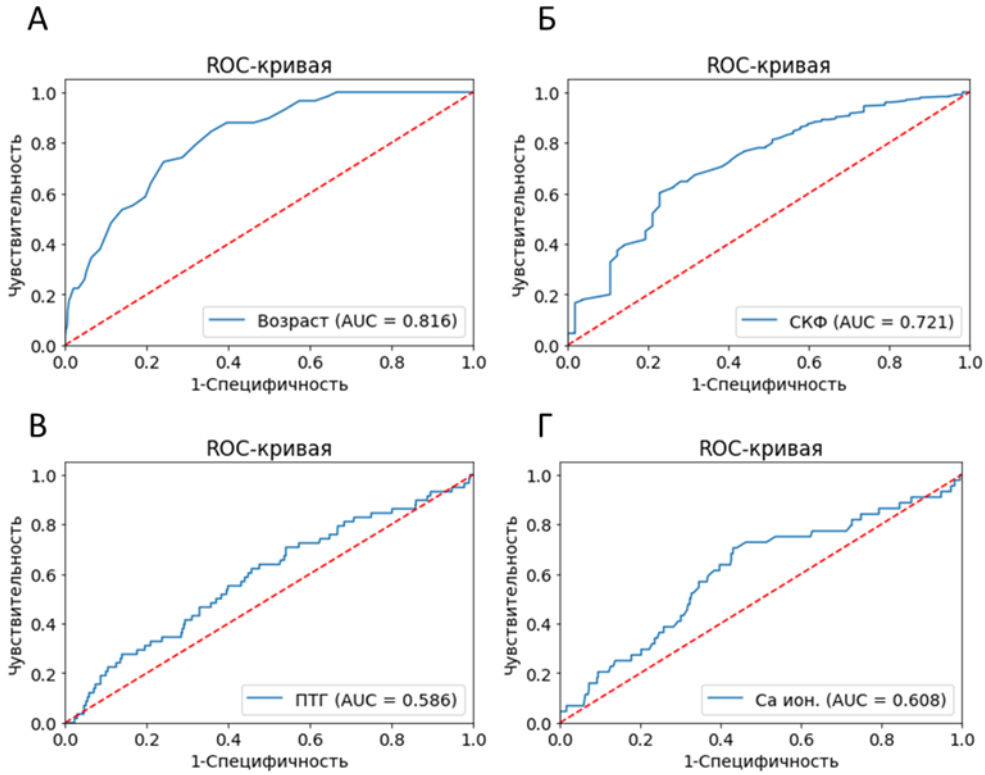

Рисунок 4.8 – ROC-анализ: **А** – возраста; **Б** – СКФ: **В** – ПТГ; **Г** – Са ион. для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза АНК

Таблица 4.22 – Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ ХСН

	ХСН +	ХСН -
Возраст ≥ 63. СКФ < 81. ПТГ ≥125,6. Са ион. ≥1,30	20	1
Возраст < 63. СКФ ≥ 81. ПТГ < 125,6. Са ион. < 1,30	42	73

4.3.7 Кардиотропная терапия у пациентов с ПГПТ

Был проанализирован спектр препаратов, обладающих влиянием на состояние ССС, которые пациенты получали на момент поступления и при выписке. Оценка проводилась по классам препаратов без учета их международных непатентованных названий и дозировок.

Результаты оценки представлены в Таблице 4.23.

Таблица 4.23 – Структура антигипертензивной терапии у пациентов при поступлении и на момент выписки из стационара

Группа препаратов	Пациенты, получавшие препараты при поступлении (n (%), N = 838)	Пациенты, получавшие препараты при выписке (n (%), N = 838)	n пациентов, которым препараты были назначены	n пациентов, которым препараты были отменены
Бета-блокаторы	250 (29,8%)	277 (33,1%)	62 (7,4%)	35 (4,2%)
ИАПФ	158 (18,9%)	155 (18,5%)	46 (5,5%)	49 (5,8%)
БРА	204 (24,3%)	248 (29,6%)	60 (7,2%)	16 (1,9%)
Дигидропиридиновые БКК	147 (17,5%)	210 (25,1%)	72 (8,6%)	9 (1,1%)
Недигидропиридиновые БКК	6 (0,7%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,7%)
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	114 (13,6%)	79 (9,4%)	29 (3,5%)	64 (7,6%)
Петлевые диуретики	23 (2,7%)	31 (3,7%)	17 (2%)	9 (1,1%)
Антагонисты альдостерона	28 (3,3%)	25 (3%)	10 (1,2%)	13 (1,6%)
Ингибиторы карбоангидразы	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Альфа-адреномиметики	2 (0,2%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	23 (2,7%)	24 (2,9%)	12 (1,4%)	11 (1,3%)

Для дальнейшего анализа были отобраны пациенты с верифицированной артериальной гипертензией (n = 587).

Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых пациентами при поступлении и при выписке, значимо отличалось ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), детальная информация представлена в Таблице 4.24.

Таблица 4.24 – Количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты с артериальной гипертензией получали на момент поступления и при выписке

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов	*При поступлении (n (%), N = 587)*	*При выписке (n (%), N =587)*
0	110 (18,7%)	80 (13,6%)
1	167 (28,4%)	157 (26,7%)
2	187 (31,9%)	199 (33,9%)
3	83 (14,1%)	113 (19,3%)
4	33 (5,6%)	29 (4,9%)
5	7 (1,2%)	9 (1,5%)

Среди всех пациентов с АГ 90 (15,3%) имели 1-ю степень повышения АД, 306 (52,1%) – 2-ю, 152 (25,9%) – 3-ю; I, II и III стадии заболевания имели, соответственно 73 (12,4%), 286 (48,7%) и 163 (27,7%) человек (в остальных случаях стадирование не было проведено в связи с необходимостью дообследования пациентов). ИБС была диагностирована у 70 (11,9%) пациентов, из них 51 (72,8%) имели стенокардию напряжения, 16 (22,8%) – постинфарктный кардиосклероз.

Острое нарушение мозгового кровообращения присутствовало в анамнезе 36 (6,1%) пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью различных стадий страдало 58 (9,8%) пациентов.

По данным эхокардиографии (данные доступны для 280 пациентов) толщина межжелудочковой перегородки составила 11 [9; 12] мм, задней стенки левого желудочка – 10 [9; 11] мм.

Для дальнейшего анализа указанные пациенты были разделены на четыре группы по количеству принимаемых ими антигипертензивных препаратов на момент выписки: пациенты группы A не получали медикаментозной терапии (n = 331), группа B получала 1 антигипертензивный препарат (n = 157), группа C – 2 препарата (n = 199), группа D – 3 и более препаратов (n = 151). Указанные группы были сопоставлены по параметрам минерального обмена и наличию классических осложнений гиперпаратиреоза.

Результаты сравнения представлены в Таблице 4.25.

Таблица 4.25 – Характеристика параметров минерального обмена в исследуемых группах

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа A (n = 331)*		*Группа B (n = 157)*		*Группа C (n = 199)*		*Группа D (n = 151)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
		n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
Пол, М	–	30 (9,1%)		13 (8,3%)		12 (6,0%)		8 (5,3%)		0,396	
Возраст, лет	–	331	52 [40; 59]	157	62 [56; 68]	199	63 [57; 69]	151	65 [59; 71]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,434$ $p_{2-4} = 0,033$ $p_{3-4} = 1$
ИМТ, кг/м^2	20,0–25,0	328	25,6 [22,7; 28,8]	157	28,7 [24,9; 31]	199	29,1 [26; 32,4]	151	31 [27,2; 36,4]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,015$
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	331	2,8 [2,7; 2,9]	157	2,7 [2,6; 2,9]	199	2,8 [2,7; 2,9]	151	2,8 [2,7; 2,9]	0,265	
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	188	1,3 [1,2; 1,4]	91	1,3 [1,2; 1,4]	121	1,3 [1,2; 1,3]	86	1,3 [1,3; 1,4]	0,154	
Ca скорр., ммоль/л	2,15–2,55	328	2,7 [2,6; 2,8]	156	2,6 [2,5; 2,8]	199	2,7 [2,6; 2,8]	150	2,7 [2,6; 2,8]	0,019	
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	325	0,9 [0,8; 1]	151	0,9 [0,8; 1]	192	0,9 [0,8; 1]	148	0,9 [0,8; 1]	0,550	
Креатинин, ммоль/л	50–98	331	67,4 [62; 73,4]	156	69,5 [63,6; 78,6]	198	69,3 [63,5; 81,7]	150	71,9 [65; 85]	**< 0,001**	$p_{1-2} = 0,12$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0,644$ $p_{3-4} = 1$

Продолжение таблицы 4.25

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	–	329	92 [82; 102]	156	81,2 [72; 91]	199	81 [69; 90]	150	75,5 [60; 88]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0,134$ $p_{3-4} = 0,489$
25 (OH) D, нг/мл	30–100	172	21,4 [15,1; 31]	78	25,8 [17,2; 36,3]	95	23,8 [15; 34]	63	24 [16,5; 31,5]	0,077	
ПТГ, пг/мл	15–65	331	129,6 [101,6; 208,9]	157	129,9 [104,3; 213,8]	199	140,8 [101; 218,8]	150	132,9 [97,6; 208,7]	0,787	
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	320	9 [6,6; 11,2]	152	8,2 [5,8; 10,9]	191	7,7 [4,7; 9,7]	141	5,8 [4; 8,2]	**< 0,001**	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,486$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,085$
ЩФ, Ед/л	40–150	294	83 [65; 112]	139	91 [67; 125]	181	87 [71; 117]	131	85 [69; 111]	0,372	
Остеокальцин, нг/мл	11–43	247	47,3 [32,5; 79,4]	111	42,8 [28,3; 83,5]	153	46,1 [28,7; 75,7]	96	36 [22,2; 55,7]	0,009	
СТХ, нг/мл	0,3–0,57	241	1 [0,6; 1,5]	113	0,9 [0,5; 1,4]	153	0,9 [0,5; 1,3]	96	0,7 [0,5; 1,2]	0,018	
Костные осложнения, из них:		331	184 (55,6%)	157	114 (72,6%)	198	136 (68,7%)	151	94 (62,3%)	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{1-4} = 0,5$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0,157$ $p_{3-4} = 0,627$
– снижение МПК менее 2,0 SD по Z-критерию или менее 2,5 SD по Т-критерию		330	183 (55,5%)	156	111 (71,2%)	198	130 (65,7%)	151	91 (60,3%)	0,005	

Продолжение таблицы 4.25

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
– компрессионные переломы тел позвонков		331	36 (10,9%)	157	20 (12,7%)	198	31 (15,7%)	150	22 (14,7%)	0,403	
– низкоэнергетические внепозвоночные переломы		329	34 (10,3%)	157	22 (14%)	198	19 (9,6%)	149	21 (14,1%)	0,377	
– рентгенологические фиброзно-кистозного остеита		331	15 (4,5%)	157	3 (1,9%)	198	5 (2,5%)	150	2 (1,3%)	0,179	
Висцеральные осложнения, из них:		331	207 (62,5%)	157	97 (61,8%)	199	125 (62,8%)	151	102 (67,5%)	0,698	
– нефрокальциноз и/или нефролитиаз		329	187 (56,8%)	156	91 (58,3%)	197	111 (56,3%)	149	85 (57%)	0,985	
– эрозивно-язвенное поражение ЖКТ		178	47 (26,4%)	72	19 (26,4%)	117	41 (35%)	77	35 (45,5%)	0,015	
Примечание$^{-1}$ – критерий Краскела – Уоллиса, ^{2} – критерий χ^2, p0 = 0,05/23 = 0,002 (поправка Бонферрони)											

Группы различались по возрасту (пациенты группы А были статистически значимо младше) и по ИМТ (он был ниже у пациентов групп А и В). Прием большего числа антигипертензивных препаратов был ассоциирован с более низкой рСКФ. Наименьшее число костных осложнений наблюдалось у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию (и, как уже было сказано выше, более молодых). Статистически значимых отличий между группами по показателям минерального обмена выявлено не было.

4.4 Обсуждение

Данный раздел работы был посвящен оценке частоты АГ и иных ССЗ у пациентов с ПГПТ и поиску взаимосвязей между показателями минерального обмена с антигипертензивной терапией. Преимуществами данного исследования, отличающими его от ранее опубликованных работ, являются полнота и сопоставимость имеющихся о пациентах сведений. Это было достигнуто благодаря тому, что практически все обследования пациенты проходили одномоментно на базе медицинской организации, располагающей диагностическими возможностями экспертного уровня.

Согласно данным российского регистра, изложенным выше, активная фаза ПГПТ характеризуется гиперкальциемией до 2,74 [2,62; 2,90] ммоль/л. В рассматриваемой в настоящем исследовании когорте медианы кальциемии в разных группах составляли 2,7–2,8 ммоль/л, что в целом соответствует данным регистра.

Среди обследованных пациентов преимущественно наблюдалась недостаточность витамина D (медианы его концентрации составляли 20,7–24,0 нг/мл). Эти данные соответствуют сведениям о распространенности дефицита/недостаточности 25(OH) витамина D как в целом в российской популяции [297], так и в когорте больных с ПГПТ [298].

В результате проведенного анализа удалось получить дополнительные сведения о распространенности осложнений ПГПТ в российской популяции. По данным регистра пациентов с ПГПТ ранее было известно, что костные проявления регистрируются в среднем у 48% пациентов (95%-й ДИ 45–51) [299], в литературных

данных частота остеопороза при ПГПТ достигала 63% (95%-й ДИ 54–71) [300]. В нашем исследовании данное осложнение заболевания выявлялось чаще в старших возрастных группах: у пациентов моложе 50 лет в 33,3%, у пациентов старше 50 лет – в 69,5% случаев. Таким образом, частота костных осложнений ПГПТ среди пациентов старше 50 лет в российской популяции была выше, чем считалось ранее. Однако, пациенты в рассматриваемых отечественных и иностранных работах не сопоставимы по возрасту с исследуемой нами выборкой, в связи с чем прямое сравнение проводить некорректно.

В более старшей возрастной группе была выше как частота костных осложнений ПГПТ в целом, так и частота компрессионных переломов тел позвонков (последняя достигала 15%). Различий по сывороточным концентрациям кальция, ПТГ, 25(OH) витамина D между пациентами в исследованных группах выявлено не было. Причиной разной частоты костных осложнений ПГПТ может являться возраст-ассоциированная потеря МПК, обусловленная прежде всего снижением с возрастом секреции половых гормонов, а также особенностями питания и двигательной активности [301, 302]. В то же время, ПГПТ остается самостоятельным патогенетическим фактором снижения МПК и усугубляет течение сопутствующей патологии костной ткани [303]. Так, среди лиц старше 50 лет и не имеющих ПГПТ, остеопороз обнаруживается у 33,8% женщин и 26,9% мужчин [304].

По данным регистра, среди российских пациентов с ПГПТ поражение почек выявляется у 24,8% (95%-й ДИ 22,7–26,9), а эрозивно-язвенное поражение ЖКТ – у 15,8% (95%-й ДИ 13,7–18,1) [299]. В мире при широком применении УЗИ и/или МСКТ для визуализации почек при ПГПТ, конкременты обнаруживаются у 55% пациентов (95%-й ДИ 46,4–63,4) [300]. Частота ПГПТ-ассоциированного поражения ЖКТ по мировым данным может достигать 30,4% (95%-й ДИ 13,2–52,9) [305], тогда как при аутопсии в общей популяции они обнаруживаются лишь в 2,8% (95%-й ДИ 2,6–3,1) случаев [306], однако, эти сведения были получены в середине XX века и требуют уточнения. В настоящем исследовании висцеральные осложнения ПГПТ встречались чаще: нефрокальциноз/нефролитиаз отмечался у 56–59% пациентов, а эрозии и язвы ЖКТ – у 19–35%.

Причин этих особенностей может быть несколько. Во-первых, в данное исследование вошли пациенты, госпитализированные в федеральную специализированную медицинскую организацию, куда направляются пациенты с наиболее тяжелым и/или нетипичным течением заболевания, что смещает выборку. Во-вторых, данные, вносимые в регистр, могут быть неполными как из-за недостаточного охвата пациентов необходимыми обследованиями, так и из-за непосредственных дефектов заполнения. В то же время, в нашей работе данные УЗИ/МСКТ почек были доступны для подавляющего большинства пациентов, что позволяет расценивать полученные данные как репрезентативные для госпитализированных пациентов с ПГПТ. Напротив, ЭГДС проводилась лишь при наличии показаний, что обуславливает необходимость дальнейшего уточнения частоты эрозивно-язвенного поражения ЖКТ при ПГПТ. Также не проводился отдельный учет заболеваний и принимаемых препаратов, которые потенциально могут приводить к повреждению слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2) в Российской Федерации имеют от 22,5 до 44,5% населения в зависимости от региона [307]. Этот показатель сравнительно высок, однако, сопоставим с таковым для других развитых стран [308]. Частота ожирения среди пациентов с ПГПТ в нашем исследовании достигала 24–36% в зависимости от возрастной группы, что в целом сопоставимо с российскими данными.

Частота морбидного ожирения (ИМТ $\geq$ 40 кг/м^2) согласно мировым данным максимальна среди людей среднего возраста: в 20–39 лет она составляет 9,1%, в 40–59 лет – 11,5%, в возрасте старше 60 лет – 5,8% [308]. В исследованной нами группе морбидное ожирение также чаще встречалось среди пациентов старшего возраста – в 15,9% случаев.

В то же время, считается, что распространенность ожирения у лиц с ПГПТ выше, чем в общей популяции. Например, Bolland и соавт. в метаанализе, включившем 617 пациентов с ПГПТ и 1248 здоровых добровольцев продемонстрировали прямую взаимосвязь между первичным поражением ОЩЖ и ИМТ, при этом масса тела не зависела от концентраций витамина D и выраженности гиперкальциемии

[56]. Однако, вероятно, к увеличению массы тела приводила гиподинамия, вызванная поражением костной системы (двигательная активность пациентов в исследовании не оценивалась).

В другом крупном исследовании (n = 9114) ожирение при ПГПТ было ассоциировано с более высоким риском рецидива последнего: так, среди пациентов, подвергшихся повторному хирургическому лечению, ожирение имели 48,5%, а среди достигнувших ремиссии после первой операции – 40,0% (p = 0,009). Вероятность повторных операций возрастала с увеличением ИМТ от 2,1% при недостаточном весе до 5,0% при ожирении (p = 0,009) [58]. Кроме наличия патогенетической взаимосвязи между ПГПТ и ИМТ можно предположить, что избыточная жировая ткань затрудняет хирургический доступ к ОЩЖ, что в свою очередь создает механические трудности для проведения радикальной ПТЭ (в особенности в случае необходимости ревизии мест их типичного расположения).

В нашем исследовании среди пациентов с ПГПТ отмечались высокие частоты дислипидемий: повышение концентрации ЛПНП > 3,0 ммоль/л отмечалось у 62–67%, гипертриглицеридемия – у 26–28%, гиперурикемию имели 39–49% больных. Это согласуется с эпидемиологическими данными о патологии липидного и пуринового обмена в России: повышение концентрации ЛПНП отмечается у 59,7±0,34%, гипертриглицеридемия – у 19,5±0,28% [309], гиперурикемия – у 16,8% [310] населения.

Дислипидемия, в частности, как компонент метаболического синдрома, при ПГПТ встречается чаще, чем в общей популяции. Так, антигиперлипидемические препараты чаще назначаются именно пациентам с ПГПТ по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля (19,1% и 5,9% соответственно, p = 0,02). Интересно, что гипертриглицеридемия и снижение сывороточной концентрации ЛПВП были более характерны для мягких форм ПГПТ, а повышение концентрации ЛПНП было характерно для всех пациентов с ПГПТ [65].

В исследуемой нами выборке параметры липидного обмена в целом соответствовали популяционным. В то же время, гиперурикемия в исследуемых в настоящей работе группах встречалась значительно чаще, чем в популяции; кроме того,

выявлялись слабые положительные корреляции между уровнями кальциемии и урикемии. Полученные данные согласуются с литературными, согласно которым частота гиперурикемии среди пациентов с ПГПТ выше, чем у лиц без патологии минерального обмена [311]. Ожидаемо с концентрацией мочевины коррелировал и уровень креатинина плазмы.

В литературе имеются данные об ассоциации ПГПТ с нарушениями углеводного обмена (прежде всего, СД), однако, точный механизм этой взаимосвязи до сих пор неясен. Считается, что кальций влияет на чувствительность периферических тканей к инсулину посредством снижения сродства гормона к его рецептору: это приводит к наличию положительной корреляции между сывороточным кальцием, тощаковой гликемией и параметрами инсулинорезистентности у пациентов с ПГПТ (n = 1182) [312].

В Российской Федерации распространенность СД достигает 5,4%, а предиабета – 19,3%, при этом частота нарушений углеводного обмена увеличивается с возрастом. Так, у лиц старше 65 лет она составляет 12–14% [313]. Согласно данным зарубежных авторов, СД страдают 8–22% пациентов с ПГПТ, а встречаемость ПГПТ при СД приближается к 1%. Частота НТГ/НГН при ПГПТ также выше, чем в общей популяции [34].

В нашем исследовании частота СД в целом соответствовала популяционной. Вероятно, этот факт преимущественно иллюстрирует увеличение распространенности СД с возрастом, однако, не позволяет исключить потенцирующее действие ПГПТ в отношении нарушений углеводного обмена.

Частота НТГ/НГН в настоящем исследовании во всех группах была ниже популяционной, несмотря на значительное количество пациентов с ожирением.

АГ – одно из самых частых ССЗ, поражающих до 29% населения. Её частота увеличивается с возрастом: в 18–39 лет АГ диагностируется у 7,3% людей, в 40–59 лет – у 32,2%; в возрасте старше 60 лет – у 64,9% людей [314].

Считается, что в России АГ встречается у 41,6% пациентов с ПГПТ [315]. С возрастом доля лиц в общей популяции, страдающих АГ, увеличивается: среди

мужчин с 25,5% (в 25–34 года) до 71,4% (в 55–64 года), женщин – с 11,3% до 71,6%, соответственно [316].

В мире среди лиц с ПГПТ страдают АГ от 40% до 60% [39, 289].

Нами показано, что частота АГ при ПГПТ выше, чем популяционная, и значимо увеличивается с возрастом, достигая 79,1% у пациентов старше 50 лет. В нашей работе с увеличением частоты АГ и возраста увеличивалась и вероятность развития ГЛЖ сердца (оцененной по толщине МЖП, ЗСЛЖ и по ИММЛЖ). В целом, эти отклонения соответствуют представлениям о патогенезе АГ и с данными о большей распространенности ГЛЖ у пациентов с ПГПТ по сравнению с сопоставимой контрольной группой [201, 317].

По данным российского регистра ПГПТ, частота ИБС при ПГПТ в общей когорте составляет 12,7%, а инфаркта миокарда – 1,3% [315]. Для сравнения, в США частота ИБС оценивается в 6,3% среди мужчин 40–59 лет, среди женщин – в 5,6%; к 60–79 годам ИБС поражает до 19,9% и 9,7% мужчин и женщин, соответственно [318]. В сравнительных исследованиях ранее была доказана большая частота ИБС при ПГПТ, чем в общей популяции (6,95% vs 3,7%) [39]. В исследованной нами когорте те или иные формы ИБС в анамнезе имели 10,8% пациентов старшей возрастной группы. В той же группе 3,4% пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда. Таким образом, частота ИБС в нашей выборке соответствовала таковой для ранее описанных выборок пациентов с ПГПТ.

Те или иные нарушения ритма сердца в нашем исследовании встречались достаточно часто – в старшей возрастной группе они регистрировались у 11,8% пациентов. Это согласуется и с ранее опубликованными клиническими данными. Так, Kelesoglu и соавт. показали, что риск фибрилляции предсердий при ПГПТ выше, чем у людей без нарушений кальциевого обмена [319]. В то же время, данные, касающиеся риска аритмий при ПГПТ, на сегодняшний день всё еще сильно лимитированы.

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании высокая частота атеросклероза брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (в старшей возрастной группе до 84% и 48,7%, соответственно). Это может быть объ-

яснено искажениями сбора данных и высокой предтестовой вероятностью обнаружения атеросклероза, т. к. исследование выполнялось только при наличии показаний, а не скринингово. Более того, Streeten и соавт. не находили отличий в частоте кальцификации коронарных артерий при ПГПТ и у здоровых людей [284], а Ogard и соавт. не доказали связь сывороточных концентраций маркеров атеросклероза (мозгового натрийуретического пептида, СРБ и фактора некроза опухоли-α) с показателями, характеризующими минеральный обмен [250]. Однако, даже при бессимптомном течении ПГПТ ПТЭ приводит к уменьшению толщины КИМ [320], а ЭД при ПГПТ может развиваться и без признаков субклинического атеросклероза [117, 287]. Более детально взаимосвязь ПГПТ с ЭД на основании проведенного собственного исследования будет обсуждена ниже.

Полученные в настоящем исследовании результаты отличает от ранее имевшихся сведений о распространенности ССЗ при ПГПТ в Российской Федерации ряд факторов. Так, в отличие от данных регистра [315], мы имели возможность проанализировать большее число различных ССЗ и их проявлений (учет которых не входит в задачи регистра). В отличие от работ И. В. Вороненко и соавт. [10], в настоящем исследовании была проанализирована кратно большая выборка пациентов и был значительно расширен спектр анализируемых ССЗ и сопутствующих им факторов.

Основными факторами, повышающими вероятность наличия у пациента с ПГПТ ССЗ, ожидаемо стали возраст, снижение СКФ и избыточная масса тела.

Так, ИМТ более 22,86 кг/м^2 у мужчин и 24,02 мг/м^2 у женщин является самостоятельным фактором риска АГ [321]. Это связано как с увеличением количества эпикардиальной жировой ткани, хроническим воспалением, синдромом обструктивного апноэ сна, так и с развивающимися при ожирении нарушениями углеводного и липидного обмена и атеросклерозом [322]. В свою очередь, распространенность атеросклероза у пациентов с центральным ожирением значимо выше, чем у людей без такового (например, 52% против 28%, $p = 0,02$ по данным Salari и соавт. [323]). ИМТ положительно коррелирует с концентрациями триглицеридов [324] и мочевой кислоты [325] в крови.

Возраст также является хорошо изученным фактором риска АГ [326] и атеросклероза [327]. Известно, что снижение фильтрационной функции почек увеличивает вероятность обнаружения у пациента АГ [328], атеросклероза [329], гипертриглицеридемии [330] и гиперурикемии [331]. Наблюдаемая при снижении СКФ гиперфосфатемия также объясняет установленные нами взаимосвязи между сывороточной концентрацией фосфора, атеросклерозом и АГ.

Также ожидаемо, что более высокие показатели фосфора оказались ассоциированы с большей частотой атеросклероза БЦА (такая закономерность справедлива и при фосфатемии в пределах референсного диапазона лаборатории) [332]. В то же время значения фосфатемии в данном случае обусловлены не столько активностью ПГПТ, сколько снижением СКФ – известного фактора риска атеросклероза.

Больший интерес представляют выявленные ассоциации между показателями минерального обмена и вероятностью обнаружения у пациента ХСН. В нашем исследовании пациенты с ХСН отличались от пациентов без этого заболевания более высокими концентрациями ионизированного кальция и ПТГ крови. Отличия в концентрации ионизированного кальция при отсутствии отличий по концентрации общего кальция можно объяснить аналитическими ошибками, характерными для определения ионизированного кальция [333–335].

ПТГ является известным прогностическим фактором в отношении ХСН. Так, в исследовании Altay и соавт. (n = 150, пациенты без ПГПТ) ПТГ и ИМТ являлись предикторами наличия тяжелой ХСН, при этом уровень ПТГ коррелировал с концентрацией предсердного натрийуретического пептида и ФВ ЛЖ. Сывороточная концентрация ПТГ более 96,4 пг/мл являлась предиктором тяжелой СН (ДЧ 93,3%; ДС 64,2%) [336]. В исследовании Scicchitano и соавт. концентрация ПТГ была ассоциирована с наличием клинических и субклинических симптомов застойной сердечной недостаточности, однако, не являлась независимым предиктором смерти от любых причин в этой группе больных [337]. Однако, все описанные исследования проводились в группах пациентов без ПГПТ. Роль сывороточной концентрации ПТГ в качестве предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с ПГПТ требует дальнейшего изучения.

Интересно, что при корреляционном анализе непосредственно с показателями кальциевого обмена были ассоциированы лишь концентрации показатели липидограммы и уровень и мочевой кислоты в крови.

Гиперурикемия – одно из характерных для ПГПТ метаболических нарушений. Причины этой взаимосвязи до сих пор обсуждаются, а в качестве одного из наиболее вероятных механизмов рассматривается сочетание снижения почечного клиренса уратов с увеличением пула метаболитов азотистых оснований при более активном костном метаболизме (оцениваемом, в частности, по концентрации ЩФ). Наши данные, таким образом, согласуются с имеющимися литературными представлениями [338, 339].

Также при ПГПТ чаще, чем в общей популяции, наблюдается дислипидемия, в частности, гипертриглицеридемия [65, 315, 340, 341]. В качестве наиболее вероятного механизма развития данных нарушений рассматривается ПТГ-опосредованное подавление активности липопротеин-липазы – фермента, разрушающего триглицериды [52, 342]. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании: первичным патогенетическим фактором гипертриглицеридемии мог являться ПТГ, а ассоциация с гиперкальциемией в таком случае носит опосредованный характер.

В то же время, важно отметить относительно небольшую диагностическую ценность выявленных ассоциаций. Это может являться следствием дизайна исследования, его мощности или отсутствия описанных выше гипотетических взаимосвязей, в связи с чем для однозначной интерпретации данных и разработки практических алгоритмов необходимы дальнейшие исследования.

Отдельного внимания заслуживает взаимосвязь принимаемой пациентами кардиотропной терапии с показателями минерального обмена. Взаимосвязь ПГПТ и АГ была неоднократно подтверждена различными исследованиями [180, 343–346], также не вызывает сомнений взаимосвязь различных компонентов РААС с показателями минерального обмена. Так, в одном из крупнейших на сегодняшний день исследований ($n = 5668$) у пациентов с ПГПТ концентрация альдостерона была тем выше, чем выше была концентрация ПТГ крови ($p < 0,0001$). Более того,

концентрация ПТГ прогрессивно увеличивалась от пациентов с нормотензией к гипертоникам, получавшим иРААС, гипертоникам без терапии и гипертоникам, получавшим иные антигипертензивные препараты. Прием любого иРААС был независимым предиктором более низкой концентрации ПТГ крови (p = 0,006), другие антигипертензивные препараты таким эффектом не обладали [119]. По данным The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis у пациентов без ПГПТ и с сохранной СКФ (n = 1888) применение тиазидных диуретиков закономерно (за счет его гипокальциурического действия) было ассоциировано с более низкими значениями ПТГ, а петлевых диуретиков и дигидропиридиновых БКК - с более высокими [347].

Таким образом, логично предположить наличие преимуществ у некоторых антигипертензивных препаратов в лечении АГ у пациентов с ПГПТ. Исследования, посвященные этим взаимосвязям, на сегодняшний день единичны.

В нашей работе контролируемость течения АГ, оцениваемая по количеству принимаемых пациентом антигипертензивных препаратов, ожидаемо зависела от фильтрационной функции почек (так, даже на 2-й стадии хронической болезни почек наилучший контроль за АГ достигается именно комбинацией средств, а не монотерапией [348]). При этом отличий между пациентами, получавшими разное количество антигипертензивных препаратов, по показателям минерального обмена выявлено не было. Для уточнения влияния приема антигипертензивных препаратов различных классов на показатели минерального обмена необходимо проспективное исследование пациентов с ПГПТ и АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию.

Другим важным результатом проведенной работы стало определение подходов к лечению АГ у пациентов с ПГПТ. Большинству больных по итогам обследования потребовалась интенсификация антигипертензивной терапии; более того, менялось не только количество принимаемых антигипертензивных препаратов, но и структура назначений (по группам действующих веществ). Это может свидетельствовать как о недостаточности амбулаторного наблюдения пациентов с АГ в целом, о недостаточной комплаентности больных, так и о низкой осведомленности

врачей о сопутствующей ПГПТ патологии ССС. Кроме того, это может быть следствием агрессивной коррекции антигипертензивной терапии в стационаре в рамках предоперационной подготовки. На сегодняшний день АГ не рассматривается как «классическое» осложнение ПГПТ и не является самостоятельным показанием к хирургическому лечению. Однако АГ может быть ведущим (в т. ч. единственным) проявлением ПГПТ [349], что определяет необходимость проведения проспективных исследований изменения АД до и после ПТЭ и внесения АГ в перечень показаний к ПТЭ в определенных категориях пациентов.

Чаще всего пациенты с ПГПТ получали бета-блокаторы (33,1%), БРА (29,6%) и дигидропиридиновые БКК (25,1%). Это отличает исследованную когорту от общей популяции пациентов с АГ, в которой чаще назначаются ИАПФ [350, 351]. Тот факт, что БРА отдавалось предпочтение по сравнению с ИАПФ, может быть косвенно связан с описанным влиянием ПТГ на синтез альдостерона [119] и, следовательно, лучшим эффектом БРА в отношении достижения нормотонии.

Относительно часто пациенты с ПГПТ и АГ получали тиазидные/тиазидоподобные диуретики – в 9,4% случаев, что превышает частоту назначения этих препаратов среди всех пациентов с АГ [352]. Сомнительность назначения препаратов этой группы обусловлена механизмом их действия, связанного с усилением обратной реабсорбции кальция почками. Однако, в ряде случаев это может быть оправдано: например, при умеренной гиперкальциемии и выраженной гиперкальциурии применение гидрохлоротиазида в небольших (12,5–25 мг/сут) дозах позволяет профилактировать нефрокальциноз/нефролитиаз [353].

4.5 Ограничения исследования

Отдельно необходимо остановиться на ограничениях данного раздела работы.

Исследование было проведено на базе федеральной медицинской организации, в которую преимущественно направляются пациенты со сложным и/или нети-

пичным течением заболевания, что могло привести к смещению полученной выборки. В то же время клинико-демографические характеристики исследованной группы сопоставимы с таковыми для российского регистра.

Вторым значимым ограничением настоящей работы является несравнительный характер исследования, в связи с чем сравнивать полученные данные можно лишь со сведениями из ранее опубликованных работ. Определенные ограничения на интерпретацию полученных данных накладывает отсутствие динамического наблюдения пациентов после проведения ПТЭ.

Ряд исследованных параметров характеризует неполнота сведений (например, ЭГДС пациентам выполнялась лишь при наличии соответствующих показаний). Это связано как с самим дизайном работы, так и с имеющимися стандартами обследования и лечения пациентов с ПГПТ.

Частично набор группы проводился в период пандемии коронавирусной инфекции. Это могло исказить полученную выборку, т.к. коронавирусные ограничения влияли на обращаемость пациентов за медицинской помощью и на их маршрутизацию [354].

В исследовании не учитывались дозировки принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов, и не проводился суточный мониторинг АД, что ограничивает возможную глубину интерпретации выявленных взаимосвязей.

Глава 5 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ КЛЭМП-ТЕХНОЛОГИЙ

5.1 Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование пациентов с ПГПТ молодого возраста (до 50 лет) до и после достижения ремиссии заболевания и условно здоровых лиц без патологии ОЩЖ. Дизайн данной части работы представлен на Схеме 2.

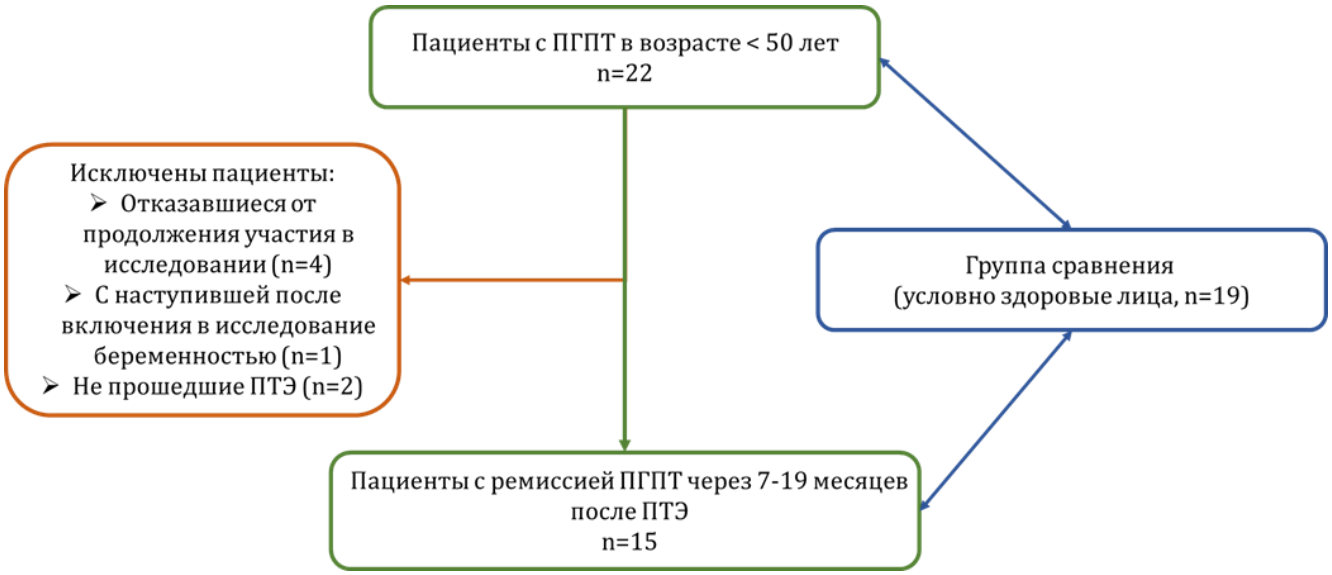

Схема 2. – Дизайн исследования метаболических нарушений при ПГПТ с использованием клэмп-технологий

Критериями включения для группы исследования являлись возраст от 18 до 50 лет, верифицированный диагноз ПГПТ. К критериям невключения относились:

– тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность);

– снижение СКФ (рСКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73м^2;

– анемия;

– генетически верифицированный синдром МЭН1 или его фенокопии;

– гормонально-активные опухоли гипофиза, ПЖ, ЖКТ, надпочечников;

– хирургические операции на ПЖ в анамнезе;

– нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз);

– нарушение менструального цикла (у женщин);

– прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активные метаболиты витамина D, тиазидные диуретики, деносумаб, бисфосфонаты), на момент включения в исследование;

– ожирение II-III степени;

– СД 1-го и 2-го типов;

– прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов;

– психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе;

– перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца;

– беременность; лактация.

Для группы сравнения критерии включения и невключения были такими же, как и для группы исследования, за исключением наличия верифицированного ПГПТ.

Критерием исключения являлся отказ от дальнейшего участия в исследовании; проведение хирургического лечения ПГПТ в отсроченном порядке (более чем через 1 год от первичного обследования в связи с необходимостью дополнительных обследований или наличием относительных противопоказаний для ПТЭ).

Применялся сплошной способ формирования выборки. Включение пациентов с ПГПТ в исследование и их обследование проводилось с августа 2018 года до декабря 2021 года. Набор участников в группу сравнения проводился с января 2019 года до декабря 2021 года.

5.2 Материалы и методы

Наличие критериев исключения у всех участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни, изучения результатов ранее проведенных обследований, физикального осмотра. Также у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев исследовались основные биохимические и гормональные показатели минерального, углеводного, жирового и пуринового обмена, проведен

пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определена ИР при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, глюкозо-зависимая фазовая секреция инсулина ПЖ – при помощи гипергликемического клэмп-теста, а также проведена оценка состава тела биоимпедансным методом.

Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования выполнялся утром натощак.

Биохимические показатели сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал [РИ] 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), ОХ (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП (РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин ЛПВП (РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 мкмоль/л для мужчин), ТГ (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевая кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) – исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США).

Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), С-пептида (РИ 1,1–4,4 нг/мл), иммунореактивного инсулина (ИРИ, РИ 2,6–24,9 мкЕд/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и CTx (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) – на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа.

Определение уровней лептина и адипонектина сыворотки крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов Leptin Sensitiv ELISA и Adiponectin ELISA (Mediagnost, Германия).

Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Гликированный гемоглобин (РИ 4−6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02×(40 − измеренный уровень альбумина, г/л).

рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI 2009.

ПГТТ проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды [355].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест выполнялся утром натощак после 8–12 ч периода голодания согласно методике, описанной R. DeFronzo [356], и включал внутривенное введение человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия с постоянной скоростью 1 мЕд/кг×мин при помощи инфузионной системы (Perfusor compact, B. Braun, Германия) и раствора декстрозы 20% через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия), техника диагностического теста представлена на Рисунке 5.1

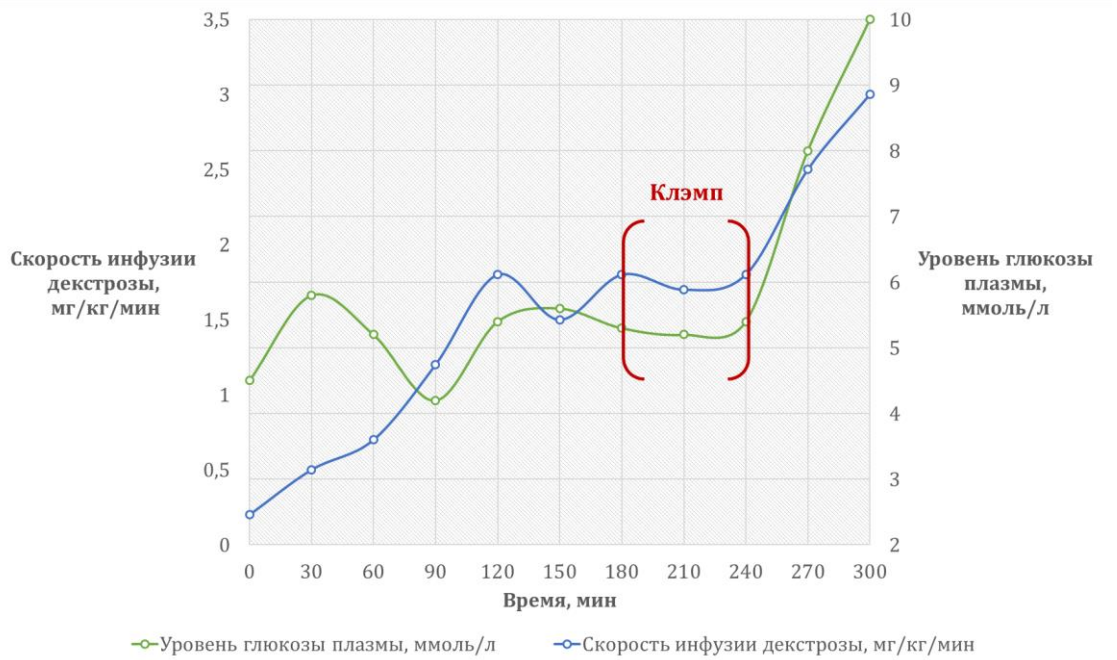

Рисунок 5.1 – Техника проведения гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. *Адаптировано из статьи Майорова А.Ю. и соавт.* [358]

Целевые значения гликемии на протяжении клэмп-теста (5,3±0,3 ммоль/л) поддерживались посредством изменения скорости введения декстрозы под контролем концентрации глюкозы венозной плазмы каждые 5−10 мин с использованием глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Общая продолжительность диагностического теста составляла 3,5–4 ч. ИР характеризуется показателем М-индекса, определяющего количество поглощаемой декстрозы на килограмм массы тела пациента в минуту (мг/кг×мин) на фоне равновесного состояния. Степень тяжести ИР по данным М-индекса определялась согласно следующим значениям: ≤ 2 – тяжелая, 2−4 – средняя; 4−6 – легкая, > 6 — отсутствие ИР [357].

Гипергликемический клэмп-тест также выполнялся утром натощак согласно модифицированной методике на основе алгоритма, предложенного R. DeFronzo [356, 359, 360]. Участникам исследования в течение 2 ч 5 минут непрерывно вводился 20%-й раствор глюкозы в несколько этапов: 1) «прайминг доза» вводилась в течение 15 мин с целью повышения уровня глюкозы в плазме крови и внесосудистом пространстве; 2) «поддерживающая доза» рассчитывалась каждые 5 мин для удержания гликемии на уровне желаемого плато. Общая инициирующая доза, необходимая для поднятия гликемии за первые 15 мин составляла около 9,622 мг/м^2. Из периферического катетера, установленного в противоположную инфузии раствора декстрозы руку исходно и каждые 2 минуты в течение первых 15 минут производился забор крови для определения инсулина, С-пептида в 1 фазу инсулиновой секреции, далее – каждые 10 мин, для определения гликемии – каждые 5 мин. Скорость введения раствора глюкозы корректировалась через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия) для поддержания постоянной концентрации глюкозы венозной плазмы 10±0,7 ммоль/л. Контроль глюкозы также осуществлялся при помощи глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Общая длительность данного теста составляла 125 мин. (Рисунок 5.2). Первая фаза секреции инсулина и С-пептида, соответствующая выбросу накопленных в β-клетках гормонов, вычислялась как площади под кривыми (Area Under Curve, AUC) показателей концентрации инсулина и С-пептида за 7 измерений на

0-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 12-й мин, вторая фаза, соответствующая выбросу синтезированных *de novo* гормонов, – как AUC показателей концентрации инсулина и С-пептида в течение периода гипергликемического «плато» (с 15-й по 125-ю мин).

Рисунок 5.2 – Техника проведения гипергликемического клэмп-теста

Для диагностики классических осложнений ПГПТ у пациентов проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей. Наличие эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ определялось на основании предоставленных данных эзофагогастродуоденоскопии.

Масса тела измерялась при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия), рост – с помощью медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м^2) = масса тела натощак (кг)/рост^2 (м^2).

Исследование состава тела (Total body) проводилось на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). Исследование проводилось натощак до начала одного из клэмп-тестов. Оценивались следующие показатели: % жировой массы, общая жировая массы, тощая массы, объем и масса висцеральной жировой ткани, минеральная масса, скелетно-мышечный индекс.

Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). УЗИ почек проводилось на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония). Пропуски данных лабораторных и инструментальных методов диагностики были обусловлены невыполнением обследований по техническим причинам.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25.07.2018 (протокол №14).

Размер выборок предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Описательная статистика количественных переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. 95% ДИ для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона. Сравнительный анализ двух независимых исследуемых групп (подгрупп) по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), трех и более групп – с помощью критерия Краскела – Уоллиса (H-тест). Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йетса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера. Сравнительный анализ показателей исследуемых зависимых групп (до и после хирургического лечения) по количественным показателям выполнен при помощи критерия Вилкоксона (W-тест). Корреляционный анализ количественных параметров проведен с помощью метода Спирмена. Уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным $p_{0\ max}$ и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

5.3 Результаты

В исследование были включены 22 пациента с ПГПТ и 19 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу (p = 0,523; χ^2) и возрасту (см. Таблицу 5.1).

Таблица 5.1 – Общая характеристика групп с точки зрения минерального обмена

Параметр	*Группа исследования до ПТЭ (группа А)*		*Группа исследования после ПТЭ (группа В)*		*Группа сравнения (группа С)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Возраст	22	37 [34; 41]	–	–	19	31 [28; 40]	А-С = 0,054
ИМТ, кг/м^2	22	24,6 [23,0; 26,2]	15	25,3 [23,8; 27,5]	19	24,1	А-В = 0,005* А-С = 0,614 В-С = 0,242
ПТГ, пг/мл	22	136,7 [106,1; 246,6]	15	38,8 [30,6; 49,2]	19	40,2 [31,1; 51,0]	А-В ≤ **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,918
Ca общ., ммоль/л	22	2,9 [2,7; 3,0]	15	2,3 [2,2; 2,3]	19	2,3 [2,3; 2,4]	А-В ≤ **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,286
Ca скорр., ммоль/л	22	2,8 [2,6; 3,0]	15	2,2 [2,2; 2,3]	19	2,2 [2,1; 2,3]	А-В ≤ **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,584
P, ммоль/л	22	0,78 [0,73; 0,84]	15	0,94 [0,86; 1,09]	19	1,13 [1,08; 1,21]	А-В = 0,002* А-С = **0,000** В-С = 0,007
Mg, ммоль/л	21	0,84 [0,79; 0,86]	15	0,80 [0,77; 0,85]	19	0,80 [0,78; 0,82]	А-В = 0,041* А-С = 0,017 В-С = 1,000
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	22	103 [93; 111]	15	99 [89; 108]	19	100 [94; 106]	А-В = 0,131* А-С = 0,806 В-С = 0,430
ЩФ, Ед/л	20	71 [60; 92]	15	44 [37; 56]	19	54 [37; 61]	А-В = **0,001*** А-С ≤ **0,001** В-С = 0,451
Остеокальцин, нг/мл	22	47,1 [41,0; 77,1]	15	18,6 [11,4; 23,5]	19	19,3 [14,9; 20,9]	А-В = <**0,000*** А-С = **0,000** В-С = 0,681
CTx, нг/мл	21	0,71 [0,61; 1,05]	15	0,27 [0,17; 0,43]	–	–	А-В = **0,001***
25(OH)D, нг/мл	22	19 [13; 22]	15	29 [21; 37]	19	20 [17; 25]	А-В = 0,012* А-С = 0,237 В-С = 0,111
Примечание – U-критерий, p_0 = 0,05/35 = 0,001							

Среди пациентов с ПГПТ было 5 (23%) мужчин и 17 (77%) женщин, медиана длительности заболевания составила 3 [1; 5] года. Костные осложнения ПГПТ

имели 4 пациента (18%), нефрокальциноз/нефролитиаз – 16 пациентов (73%), эрозивно-язвенное поражение ЖКТ было выявлено у 1 пациента (5%). Медиана периода наблюдения пациентов с ПГПТ после ПТЭ составила 14 [9; 17] месяцев.

Пациенты в активной фазе заболевания ожидаемо отличались от группы сравнения более высокими концентрациями ПТГ и кальция и более низкими концентрациями фосфора в сыворотке крови. Также, ожидаемо, в активной фазе ПГПТ пациенты имели более высокие концентрации сывороточных маркеров костной резорбции, чем здоровые добровольцы. Эти отличия регрессировали в послеоперационном периоде.

В активной фазе заболевания у пациентов с ПГПТ наблюдались более высокие концентрации триглицеридов; указанные отличия сохранялись в послеоперационном периоде. Отличий по иным показателям липидного и пуринового обмена в исследованных группах выявлено не было.

У пациентов с ПГПТ наблюдались более высокие концентрации триглицеридов; указанные отличия сохранялись в послеоперационном периоде. По иным показателям липидного и пуринового обмена в исследованных группах различий выявлено не было.

В активной фазе ПГПТ по результатам гиперинсулинемических эугликемических клэмп-тестов ИР наблюдалась в 54,5% случаев по сравнению с 11,8% в группе добровольцев. М-индекс был ниже, чем в группе сравнения, как в активной фазе ПГПТ, так и после достижения ремиссии заболевания (однако, указанные отличия справедливы лишь на уровне статистической тенденции).

В ходе гипергликемических клэмп-тестов у пациентов в активной фазе ПГПТ отмечались более высокие сывороточные концентрации С-пептида и иммунореактивного инсулина в раннюю фазу секреции, чем у здоровых добровольцев. В послеоперационном периоде данные отличия сохранялись на уровне статистических тенденций. Аналогичная ситуация наблюдалась и во второй фазе секреции инсулина.

При оценке состава массы тела статистически значимых отличий между исследованными группами выявлено не было. Однако, у пациентов в активной фазе

ПГПТ ожидаемо отмечалась тенденция к более низкой костной массе, а также наблюдалась тенденция к большему объему и массе висцеральной жировой ткани.

Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания и после ПТЭ по отношению к группе здоровых добровольцев приведена в Таблицах 5.1 и 5.2.

Таблица 5.2 – Характеристика углеводного, жирового и пуринового обмена в исследуемых группах исходно

Параметр	Группа исследования до ПТЭ (группа А)		Группа исследования после ПТЭ (группа В)		Группа сравнения (группа С)		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Рутинные исследования							
Глюкоза натощак, ммоль/л	22	5,04 [4,63; 5,24]	15	4,82 [4,48; 5,02]	19	4,88 [4,50; 5,20]	А-В = 0,069* А-С = 0,708 В-С = 0,391
Глюкоза, 120 мин в ходе ПГТТ, ммоль/л	22	5,51 [4,56; 6,48]	14	5,52 [4,72; 7,23]	18	4,87 [4,40; 5,70]	А-В = 0,331* А-С = 0,219 В-С = 0,107
HвA1c, %	22	5,4 [5,2; 5,5]	15	5,6 [5,3; 5,8]	18	5,3 [5,1; 5,5]	А-В = 0,002* А-С = 0,968 В-С = 0,007
ОХ, ммоль/л	22	5,0 [4,6; 5,6]	15	5,2 [4,5; 5,7]	19	5,2 [4,3; 5,5]	А-В = 0,307* А-С = 0,826 В-С = 0,584
ЛПНП, ммоль/л	22	3,2 [2,6; 3,8]	15	3,4 [2,5; 3,8]	19	3,4 [2,5; 3,6]	А-В = 0,334* А-С = 0,948 В-С = 0,537
ЛПВП, ммоль/л	22	1,4 [1,2; 1,7]	15	1,3 [1,2; 1,7]	19	1,5 [1,2; 1,7]	А-В = 0,650* А-С = 0,708 В-С = 0,811
ТГ, ммоль/л	22	1,2 [1,0; 1,4]	14	1,3 [1,0; 1,7]	19	0,8 [0,6; 1,0]	А-В = 0,300* А-С = **< 0,001** В-С = **< 0,001**
Мочевая кислота, мкмоль/л	21	290 [246; 366]	15	268 [237; 353]	19	248 [228; 351]	А-В = 0,124* А-С = 0,187 В-С = 0,537
Маркеры состояния жировой ткани							
Адипонектин, мкг/мл	22	6,87 [4,39; 8,83]	22	3,88 [0,00; 8,81]	18	7,23 [4,81; 10,79]	А-В = 0,082* А-С = 0,757 В-С = 0,957
Лептин, мкг/л	22	12,51 [4,36; 18,78]	22	4,52 [0,00; 18,42]	18	7,09 [6,28; 11,71]	А-В = 0,149* А-С = 0,251 В-С = 0,325

Продолжение таблицы 5.2

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Результаты клэмп-тестов							
М-индекс	22	5,55 [4,20;7,47]	14	6,17 [4,77;6,77]	17	8,14 [7,00;10,59]	A-B = 0,975* A-C = 0,001 B-C = 0,001
С-пептид 0–12', AUC	21	61,9 47,4;73,1]	14	53,9 44,7;65,3]	17	37,6 [36,1;42,6]	A-B = 0,397* A-C = < **0,001** B-C = 0,003
С-пептид 15–125', AUC	21	159,8 145,9;187,8]	14	169,0 [149,7;187,0]	17	131,6 [115,2;175,2]	A-B = 0,706* A-C = 0,023 B-C = 0,023
ИРИ 0–12', AUC	21	648,2 [450,3;792,7]	14	500,8 [268,1;693,9]	18	302,60 [258,9;418,1]	A-B = 0,124* A-C = < **0,001** B-C = 0,032
ИРИ 15–125', AUC	21	1150,2 [966,4;1371,3]	14	1017,1 [930,6;1174,4]	18	767,8 [657,1;1090,0]	A-B = 0,109* A-C = < **0,001** B-C =0,077
ИРИ 0–12', AUC	21	648,2 [450,3;792,7]	14	500,8 [268,1;693,9]	18	302,60 [258,9;418,1]	A-B = 0,124* A-C = < **0,001** B-C = 0,032
ИРИ 15–125', AUC	21	1150,2 [966,4;1371,3]	14	1017,1 [930,6;1174,4]	18	767,8 [657,1;1090,0]	A-B = 0,109* A-C = < **0,001** B-C =0,077
Total Body							
% жировой массы, %	22	37,3 [27,7;39,1]	11	37,7 [26,9;41,6]	14	35,4 [29,8;36,1]	A-B = 0,013* A-C = 0,451 B-C = 0,647
Общая жировая масса, кг	22	24,3 [16,7;27,5]	11	27,9 [15,0;31,5]	14	21,7 [19,6;23,9]	A-B = 0,041* A-C = 0,451 B-C = 0,466
Тощая масса, кг	22	40,2 [37,6;45,6]	11	45,8 [37,6;51,2]	14	40,7 [39,7;44,1]	A-B = 0,213* A-C = 0,432 B-C = 0,767
Минеральная масса, кг	22	2,2 [2,0;2,5]	11	2,5 [2,3;2,8]	14	2,5 [2,4;2,8]	A-B = 0,050* A-C = 0,004 B-C = 0,609
Скелетно-мышечный индекс, кг/м^2	21	6,85 [6,53;7,76]	11	6,96 [6,78;7,24]	14	7,07 [6,50;7,81]	A-B = 0,594* A-C = 0,702 B-C = 0,643
Объем висцеральной жировой ткани, см^3	21	75 5 [404;1080]	9	665 [225;1324]	14	320 [223;429]	A-B = 0,028* A-C = 0,006 B-C = 0,096
Масса висцеральной жировой ткани, г	21	712 [381;1019]	9	628 [212;1249]	14	301 [210;404]	A-B = 0,028* A-C = 0,006 B-C = 0,096
Примечание – *– W-критерий, в остальных случаях – U-критерий, p_0 = 0,05/36= 0,001							

В послеоперационном периоде среди 14 пациентов, продолживших участие в исследовании, ИР наблюдалась у 42,9%, при этом положительная динамика (увеличение М-индекса на 1 мг/кг×мин и более) отмечена у 5 человек (35,7%), отсутствие изменений (при исходном М-индексе более 6 мг/кг×мин) – у 3 (21,4%), отрицательная динамика (уменьшение М-индекса на 1 мг/кг×мин и более) – у 6 (42,9%). Лица, у которых после радикальной ПТЭ улучшилась или не изменилась чувствительность тканей к инсулину, имели более высокие послеоперационные уровни остеокальцина (23,4 [18,2; 29,6] нг/мл против 12,9 [10,1; 16,9] нг/мл, $p = 0,024$) и меньшее процентное содержание жировой ткани (28,5 [26,9; 37,7] % против 41,6 [40,5; 44,4] %, $p = 0,037$) по сравнению с подгруппой отрицательной динамики по ИР (U-критерий, $p_0 = 0,05/22= 0,002$). Значимых различий по дооперационным показателям минерального обмена в этих подгруппах не выявлено.

В отношении показателей иммунореактивного инсулина положительная динамика в виде снижения его концентрации в первую фазу секреции после операции отмечена у 7 пациентов (50%), повышение – у 3 (21,4%), отсутствие изменений – у 4 (28,6%); во вторую фазу секреции – снижение концентрации иммунореактивного инсулина выявлено у 9 человек (64,3%), повышение – также у 3 (21,4%), без изменений – у 2 (14,3%). При этом подгруппы с положительной динамикой статистически значимо не отличались от подгрупп с отрицательной динамикой или отсутствием изменений по другим показателям жирового, углеводного минерального обмена.

При оценке взаимосвязей параметров различных видов обмена (метод Спирмена, $p_0 = 0,05/231 = 0,00002$) выявлена тенденция к положительной корреляции уровня ПТГ и объема и массы висцеральной жировой ткани ($r_1 = 0,511$, $p_1 = 0,043$ и $r_2 = 0,511$, $p_2 = 0,043$, соответственно). Кроме того, отмечена тенденция к ассоциации гиперкальциемии со снижением уровня холестерина ЛПВП (для Са скорр. $r = -0,564$, $p = 0,023$), что подтверждает связь заболевания с развитием дислипидемии. Показатель общего холестерина ожидаемо зависел от СКФ ($r = -0,504$, $p = 0,046$). Корреляционный анализ также продемонстрировал тенденцию к отрицательной

взаимосвязи маркеров костного обмена и уровня гликированного гемоглобина (для ОК r_1 = -0,530, p_1 = 0,035, для CTx r_2 = -0,548, p_2 = 0,028).

5.4 Обсуждение

Для устранения возраст-ассоциированных нарушений обмена в данной части работы оценка динамики метаболических параметров после достижения ремиссии ПГПТ проводилась с акцентом на группе пациентов моложе 50 лет.

По результатам детального изучения метаболизма при ПГПТ наблюдались более высокие концентрации триглицеридов сыворотки крови. Рутинными методами отличия в углеводном обмене не выявлялись. В то же время, у пациентов в активной фазе ПГПТ наблюдалась тенденция к более выраженному снижению чувствительности тканей к инсулину (оцениваемой по М-индексу). Изменения сопровождались тенденциями к изменению первой и второй фаз секреции инсулина. Эти результаты согласуются с данными мета-анализа 34 исследований, проведенного Yavari M. и соавт. [361]. Благодаря исследованию состава тела пациентов установлено, что у пациентов с ПГПТ наблюдалась тенденция к увеличению масы висцеральной жировой ткани, что объясняет данные, полученные при клэмп-исследованиях.

Нами обнаружена взаимосвязь изменений концентрации костных метаболитов (ОК и CTx) и показателей углеводного и жирового обмена. Известно, что ОК способствует секреции адипонектина и улучшает чувствительность инсулин-зависимых тканей [79]. Кроме того, он повышает секрецию инсулина и пролиферацию β-клеток поджелудочной железы, способствует уменьшению жировой массы и снижению уровня ТГ [79]. Инсулин через специфические рецепторы на остеобластах стимулирует синтез ОК и его превращение в метаболически активную форму. Таким образом, прослеживается положительная прямая связь между ОК и инсулином. При ПГПТ происходит интенсификация костного обмена под воздействием стойко повышенного ПТГ, а, следовательно, и образование активной формы ОК. У пациентов в возрасте до 50 лет мы наблюдали более высокие концентрации С-пептида и иммунореактивного инсулина по сравнению со здоровыми добровольцами, чему

вероятно способствовала и повышенная концентрация в крови костного метаболита. Однако, и инсулинорезистентность была более выражена при ПГПТ в сравнении с условно здоровыми лицами. По-видимому, положительные эффекты ОК на процессы углеводного и жирового обмена в условиях ПГПТ могут нивелироваться.

Несмотря на успешное лечение ПГПТ, у наших пациентов после операции сохранялись более высокие значения концентрации инсулина по сравнению с группой здоровых добровольцев. ИР также по-прежнему была более выражена, чем в группе сравнения. Тем не менее, после достижения ремиссии заболевания у более чем половины пациентов отмечено снижение уровня инсулина крови и повышение значения М-индекса, что позволяет предполагать положительное влияние паратиреоидэктомии на коррекцию метаболических нарушений.

Возникает закономерный вопрос об обратимости выявленных нарушений. Можно предположить медленно прогрессирующий характер уже сформировавшихся при ПГПТ дисметаболических изменений, несмотря на проведенное радикальное лечение, что безусловно диктует необходимость дальнейшего наблюдения за пациентами в течение длительного периода. Кроме того, это свидетельствует о формировании метаболических нарушений по мере нарастания тяжести ПГПТ и неразрывной связи классических и «неклассических» осложнений. Сохранение различий метаболического профиля между пациентами и группой сравнения без патологии ОЩЖ предполагает худший прогноз у лиц с ПГПТ в анамнезе в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте, что целесообразно учитывать при разработке профилактических мероприятий для данной категории больных.

5.5 Ограничения исследования

С целью исключения большинства известных факторов, способных влиять на метаболические показатели, в настоящей части работы акцент был сделан на пациентах молодого возраста. Однако, вследствие этого важным ограничением исследования стали небольшие размеры выборок, так как манифестация ПГПТ в основном происходит у пациентов старше 50 лет. Недостаточные размеры выборок могли повлиять на выявление корреляционных связей между основными показателями минерального и других видов обмена.

Период наблюдения около 1 года после радикального хирургического лечения ПГПТ, как было сказано выше, мог оказаться недостаточным для оценки эффективности ПТЭ в коррекции метаболических нарушений. Дальнейшее наблюдение за пациентами представляется перспективным направлением исследования.

В то же время, из обследованных пациентов были исключены лица с мутацией *MEN1*, которая сама по себе может оказывать влияние на различные метаболические процессы. Ранее была описана гипотеза Wijk J. P. H. и соавт. о развитии ИР и повышении гликемии независимо от проявлений МЭН-1 синдрома, что вероятно связано с взаимодействием менина с PPAR-γ и рецептором витамина D [364, 365].

Очевидно и другое ограничение: данное исследование совпало с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Согласно последним данным, COVID-19 связан с повышенным уровнем глюкозы в крови у пациентов, в том числе у людей без ранее существовавшего диабета [366, 367]. Тенденция к гипергликемии из-за транзиторного повреждения панкреатических островков может сохраняться в течение нескольких лет после выздоровления [367, 368]. Поэтому нельзя исключать влияние инфекции (даже если она протекала бессимптомно) на метаболические показатели наших пациентов с ПГПТ. Кроме того, пандемия COVID-19 в ряде случаев повлияла на сроки повторного обследования пациентов после ПТЭ, что также могло отразиться на результатах исследования.

Глава 6 АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ

6.1 Дизайн исследования

Проведено двухэтапное сравнительное исследование пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ и группы здорового контроля. Первый этап включал обследование 56 пациентов (группа 1) до проведения хирургического лечения и на 3-и сутки после ПТЭ с дополнительной оценкой состояния РААС. Второй этап исследования проводился через 12 месяцев после ПТЭ у 27 пациентов с ремиссией ПГПТ (группа 2). Группа здорового контроля включала 27 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без патологии ОЩЖ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Критериями включения для группы исследования являлись:

– возраст старше 18 лет;

– верифицированный диагноз ПГПТ;

– планируемое хирургическое лечение ПГПТ;

– подписание информированного согласия на участие в исследовании.

К критериям невключения относились:

– возраст старше 60 лет;

– снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73м^2;

– тяжелые кардиоваскулярные заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, Такоцубо-подобная кардиомиопатия, сердечная недостаточность III и IV функционального класса по NYHA);

– протеинурия > 300 мг/сут;

– ожирение II–III степени;

– сахарный диабет 1-го и 2-го типов;

– прием препаратов, влияющих на минеральный обмен на момент включения в исследование (препараты витамина D, кальцимиметики, бисфосфонаты, деносумаб);

– психические заболевания;

– перенесенное ОРВИ или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца;

– беременность, лактация.

Для группы сравнения критерии включения и невключения были аналогичными, за исключением наличия ПГПТ и планирования хирургического лечения. На дооперационном этапе, на 3-и сутки (группа 1) и через 12 месяцев после радикальной ПТЭ (группа 2), а также группе контроля были исследованы основные биохимические и гормональные показатели фосфорно-кальциевого обмена, параметры РААС (уровни альдостерона, ангиотензина II (АТ II) сыворотки крови, активность ренина плазмы (АРП)). Контроль показателей АД осуществлялся в режиме многократных измерений в течение суток. На протяжении всего срока наблюдения коррекции антигипертензивной терапии у пациентов не проводилось.

6.2 Материалы и методы

Диагноз ПГПТ устанавливали на основании альбумин-скорректированного кальция (при двукратном измерении), соотношения клиренса кальция и креатинина (UCCR) > 0,01 и повышения ПТГ. Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровни АРП (РИ 0,06–4,69 нг/мл х ч) и альдостерона (РИ 20–210 пг/мл) определялись с помощью наборов фирмы DBC (Канада), уровень АТ II – набором RayBiotech (США) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Для исключения влияния различных факторов на показатель кальция крови, производился его перерасчет с поправкой на концентрацию альбумина крови по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02×(40 – измеренный уровень альбумина (г/л)). СКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI 2009.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро – Уилка. С учетом распределения большинства переменных, отличного от нормального, описательная статистика представлена медианами, первым и третьим квартилями в формате Me [Q_1; Q_3]. Корреляционный анализ переменных проведен с помощью метода Спирмена, сравнительный анализ параметров до и после ПТЭ – с помощью критерия Вилкоксона. Сравнительный статистический анализ группы пациентов и здорового контроля, а также подгрупп пациентов на антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА) и без нее осуществлялся при помощи критерия Манна – Уитни. Исходный критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p = 0,05. При множественных сравнениях показателей произведен его перерасчет с учетом поправки Бонферрони (p_{adj}). Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации.

6.3 Результаты

В исследование были включены 56 пациентов с ПГПТ, которые были подразделены на 2 группы. Принцип формирования групп этой части исследования представлен на Схеме 3. В группу контроля вошли 27 относительно здоровых добровольцев.

В группе 1 мужчины составляли 14,3 % (n = 8), женщины – 85,7 % (n = 48), соотношение 1:6. Медиана возраста 50,5 лет [37,5; 57,5], СКФ 97,8 мл/мин/1,73 $м^2$ [92,8; 103,1]. 34% пациентов (n = 19) получали терапию ИАПФ/БРА по поводу АГ (подгруппа Б1). Показатели систолического и диастолического АД в подгруппе А1 составили 120 мм рт. ст. [120; 130] и 80 мм рт. ст. [80; 80] соответственно, в подгруппе Б1 – 136 мм рт. ст. [120; 150] и 80 мм рт. ст. [80; 90] соответственно. При

сравнении группы 1 со здоровыми добровольцами при ПГПТ определялся более низкий уровень АРП ($p < 0,001$) и более высокий уровень АТ II ($p < 0,001$) при отсутствии различий по показателям альдостерона ($p = 0,090$).

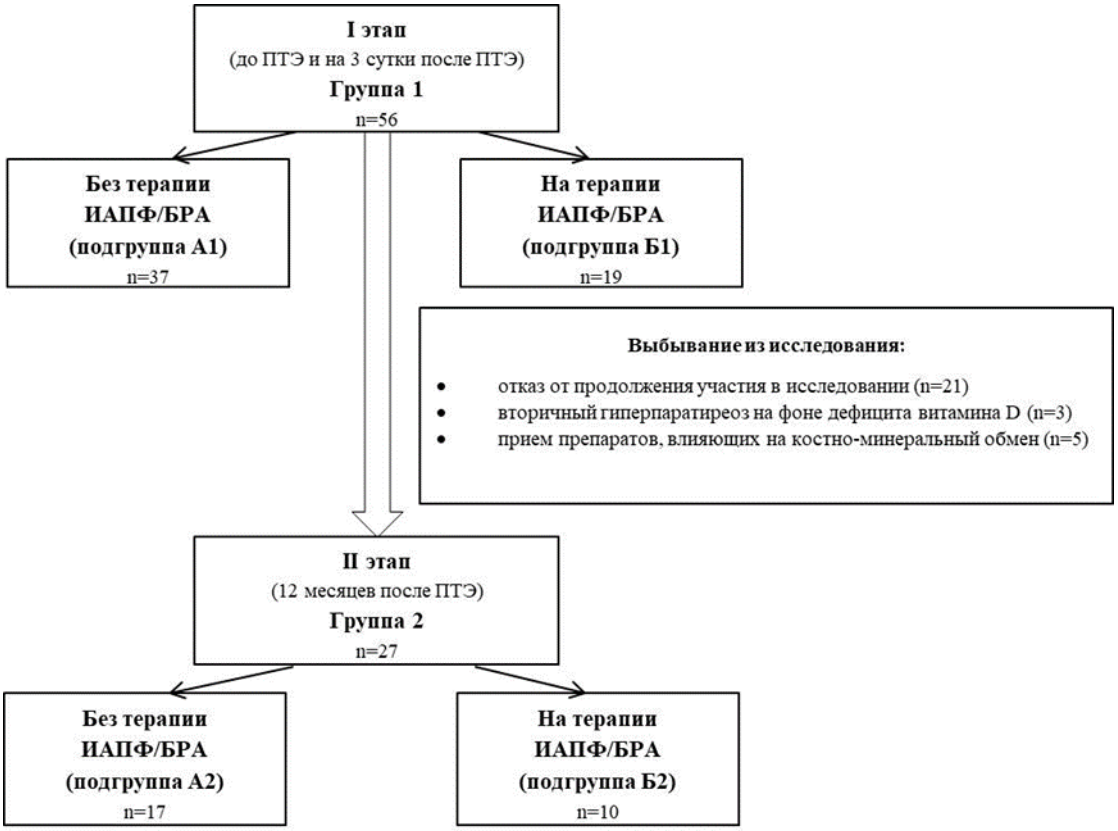

Схема 3. – Дизайн обследования пациентов, участвующих в исследовании

В группе 1 на 3-и сутки после ПТЭ зафиксировано статистически значимое снижение уровня альдостерона сыворотки ($p = 0,009$) и тенденция к снижению АРП ($p = 0,030$) при отсутствии значимого изменения АТ II ($p = 0,070$) (Таблица 6.1).

До операции в группе 1 отмечена умеренная корреляция показателей ПТГ и АРП ($p = 0,014$; $r = 0,33$). В раннем послеоперационном периоде показатель кальция крови положительно коррелировал с АРП ($p = 0,020$; $r = 0,31$) и альдостероном сыворотки ($p = 0,030$; $r = 0,3$). Во всех случаях после применения поправки Бонферрони взаимосвязи параметров не достигли статистической значимости ($p_{adj} = 0,010$).

При сравнительном анализе подгрупп А1 и Б1 значимых различий по показателям сывороточного кальция, фосфора и ПТГ как в до-, так и раннем послеоперационном периоде не выявлено, однако до проведения ПТЭ отмечена тенденция к

повышению уровня АТ II ($p = 0,016$; $p_{adj} = 0,0045$) у пациентов без терапии ИАПФ/БРА.

Таблица 6.1 – Показатели минерального обмена и РААС в общей группе исследования и группе контроля

Параметр	*Группа исследования (n=56)*			*Группа контроля (n=27)*	
	До ПТЭ	3-е сутки после ПТЭ	p*, критерий Вилкоксона	Me [Q_1; Q_3]	p**, критерий Манна–Уитни
	Me [Q_1; Q_3]	Me [Q_1; Q_3]			
Кальций общий, ммоль/л	2,73 2,61; 2,97]	2,21 [2,1; 2,33]	< 0,001	2,45 [2,42; 2,49]	< 0,001
ПТГ, пг/мл	124,9 [103,85; 165,95]	31,14 [18,41; 34,93]	< 0,001	32,94 [27,2; 41,6]	< 0,001
Фосфор, ммоль/л	0,87 [0,76; 1]	–	–	1,27 [1,13; 1,38]	< 0,001
АРП, нг/мл х ч	0,34 [0,17; 1,34]	0,26 [0,08; 0,99]	0,030	1,23 [0,74; 2,24]	< 0,001
Альдостерон, пг/мл	107,3 [84,77; 131,5]	98,06 [76,54; 124,68]	0,009	82,42 [55,71; 143,05]	0,090
АТ II, пг/мл	38,97 [33; 44,19]	40,02 [33,83; 47,46]	0,070	25,64 [20,14; 35,44]	< 0,001
Примечание – * – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_0 = 0,010$; ** – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_0 = 0,008$					

Статистически значимое снижение уровня альдостерона на 3 сутки после операции наблюдалось только в подгруппе А1 ($p = 0,004$), у этих пациентов зафиксирован более низкий показатель АРП ($p = 0,006$; $p_{adj} = 0,0045$) в раннем послеоперационном периоде относительно подгруппы Б1. В подгруппе А1 выявлена статистически значимая корреляция уровня ПТГ с АТ II в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,007$; $r = 0,44$; $p_{adj} = 0,010$), Рисунок 6.1.

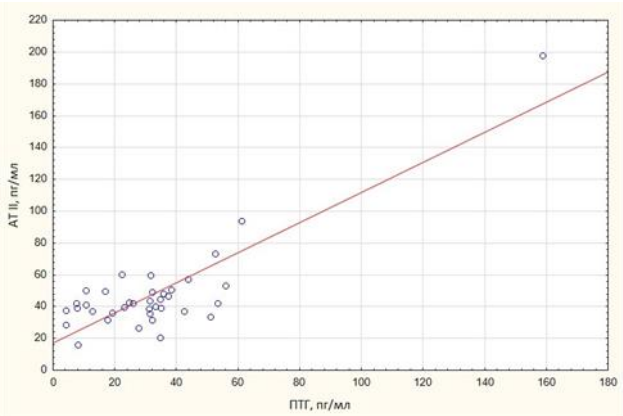

Рисунок 6.1 – Взаимосвязь показателей паратгормона и ангиотензина II в подгруппе А1 на 3-и сутки после паратиреоидэктомии ($p = 0,007$; $r = 0,44$; метод Спирмена)

Динамическая оценка активности компонентов РААС через 12 месяцев после радикального лечения проведена у 27 пациентов (группа 2), с учетом выбывания участников в силу различных причин. В исследуемой группе 11,1 % составили мужчины (n = 3), 88,9 % – женщины (n = 24), соотношение – 1:8, медиана возраста 55 лет [37; 59]. 37 % обследуемых (n = 10) получали терапию ИАПФ/БРА. С учетом малочисленности подгрупп, показатели систолического и диастолического АД описаны в общей группе 2 и составили 120 мм рт. ст. [120; 130] и 80 мм рт. ст. [80; 80] соответственно, СКФ 94,5 мл/мин/1,73м^2 [91,7; 106,6].

В группе 2 отмечена тенденция к повышению АРП через 12 месяцев (p = 0,018), а также к снижению АТ II (p = 0,032) относительно исходных значений. Значимых изменений уровня альдостерона на данной выборке не продемонстрировано (p = 0,737). В отсроченном периоде при достижении ремиссии заболевания показатели РААС не отличались от таковых в группе контроля (Таблица 6.2.)

Таблица 6.2 – Показатели минерального обмена и РААС в группе долгосрочного наблюдения и группе контроля

Параметр	*Группа исследования (n = 27)*			*Группа контроля (n = 27)*	
	До ПТЭ	12 мес. после ПТЭ	p*, критерий Вилкоксона	Me [Q_1; Q_3]	p**, критерий Манна – Уитни
	Me [Q_1; Q_3]	Me [Q_1; Q_3]			
Кальций общий, ммоль/л	2,74 [2,66; 2,9]	2,3 [2,22; 2,34]	< 0,001	2,45 [2,42; 2,49]	< 0,001[1] 0,079[2]
ПТГ, пг/мл	123,8 [85,8; 203]	30,12 [26,15; 45,9]	< 0,001	32,94 [27,2; 41,6]	< 0,001[1] 0,961[2]
Фосфор, ммоль/л	0,87 [0,77; 1]	1,13 [1,07; 1,22]	< 0,001	1,27 [1,13; 1,38]	< 0,001[1] 0,017[2]
АРП, нг/мл х ч	0,49 [0,11; 1,8]	0,88 [0,7; 2,19]	0,018	1,23 [0,74; 2,24]	0,020[1] 0,790[2]
Альдостерон, пг/мл	114 [79; 141]	106,6 [64,4; 166,6]	0,737	82,42 [55,71; 143,05]	0,140[1] 0,380[2]
АТ II, пг/мл	38 [30; 42,2]	25 [17,7; 33,2]	0,032	25,64 [20,14; 35,44]	0,040[1] 0,800[2]

Примечание – * – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони p_0 = 0,008; ** – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони p_0 = 0,004; [1] – сравнение показателей группы исследования до ПТЭ и группы контроля; [2] – сравнение показателей группы исследования через 12 месяцев после ПТЭ и группы контроля

При детальном анализе пациентов на терапии ИАПФ/БРА и без нее значимая динамика АТ II (p = 0,007) и АРП (p = 0,001) через год после ПТЭ прослеживалась

лишь в подгруппе А2, хотя подгруппы значимо не различались ни по уровню сывороточного кальция (p = 0,390), фосфора (p = 0,170) или ПТГ (p = 0,860), ни по показателям АРП (p = 0,980), альдостерона (p = 0,500) или АТ II (p = 0,800).

В группе 2 продемонстрированы корреляции фосфора с АРП (p = 0,026; r = -0,46) до операции и ПТГ с АТ II (p = 0,030; r = 0,42) спустя 12 месяцев после ПТЭ (Рисунок 6.2), не достигшие статистической значимости после поправки Бонферрони, p_{adj} = 0,007. При рассмотрении отдельных подгрупп пациентов в зависимости от приема ИАПФ/БРА, так же, как и в группе контроля взаимосвязей параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС не выявлено.

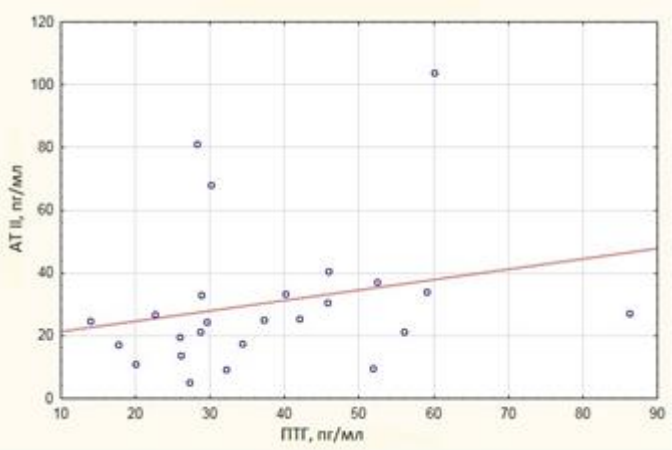

Рисунок 6.2 – Взаимосвязь показателей паратгормона и ангиотензина II в группе 2 через 12 месяцев после паратиреоидэктомии (p = 0,030; r = 0,42; метод Спирмена)

6.4 Обсуждение

На двух выборках пациентов показано изменение активности РААС (снижение уровня АРП, повышение АТ II) в активной стадии ПГПТ относительно здорового контроля, которое достигало уровня статистической значимости в группе 1. При этом значимых отличий показателей альдостерона не обнаружено. Оценка корреляций параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС продемонстрировала противоречивые результаты в группах с различным числом участников, что не позволяет сделать окончательный вывод о наличии каких-либо взаимосвязей.

Выявленное снижение уровня альдостерона и тенденция к снижению АРП (группа 1) в раннем послеоперационном периоде, отмеченные и в зарубежных ра-

ботах [369, 370], нивелируются при долгосрочном наблюдении и, вероятно, обусловлены другими причинами, ассоциированными с проведением хирургического вмешательства. Напротив, через 12 месяцев после ПТЭ на фоне стойкой нормализации показателей кальция и ПТГ крови прослеживается нормализация (при сравнении с группой контроля) АРП и АТ II. В послеоперационном периоде ПТГ коррелировал с АТ II (подгруппа А1, группа 2)

В отличие от нашего исследования L. Brunaud и соавт. описывают положительные корреляции ПТГ и кальция крови с альдостероном у 134 пациентов с ПГПТ накануне проведения ПТЭ ($p = 0,005$ и $p = 0,017$ соответственно). В данное исследование вошли 87 пациентов (65%) с АГ, 72 из которых получали антигипертензивную терапию, 62 человека (46% от общего числа обследуемых) не принимали препараты для коррекции АД. Уровень ПТГ до операции более 100 нг/л являлся независимым фактором повышения альдостерона плазмы крови (отношение шансов 3,5; $p = 0,01$). Анализ подгруппы пациентов без антигипертензивной терапии подтвердил выявленную взаимосвязь ПТГ и альдостерона в активной стадии заболевания. Однако через 3 месяца после ПТЭ отмечено повышение концентрации альдостерона плазмы ($p = 0,01$) [371].

G. Bernini и соавт. при обследовании 20 больных ПГПТ, у 40% которых первично диагностирована АГ, выявили слабую корреляцию уровня ПТГ с АРП ($p < 0,05$; $r = 0,458$) до проведения ПТЭ, аналогично нашим данным по группе 1. Тем не менее, значимых различий по уровню АРП и альдостерона плазмы между пациентами с ПГПТ, с эссенциальной АГ и группой контроля не обнаружено. Также не зафиксировано значимой динамики данных показателей РААС через 1 и 6 месяцев после ПТЭ [372].

По-видимому, различия в полученных результатах исследований могут быть связаны с несопоставимостью обследованных групп как по объему выборки и продолжительности наблюдения, так и по возрасту пациентов, наличию у них сопутствующей патологии. В нашей работе принимали участие более молодые пациенты (медиана возраста группы 1 составила 50,5 лет, группы 2 – 55 лет), в отличие от L. Brunaud и соавт. (средний возраст 62,7 лет) и G. Bernini и соавт. (средний возраст

60,8 лет). Помимо этого, нами исключались больные ПГПТ с сопутствующими заболеваниями, способными влиять на активность РААС (тяжелая сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и другие), принимающие препараты, воздействующие на показатели минерального обмена, а также с диагностированным вторичным гиперпаратиреозом в послеоперационном периоде.

Влияние препаратов ИАПФ/БРА на показатели фосфорно-кальциевого обмена, в том числе у пациентов с ПГПТ, отмеченное в ряде научных работ [138, 373], в данном разделе нами не подтверждено.

К ограничениям нашего исследования относятся небольшой объем выборки с существенным сокращением числа обследуемых при долгосрочном наблюдении, а также отсутствие данных об уровне 25(OH)D. ПТГ контролирует конверсию 25(OH)D в физиологически активную форму 1,25$(OH)_2$D, но не исключается их прямой эффект на активность компонентов РААС, как и роль дефицита или недостаточности метаболитов витамина D в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [374–377].

Таким образом, несмотря на отсутствие четко определенных взаимосвязей параметров фосфорно-кальциевого обмена с компонентами РААС, у пациентов с ПГПТ наблюдается изменение концентрации АРП и АТ II относительно здоровых субъектов и коррекция данных отклонений при достижении ремиссии заболевания. Особое значение приобретает динамика АТ II, являющегося одним из основных вазопрессорных агентов и, как следствие, фактором развития АГ. Снижение его уровня после ПТЭ позволяет предположить положительное влияние хирургического лечения на формирование и течение сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

6.5 Ограничения исследования

Ограничением данной части работы является небольшой размер выборки и выбывание пациентов из наблюдения. Основной причиной выбывания являлся отказ пациентов от продолжения обследований с учетом достижения ремиссии основного заболевания и удовлетворительного самочувствия.

Выделение достаточно жестких критериев невключения пациентов привело к смещению выборки. Поскольку ПГПТ чаще встречается у пациентов старшей возрастной категории [17, 18, 21, 299, 378], введение таких ограничений могло повлиять на результаты, полученные на данном этапе работы.

Также в настоящем исследовании не проводился суточный мониторинг показателей артериального давления, что могло привести к включению пациентов с гипертонией вне эпизодов тонометрии, проводимой непосредственно медицинским работником.

Глава 7 ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПГПТ

7.1 Дизайн исследования

В период с января 2018 по апрель 2022 гг. проведено одноцентровое интервенционное одномоментное исследование, работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Исследовалось две группы: пациенты с симптомной формой ПГПТ и здоровые добровольцы. Применялся сплошной метод формирования выборок.

Критериями включения являлись:

– возраст от 18 до 65 лет;

– для группы исследования – верифицированный ПГПТ (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [7];

– наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

К критериям невключения были отнесены:

– снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2;

– индекс массы тела ≥ 35 кг/м^2

– наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе: некомпенсированной артериальной гипертензии, гемодинамически значимых пороков сердца, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), хронической сердечной недостаточности;

– наличие синдрома множественных эндокринных неоплазий (клинически и/или генетически);

– наличие нарушений углеводного обмена;

– наличие в анамнезе онкологических и/или иных тяжелых соматических заболеваний;

– курение в анамнезе;

– беременность и период лактации.

Критерием исключения был отказ от продолжения обследования.

7.2 Материалы и методы

Антропометрические параметры (вес и рост) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Критериями ожирения были выбраны таковые, рекомендованные ВОЗ и национальными клиническими рекомендациями [10].

Всем участникам натощак проводился забор венозной крови из локтевой вены. Анализировались следующие параметры:

– кальций общий, ионизированный, альбумин, ЩФ, фосфор, креатинин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, мочевая кислота исследовались на автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США). Альбумин-скорректированный кальций рассчитывался по следующей формуле: Са скорр. (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02× (40 – измеренный уровень альбумина (г/л)). СКФ оценивалась по формуле CKD-EPI 2009;

– паратгормон, остеокальцин, CTX сыворотки крови (определение проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия);

– концентрация 25(OH) витамина D оценивалась на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия);

– значения суточной кальциурии (автоматический биохимический анализатор ARCHITECH c8000 (Abbott, США);

– эндоглин определялся методом иммуноферментного анализа при помощи набора SEA980Hu ELISA Kit for Endoglin (Cloud-Clone Corp., Китай).

Скрининг осложнений ПГПТ проводился [12] следующими методами: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США); рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония), УЗИ почек (аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония) / МСКТ почек (компьютерный томограф GE Optima CT660,

США); ЭГДС (видеодуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, Olympus Corporation, Япония).

Эхокардиография проводилась на аппарате УЗИ VIVID E95 (GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и артерий нижних конечностей – на аппарате УЗИ Aplio 500 (Toshiba, Япония).

Фотоплетизмография проводилась при помощи двухканального фотоплетизмографа «АнгиоСкан-012 (AngioScan, Россия) на дистальной фаланге указательного пальца. Исследование выполнялось согласно руководству к прибору, окклюзионные и фармакологические пробы не применялись. Оценивались следующие параметры:

– индекс жесткости крупных артерий SI (м/сек) – позволяет оценить среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам;

– индекс отражения RI (%) – определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, позволяет оценить тонус мелких мышечных артерий;

– периферический индекс аугментации AIp% (%) – рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны в процентах от пульсового давления. AIp% позволяет оценить вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и, соответственно, жесткость сосудистой стенки;

– периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин AIp75% (%) – то же, что и AIp%, но приведенное к частоте пульса 75 уд/мин для нивелировки отличий, обусловленных разницей в частоте сердечных сокращений;

– продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла %ED (%) – определяет соотношение длительности систолы и диастолы в сердечном цикле, что косвенно свидетельствует о времени, в течении которого кровоснабжается миокард.

Статистический анализ проводился в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США), ROC-анализ выполнен в среде Google Colab.

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот. Доверительные интервалы для относительных частот определялись методом Клоппера – Пирсона.

Сравнение независимых групп для количественных данных выполняли с помощью критериев Краскелла – Уоллиса и Манна – Уитни, выбранный критерий приведен в комментариях к таблицам с результатами. Частоты бинарных признаков сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2). При необходимости применяли поправку Йетса. Для сравнения частот бинарных признаков в случае наличия нулевых значений частот использовали точный двусторонний критерий Фишера. При выявлении статистически значимых различий между тремя исследованными группами для попарного сравнения групп применяли post-hoc анализ.

Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводили при помощи критерия Вилкоксона.

Корреляционный анализ количественных параметров проводился с помощью метода Спирмена.

Изменения частот признаков в двух группах оценивали при помощи критерия Мак-Немара.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости приведены в комментариях к Таблицам с результатами.

7.3 Результаты

В данное исследование были включены 45 пациентов с ПГПТ и 20 относительно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Среди пациентов с ПГПТ длительность заболевания составляла 2 [1; 5] года при дебюте ПГПТ в 45 [36; 52] лет. Из осложнений ПГПТ 4 пациента (8,9%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы, снижение минеральной плотности

костной ткани до уровня остеопороза при денситометрии было выявлено у 15 пациентов (33,3%); нефрокальциноз/нефролитиаз имелся у 21 пациента (46,7%); эрозивно-язвенное поражение ЖКТ – у 9 пациентов (20,0%). Все пациенты были прооперированы по поводу ПГПТ, по данным послеоперационного гистологического исследования у 43 (95,6%) причиной ПГПТ являлась аденома, у 2 (4,4%) – атипическая аденома.

Данные проведенных исследований приведены в Таблице 7.1, как и результаты статистического анализа.

Ожидаемо в группе пациентов с ПГПТ показатели ПТГ и кальциемии были выше, а фосфатемии – ниже, чем в группе сравнения. Статистически значимых различий между группами по показателям жирового, пуринового и углеводного обмена выявлено не было.

При эхокардиографии объем левого предсердия был выше в группе сравнения, также в этой группе чаще выявлялись признаки уплотнения створок клапанов сердца. Отличий по частоте атеросклероза и толщине ИМ между группами выявлено не было. По данным плетизмографии большая продолжительность систолы и более высокая скорость пульсовой волны наблюдались у пациентов с ПГПТ. Концентрация эндоглина в сыворотке крови в группе ПГПТ была ниже. Однако, после применения поправки на множественные сравнения, описанные тенденции не достигли уровня статистической значимости (за исключением таковых для показателей минерального обмена).

Положительные корреляции выявлены между значениями альбумин-скорректированного кальция и ПТГ сыворотки крови и значениями Alp75%, Alp%; между ПТГ и показателем sPa.

Отрицательные корреляции обнаружены между концентрациями альбумин-скорректированного кальция и ЛПВП, %ED и эндоглина. Аналогичные закономерности выявлены и для концентраций ПТГ. Результаты корреляционного анализа приведены в Таблице 7.2 даны только значения, достигшие уровня значимости $p < 0,05$. Нежелательных явлений в ходе проведения исследований не отмечено.

Таблица 7.1 – Характеристика исследованных групп

Параметр	*Референсный диапазон*	*Группа исследования*		*Группа сравнения*		*p*
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	n	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Демографическая характеристика						
Возраст, лет	–	49 [39; 55]	45	47 [39; 57]	20	0,743*
Пол, М	–	5 (11,1%; 0,7–24,1%)	45	2 (10,0%; 1,2–31,7%)	20	0,894**
ИМТ, кг/м^2	20–25	24,9 [23,1–28,1]	45	24,0 [20,6; 25,1]	20	0,022*
Минеральный обмен						
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,75 [2,67; 2,90]	45	2,36 [2,30; 2,41]	20	0,000*
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,30 [1,25; 1,34]	44	1,11 [1,09; 1,14]	20	0,000*
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,71 [2,58; 2,82]	42	2,24 [2,19; 2,30]	20	0,000*
ПТГ, пг/мл	15–65	123,8 [106,8; 167,5]	45	44 [34; 52]	20	0,000*
25 (OH) D, нг/мл	30–100	23 [17; 34]	45	38 [32; 42]	20	< 0,001*
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,84 [0,75; 0,95]	44	1,16 [1,11; 1,23]	20	0,000*
Мочевина	3,2–7,4	4,5 [3,9; 5,5]	44	4,1 [3,8; 5,9]	20	0,884*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	–	97 [80; 103]	45	96,5 [90,0; 102,5]	20	0,765*
Остеокальцин, нг/мл	14–42	42 [26; 58]	40	–	–	–
β-кросс-лапс, нг/мл	0,10–0,85	0,62 [0,51; 0,95]	40	–	–	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	71 [58; 98]	42	61 [50; 73]	20	0,072*
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8,0	8,5 [6,1–10,4]	39	–	–	–

Продолжение таблицы 7.1

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Углеводный, жировой и пуриновый обмен						
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	5,3 [4,7; 5,9]	45	5,0 [4,8; 6,6]	20	0,235*
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	3,2 [2,6; 3,8]	44	3,4 [2,6–4,9]	20	0,501*
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,4 [1,2; 1,7]	44	1,5 [1,4; 1,8]	20	0,125*
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	1,1 [0,9; 1,4]	45	1,1 [0,8; 2,2]	20	0,870*
Мочевая кислота, мкмоль/л	202–416	315 [241; 364]	41	247 [206; 319]	20	0,155*
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	4,9 [4,6; 5,3]	45	4,9 [4,7; 5,3]	20	0,624*
Данные эхокардиографии и УЗДС БЦА и артерий нижних конечностей						
Фракция выброса левого желудочка, %	≥55	63 [62; 65]	45	63 [61; 66]	20	0,760*
Толщина ЗСЛЖ, мм	6–9	9 [8; 10]	45	9 [8; 9]	20	0,546*
Толщина МЖП, мм	6–9	9 [8; 10]	45	9 [9; 10]	20	0,495*
КДР ЛЖ, мм	39–53	44 [42; 48]	45	46 [44; 48]	20	0,261*
Объем левого предсердия, мл	22–52	40 [35; 47]	45	52 [41; 58]	20	0,003*
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49–115, женщины 43–95	69 [60; 81]	45	75 [65; 83]	20	0,374*
Нормальная геометрия ЛЖ	–	31 (68,9%; 53,4–81,8%)	45	15 (75,0%; 50,9–91,3%)	20	0,617**
Кальциноз грудной части аорты	–	3 (6,7%; 1,4–18,3%)	45	1 (5,0%; 0,1–24,9%)	20	0,796**
Кальциноз клапанов	–	2 (4,4%; 0,5–15,1%)	45	2 (10,0%; 1,2–31,7%)	20	0,390**
Атеросклероз БЦА	–	17 (40,5%; 25,6–56,7%)	42	13 (65,0%; 40,8–84,6%)	20	0,071**
Толщина КИМ ВСА, мм	< 0,9	0,8 [0,7; 0,9]	42	1,0 [0,7; 1,1]	20	0,070*
Атеросклероз артерий нижних конечностей	–	13 (31,0%; 17,6–46,1%)	42	8 (40,0%; 19,1–63,9%)	20	0,482**

Продолжение таблицы 7.1

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Толщина КИМ ОБА, мм	< 0,9	0,6 [0,6; 0,9]	42	0,7 [0,6; 0,8]	20	0,474*
Наличие медиакальциноза артерий нижних конечностей	–	2 (4,8%; 0,6–16,2%)	42	3 (15,0%; 3,2–37,9%)	20	0,166**
Данные фотоплетизмографии						
AIp75%, %	–	9,45 [0,40; 16,00]	42	0,35 [-9,15; 5,80]	20	0,005*
AIp%, %	–	8,35 [-5,80; 18,40]	42	-3,10 [-14,75; 3,00]	20	0,004*
SI, м/сек	–	7,55 [7,20; 7,80]	42	7,85 [7,20; 8,20]	20	0,216*
%ED, %	–	35,0 [31,0; 36,0]	42	36,5 [35,0; 38,0]	20	0,002*
RI, %	–	34,3 [23,0; 38,5]	42	24,2 [20,3; 25,5]	20	0,157*
Маркеры эндотелиальной дисфункции						
Эндоглин, нг/мл	–	11,2 [8,1; 13,3]	44	14,2 [11,4; 16,2]	20	0,003*

Примечание – * – критерий Манна – Уитни; **– критерий χ^2; p_0 = 0,05/38 = 0,001 (поправка Бонферрони), ДИ – доверительный интервал (по Клопперу – Пирсону)

Таблица 7.2 – Результаты корреляционного анализа в объединенной группе пациентов

Параметр 1	*Параметр 2*	*n*	*r*	*p*
Ca скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	65	-0,331	0,007
	Alp75%, %	62	0,343	0,006
	Alp, %	62	0,320	0,011
	%ED, %	62	-0,232	0,069
	Эндоглин, нг/мл	62	-0,345	0,006
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	65	-0,331	0,007
	Alp75%, %	65	0,433	< 0,001
	Alp, %	65	0,445	< 0,001
	%ED, %	65	-0,316	< 0,010
	Эндоглин, нг/мл	69	-0,431	< 0,001
Примечание – p_0 = 0,05/27 = 0,002 (поправка Бонферрони)				

7.4 Обсуждение

Известно, что ПТГ обладает проатерогенным эффектом: он способен стимулировать ремоделирование сосудов, процессы их кальцификации, в том числе, за счет активации проинфламматорных каскадов [379]. В связи с этим, в ряде работ поражение сосудистого русла при ПГПТ даже рассматривается как макро- и микроангиопатии (по аналогии с сахарным диабетом). Так, например, в исследовании Рере и соавт. у пациентов с ПГПТ и АГ с были выявлены корреляции между сывороточной концентрацией ПТГ и выраженностью «макрососудистых» (24-часовое систолическое АД, p = 0,04) и «микрососудистых» (диаметр артерий сетчатки, p = 0,008) осложнений [380].

Это обуславливает высокую актуальность как исследования уже имеющихся сосудистых осложнений ПГПТ, так и определения возможностей их прогнозирования или выявления на ранних, доклинических этапах. В связи с этим, целью данного этапа работы стала оценка наличия дисфункции эндотелия у пациентов с манифестным ПГПТ.

В нашем исследовании у пациентов с манифестным ПГПТ в сравнении со здоровыми добровольцами отмечалась повышенная сосудистая жесткость (оцененная при фотоплетизмографии по параметрам Alp%, Alp%75 и %ED). Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими о повышенной сосудистой

жесткости [264, 265], нарушении поток-опосредованной дилатации [118, 381] и активации окислительных процессов [382] при ПГПТ.

Вопреки литературным данным [29, 383, 384], в нашем исследовании большая частота уплотнения/кальцификации клапанов сердца наблюдалась в группе сравнения. Вероятно, именно поэтому (за счет нарушения внутрисердечной гемодинамики) в этой же группе был выше объем левого предсердия. Впрочем, в обеих группах размеры камер сердца оставались в референсных пределах. Выявленные отличия, в то же время, могут являться результатом относительно небольшой мощности исследования.

Работы о динамике сывороточных маркеров ЭД при ПГПТ в литературе крайне лимитированы. Оценка концентрации эндоглина как сывороточного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ ранее в мире не проводилась.

sEng является одним из сывороточных маркеров атеросклероза: его содержание в плазме повышается при начальном поражении эндотелия, при индукции окислительного стресса, введении провоспалительных цитокинов [385]. В различных исследованиях концентрации sEng повышались у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (коррелируя с показателями АД и гликемии, соответственно) [386].

Рядом авторов было продемонстрировано, что повышение концентрации sEng прямо соотносится с неблагоприятными исходами ИБС [385, 387].

При анализе этих данных может сложиться впечатление, что между повреждением сосудов и концентрацией sEng есть прямая связь. В нашей же работе при ПГПТ (который, как обсуждалось выше, ассоциирован с различными ССЗ) концентрации sEng оказались ниже, чем в группе сравнения, что выглядит парадоксально.

В то же время, из-за образования комплексов sEng/TGFβ концентрации sEng могут снижаться по мере прогрессирования атеросклероза [388]. Более того, концентрация sEng может отражать не столько факт повреждения эндотелия, сколько являться отражением баланса между растворимой и мембранной формами [389]. Так, например, при остром инфаркте миокарда сывороточная концентрация sEng

оказалась ниже, чем у здоровых добровольцев. В связи с этим авторами исследования было высказано предположение, что начальные этапы ЭД и ранний период острых сосудистых событий может сопровождаться именно снижением концентраций sEng [389]. В нашем исследовании концентрации sEng отрицательно коррелировали с концентрациями кальция и ПТГ и положительно – с концентрациями фосфора. Таким образом, сывороточная концентрация sEng может отражать наличие индуцированных ПГПТ изменений в сосудистой стенке. Более того, в будущем концентрацию sEng, вероятно, можно будет рассматривать как предиктор развития ССЗ при ПГПТ.

Данных о прямом взаимодействии sEng и ПТГ на настоящий момент не опубликовано. В то же время, ПТГ может взаимодействовать с TGFβ, чьим рецептором является эндоглин. Так, ПТГ активирует интернализацию рецептора TGFβ II типа и рецептора ПТГ типа 1, что *in vivo* ослабляет передачу сигналов TGFβ и ПТГ [390, 391]. При этом, добавление TGFβ в культуру паратироцитов подавляет их пролиферацию и секрецию ими ПТГ [392].

Вероятно, при ПГПТ указанные процессы могут приводить к компенсаторному повышению концентрации TGFβ по механизму отрицательной обратной связи, что может вызвать интернализацию иных его рецепторов (в частности, эндоглина), а значит, и снизить сывороточную концентрацию его растворимой формы. Кроме того, дополнительной точкой пересечения эффекторных каскадов ПТГ и эндоглина является регуляция эндотелиальной продукции NO [393]. Тем не менее, эти патогенетические каскады, а также роль sEng в диагностике и прогнозирования патологии ССЗ при ПГПТ требуют дальнейшего детального изучения.

7.5 Ограничения исследования

Исследованные выборки являются смещенными, поскольку набор пациентов с ПГПТ проводился только в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Как упоминалось ранее, в федеральные учреждения преимущественно направляются пациенты с нетипичным или тяжелым течением заболевания, что могло привести как к большей выраженности осложнений, так и к большому числу

карцином и атипических аденом ОЩЖ, диагностированных по результатам послеоперационного гистологического исследования.

Кроме того, ограничением исследования является его относительно небольшая мощность и вытекающее из этого снижение уровней значимости полученных результатов. Настоящее исследование носило одномоментный характер, что не позволило отследить динамику sEng и иных оцениваемых показателей в динамике после ПТЭ. Эндоглин исследовался изолированно, концентрации других маркеров ЭД не оценивались, что также ограничивает интерпретацию полученных результатов. Определенные изменения в сывороточной концентрации sEng не были верифицированы морфологическим исследованием экспрессии эндоглина в эндотелии, что не позволяет однозначно судить о его мембранной экспрессии и балансе между мембранными и растворимыми формами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время актуальным становится персонализированный подход к лечению эндокринных заболеваний, в том числе и ПГПТ. Многогранный спектр осложнений заболевания дополняют метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, целесообразным представляется активный скрининг не только костных и висцеральных, но и других «неклассических» осложнений ПГПТ на ранних этапах с целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

В представленной работе показано, что начальные изменения углеводного и жирового обмена, а также нарушения работы РААС и эндотелиальная дисфункция присутствуют даже у пациентов молодого возраста с ПГПТ. Несмотря на отсутствие четких корреляционных связей между основными показателями минерального и других видов обмена, прослеживается тенденция к прогрессированию сердечно-сосудистых и метаболических нарушений при нарастании тяжести ПГПТ. Поэтому выявление патологии ОЩЖ на ранних стадиях, еще на этапе отклонений лабораторных параметров, и ее своевременное радикальное лечение будут способствовать профилактике таких социально значимых заболеваний как АГ, СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и т.д. Включение показателя альбумин-скорректированного кальция в перечень обязательного общетерапевтического биохимического анализа крови позволит улучшить диагностику ПГПТ среди людей трудоспособного возраста. В то же время, скрининг кальция крови среди больных СД 2-го типа, ожирением и кардиологическими заболеваниями при своевременном выявлении ПГПТ будет являться профилактикой остеопороза с тяжелыми низкоэнергетическими переломами и почечной недостаточности, требующих значительных финансовых затрат наряду с диабетическими и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Нами продемонстрирована тенденция к снижению уровня гликемии, мочевой кислоты и концентрации инсулина, а также нормализация показателей работы РААС после радикальной ПТЭ. Остальные исследованные параметры значимо не

изменялись, что может свидетельствовать о необратимости развивающихся нарушений или о необходимости более продолжительной реабилитации и наблюдении пациентов после достижения ремиссии ПГПТ.

Выводы

1. При первичном гиперпаратиреозе наблюдается высокая, превышающая популяционную, частота сердечно-сосудистых заболеваний, что продемонстрировано как на данных регистра, так и на данных профильного отделения. Риск сердечно-сосудистых заболеваний в данной когорте больных повышается в 3,75 раза уже при начальных отклонениях классических факторов риска (т.е. возрасте старше 56 лет, рСКФ менее 92 мл/мин/1,73м^2, ИМТ более 28,3 кг/м^2).

2. Частота гиперурикемии среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом превышает популяционную, при этом частота нарушений углеводного обмена и дислипидемий в целом соответствует таковой в российской популяции.

3. Пациенты с ПГПТ, по сравнению с группой контроля, при равной степени наличия избыточного веса и эквивалентных концентрациях гормонов жировой ткани, характеризуются измененным гормонально-метаболическим профилем: сниженной чувствительностью к инсулину по результатам эугликемического клэмп-теста, более высокой концентрацией базального и стимулированного инсулина по данным гипергликемического клэмп-теста. Таким образом, нарушения углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе характерны даже для пациентов, не имеющих в анамнезе диабета и/или предиабета.

4. После хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза у пациентов сохраняются нарушения углеводного и липидного обмена, а именно более высокая концентрация инсулина в обе секреторные фазы при меньшем значении М-индекса, а также более высокий уровень триглицеридов. Это подчеркивает необходимость скрининга нарушений углеводного обмена даже после достижения ремиссии заболевания.

5. С персистенцией нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ в послеоперационном периоде ассоциировано не только более высокое процентное

содержание жировой ткани, но и более низкие сывороточные концентрации остеокальцина.

6. Первичный гиперпаратиреоз характеризуется нарушением функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проявляющемся в снижении активности ренина плазмы и повышении сывороточной концентрации ангиотензина II, даже у нормотензивных пациентов, то есть на доклиническом этапе развития артериальной гипертензии. В послеоперационном периоде указанные изменения регрессируют, что подчеркивает важность радикального лечения первичного гиперпаратиреоза для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на их доклинической стадии.

7. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом, даже не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена, выявляются признаки эндотелиальной дисфункции.

Практические рекомендации

1. Наряду с классическими осложнениями у всех пациентов с верифицированным ПГПТ рекомендовано определение показателей глюкозы натощак, мочевой кислоты и оценка липидного профиля крови с целью своевременной диагностики и лечения патологии углеводного, жирового и пуринового обмена.

2. В современный алгоритм диагностического поиска при ПГПТ помимо обследования костной системы, почек и ЖКТ целесообразно включить оценку состояния сердечно-сосудистой системы, контроль за модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано определение уровня альбумин-скорректированного кальция в качестве скрининга ПГПТ.

4. После достижения ремиссии ПГПТ пациентам рекомендовано продолжение наблюдения с ежегодной оценкой как показателей минерального (альбумин-скорректированный кальций, ПТГ), так и углеводного (глюкоза натощак), жирового (липидный профиль крови) и пуринового обмена (мочевая кислота).

5. Пациентам с ПГПТ и наличием артериальной гипертензии рекомендована консультация кардиолога в связи с высокой частотой неадекватной медикаментозной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРС – альдостерон-рениновое соотношение
АТФ – аденозинтрифосфат
БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II
ВС СРБ – высокоспецифичный С-реактивный белок
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГПН – глюкоза плазмы натощак
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
иККА – индекс кальцификации коронарных артерий
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛПВП – липоротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МЗ – метаболические заболевания
МПК – минеральная плотность костей
МС – метаболический синдром
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОР – относительный риск
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГпП – паратгормон-подобные пептиды
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПКС – протеинкиназа С
ПТГ – паратиреоидный гормон
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИ – референсный интервал
СД – сахарный диабет
СКС – стандартизованный риск смертности
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СПВ – скорость пульсовой волны
СРБ – С-реактивный белок
СС – сердечно-сосудистые
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды

ТКИМСА – толщина комплекса интима-медиа сонных артерий
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЛС – фосфолипаза С
ХС – холестерин
цАМФ – 3',5'-циклический аденозинмонофосфат
CaSR – кальций-чувствительный рецептор
DAG – диацилглицерол,
FGF23 – фактор роста фибробластов-23
FMD – поток-опосредованная дилатация
GLUT4 – транспортер глюкозы
GPCR – G-белок
HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности
IL-6 – интерлейкин 6
IP3 – инозитолтрифосфат
IRS-1 – инсулиновый рецептор
LRD – дефицит рецептора лептина
MAPK – митоген-активированная протеинкиназа
PIP2 – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат
PRAR-y – пролифератор-активированные рецепторы-у
PTH1R – рецептор к ПТГ/ПТГпП
QUICKI – количественный индекс чувствительности к инсулину
TNF-α – фактор некроза опухолей α
VDR – vitamin D receptor
WT – дикий тип

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koch, C., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P. Overview of Endocrine Hypertension / C. Koch, N. Papadopoulou-Marketou, G. P. Chrousos // MDText.com, Inc., – 2020. – № 6. – P. 1–34.

2. Moraitis, A. Adrenocortical causes of hypertension / A. Moraitis, C. Stratakis // International Journal of Hypertension. – 2011.

3. Berta, E. Hypertension in thyroid disorders / E. Berta [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2019.

4. Vestergaard, P. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. / P. Vestergaard [et al.] // World J. Surg. United States, – 2003. – – Vol. 27, № 2. – P. 216–222.

5. Cardenas, M. G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism / M. G. Cardenas [et al.] // Endocr. Pract. – 2008.

6. Kumari, P. Comparison Cardenas of Profile of Primary Hyperparathyroidism With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Analysis From the Indian Primary Hyperparathyroidism Registry / P. Kumari [et al.] // Endocr. Pract. – 2022.

7. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации / РАЭ ; РАЭХ. – Москва, 2020.

8. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – М. : Медицинское информационное агенство, 2019. – 448 p.

9. Clifton-Bligh, P. B. Mortality associated with primary hyperparathyroidism / P. B. Clifton-Bligh [et al.] // Bone. United States, – 2015. – Vol. 74. – P. 121–124.

10. Вороненко, И. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе / И. В. Вороненко [et al.] // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 17–22.

11. Piste, P. Calcium and its Role in Human Body / P. Piste, S. Didwagh, A. Mokashi // Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 659–668.

12. Burgoyne, R. D. Calcium Sensors in Neuronal Function and Dysfunction / R. D. Burgoyne [et al.] // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2019. – Vol. 11, № 5.

13. Gerlinger, C. Physiological and Transcriptional Responses in Weaned Piglets Fed Diets with Varying Phosphorus and Calcium Levels / C. Gerlinger [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 2.

14. Stewart, T. A. An element for development: Calcium signaling in mammalian reproduction and development / T. A. Stewart, F. M. Davis // Biochim. Biophys. acta. Mol. cell Res. – Netherlands, 2019. – Vol. 1866, № 7. – P. 1230–1238.

15. Felsenfeld, A. J. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? / A .J. Felsenfeld, B. S. Levine // Clin. Kidney J. Oxford University Press, 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 180.

16. Portales-Castillo, I. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond / I. Portales-Castillo, P. Simic // Front. Endocrinol. (Lausanne). Switzerland, – 2022. – Vol. 13. – P. 992666.

17. Yeh, M. W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M. W. Yeh [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. United States, – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 1122–1129.

18. Wermers, R. A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. A. Wermers [et al.] // J. Bone Miner. Res. – United States, 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 171–177.

19. Langdahl, B. L. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe / B. L. Langdahl, S. H. Ralston // QJM. – 2012.

20. Bandeira, F. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience / F. Bandeira [et al.] // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2006. – Vol. 50, № 4. – P. 657–663.

21. Yu, N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2009. – Vol. 71, № 4. – P. 485–493.

22. Zhao, L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in chinese patients: Data from 2000 to 2010 in a single clinical center / L. Zhao [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013.

23. Berger, C. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers / C. Berger [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2015.

24. Cipriani, C. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: A 6-year register-based study / C. Cipriani [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014.

25. Дедов, И. И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И. И. Дедов [et al.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6.

26. Murray, T. M. Parathyroid hormone secretion and action: Evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands / T. M. Murray [et al.] // Endocrine Reviews. – 2005.

27. Walker, M. D. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism / M. D. Walker, M. Rubin, S. J. Silverberg // J. Clin. Densitom. – 2013.

28. Andersson, P. Primary hyperparathyroidism and heart disease - A review / P. Andersson, E. Rydberg, R. Willenheimer // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 20. – P. 1776–1787.

29. Fitzpatrick, L. A. Parathyroid hormone and the cardiovascular system / L. A. Fitzpatrick, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // Current Osteoporosis Reports. – 2008.

30. Walker, M. D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // J. Endocrinol. – Invest. Editrice Kurtis s.r.l., 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 925–931.

31. Cusano, N. E. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism / N. E. Cusano, S. J. Silverberg, J. P. Bilezikian // J. Clin. Densitom. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 33–39.

32. Silverberg, S. J. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth International Workshop / S. J. Silverberg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. Endocrine Society, – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3580–3594.

33. Collier, A. Primary hyperparathyroidism: Increasing prevalence, social deprivation, and surgery / A. Collier [et al.] // Endocr. Res. – 2017.

34. Thomas, A. Diabetes in Hyperparathyroidism / A. Thomas, A. Kautzky-Willer // Diabetes Second. to Endocr. Pancreat. Disord. – Karger Publishers, 2014. – Vol. 22. – P. 92–100.

35. Grundy, S. M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2735–2752.

36. Ishay, A. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism / A. Ishay, P. Herer, R. Luboshitzky // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 584–590.

37. Tassone, F. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism / F. Tassone [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 841–846.

38. Mendoza-Zubieta, V. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) / V. Mendoza-Zubieta [et al.] // BMC Endocr. Disord. – 2015. – Vol. 15, № 1.

39. Han, D. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism / D. Han, S. Trooskin, X. Wang // J. Endocrinol. Invest. – Italy, 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 548–552.

40. McCarty, M. F. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight / M. F. McCarty, C. A. Thomas // Med. Hypotheses. – 2003.

41. Rickard, D. J. Intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) as well as a non-peptide small molecule agonist of the PTH1 receptor inhibits adipocyte differentiation in human bone marrow stromal cells / D. J. Rickard [et al.] // Bone. – 2006.

42. Thomas, S. S. Parathyroid hormone stimulates adipose tissue browning: A pathway to muscle wasting / S. S. Thomas, W. E. Mitch // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2017.

43. Kempf, A. M. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students / A. M. Kempf [et al.] // J. Am. Coll. Heal. – 2006.

44. Myers, M. G. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect / M. G. Myers [et al.] // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2010.

45. El-Haschimi, K. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / K. El-Haschimi [et al.] // J. Clin. Invest. – 2000.

46. Garcia-Galiano, D. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control / D. Garcia-Galiano, S. J. Allen, C. F. Elias // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2014.

47. Ghantous, C. M. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System / C. M. Ghantous [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2015.

48. Park, H. K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism / H. K. Park, R. S. Ahima // Metabolism: clinical and experimental. – 2015.

49. Lindsay, R. S. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R. S. Lindsay [et al.] // Lancet. – 2002.

50. Yang, W. S. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin / W. S. Yang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001.

51. Barbier, O. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis / O. Barbier [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2002.

52. Grethen, E. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in Obesity / E. Grethen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012.

53. Matsunuma, A. Leptin Corrects Increased Gene Expression of Renal 25-Hydroxyvitamin D 3-1α-Hydroxylase and -24-Hydroxylase in Leptin-Deficient, ob/ ob Mice / A. Matsunuma [et al.] // Endocrinology. – 2004.

54. Hoang, D. Leptin Is Produced by Parathyroid Glands and Stimulates Parathyroid Hormone Secretion / D. Hoang [et al.] // Ann. Surg. – 2017.

55. Lopez, I. Leptin directly stimulates parathyroid hormone secretion / I. Lopez [et al.] // Endocrine. – 2017.

56. Bolland, M. J. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis / M. J. Bolland [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2005. – Vol. 90, № 3. – P. 1525–1530.

57. Adam, M. A. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism / M. A. Adam [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010.

58. Kuo, L. E. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? / L. E. Kuo [et al.] // J. Surg. Res. – United States, 2014. – Vol. 191, № 2. – P. 256–261.

59. Grey, A. B. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / A. B. Grey [et al.] // Ann. Intern. Med. 1994.

60. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения : дис. … д-ра мед. наук : 14.01.02 / Мокрышева Наталья Георгиевна. – Москва, 2011. – 253 с.

61. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition / G. M. Reaven // Annual Review of Medicine. 1993.

62. Lundgren, E. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women / E. Lundgren [et al.] // Surgery. – 1997.

63. Hagström, E. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: Population-based study over five years / E. Hagström [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2002.

64. Hagström, E. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening / E. Hagström [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 155, № 1. – P. 33–39.

65. Procopio, M. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism

and their correlation to different clinical forms / M. Procopio [et al.] // Endocrine. – United States, 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 581–589.

66. Palaniappan, L. Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study / L. Palaniappan [et al.] // Diabetes Care. – 2004.

67. Lastra, G. Obesity, Cardiometabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease: The Weight of the Evidence / G. Lastra, C. Manrique, J. R. Sowers // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2006.

68. Erem, C. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: Increased plasma factor VII and X activities and D-dimer levels / C. Erem [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008.

69. Scherrer, U. Defective nitric oxide synthesis: A link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity / U. Scherrer, C. Sartori // Eur. J. Endocrinol. – 2000.

70. Taylor, W. H. The Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Among Their Relatives / W. H. Taylor // Diabet. Med. 1991. – Vol. 8, № 7. P. 683–687.

71. Taylor, W. H. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus / W. H. Taylor, A. A. Khaleeli // Diabet. Med. 1997.

72. Ljunghall, S. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / S. Ljunghall [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. 1983.

73. Procopio, M. 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 [et al.] // Diabet. Med. – 2002.

74. Khaleeli, A. A. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy / A. A. Khaleeli, J. N. Johnson, W. H. Taylor // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2007.

75. Gianotti, L. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism / L. Gianotti [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2011.

76. Sun, G. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and β-cell function in the Newfoundland population / G. Sun [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 3336–3339.

77. Hagström, E. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort / E. Hagström [et al.] // Diabetologia. – 2007.

78. Haap, M. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects / M. Haap [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2006.

79. Ferron, M. Osteocalcin differentially regulates β cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice / M. Ferron [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – U. S. A., 2008.

80. Mendonça, M. L. Primary hyperparathyroidism: The influence of bone marrow adipose tissue on bone loss and of osteocalcin on insulin resistance / M. L. Mendonça [et al.] // Clinics. – 2016.

81. Chiu, K. C. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level / K. C. Chiu [et al.] // Metabolism. – W.B. Saunders, 2000. – Vol. 49, № 11. – P. 1501–1505.

82. Prager, R. Peripheral insulin resistance in primary hyperparathyroidism / R. Prager [et al.] // Metabolism. 1983.

83. Reis, J. P. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / J. P. Reis [et al.] // Diabetes Metab. – 2016.

84. Abdul-Ghani, M. A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle / M. A. Abdul-Ghani, R. A. Defronzo // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2010.

85. Chang, E. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes / E. Chang, S. S. Donkin, D. Teegarden // Mol. Cell. Endocrinol. – 2009.

86. Thomas, D. M. Modulation of glucose transport by parathyroid hormone and insulin in UMR 106-01, a clonal rat osteogenic sarcoma cell line / D. M. Thomas [et al.] // J. Mol. Endocrinol. 1995.

87. Reusch, J. E. B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes / J. E. B. Reusch [et al.] // Endocrinology. 1991.

88. Farese, R. V. Insulin-sensitive protein kinases (atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt): Actions and defects in obesity and type II diabetes / R. V. Farese, M. P. Sajan, M. L. Standaert // Experimental Biology and Medicine. – 2005.

89. Huang, X. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes / X. Huang [et al.] // International Journal of Biological Sciences. – 2018.

90. Cakir, I. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism / I. Cakir [et al.] // Endocrine. – 2012.

91. Temizkan, S. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance / S. Temizkan [et al.] // Endocr. Pract. – 2015.

92. Ozturk, F. Y. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients / F. Y. Ozturk [et al.] // Endocr. J. – Japan Endocrine Society, 2016. – Vol. 63, № 2. P. 111–118.

93. Bhadada, S. K. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism / S. K. Bhadada [et al.] // Singapore Med. J. – 2011.

94. Kautzky-Willer, A. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery / A. Kautzky-Willer [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992.

95. Bannon, M. P. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus / M. P. Bannon [et al.] // Ann. Surg. – 1988.

96. Bergenfelz, A. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study / A. Bergenfelz [et al.] // World J. Surg. United States, – 2007. – Vol. 31, № 7. – P. 1392–1393.

97. Ajala, O. Insulin resistance before and after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / O. Ajala, S. Thondam, A. Khaleeli // Endocr. Abstr. – 2009. – Vol. 19. – P. P120.

98. Rudman, A. Insulin resistance before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidisma pilot study / A. Rudman [et al.] // Endocr. Res. – 2010.

99. Putnam, R. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance / R. Putnam [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2016.

100. Duran, C. Parathyroidectomy Decreases Insulin Resistance Index in Patients with Primary Hyperparathyroidism / C. Duran [et al.] // Indian J. Surg. – 2017.

101. Cvijovic, G. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism – An never ending story? / G. Cvijovic [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2015. – Vol. 123, № 6. – P. 336–341.

102. Prager, R. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery / R. Prager [et al.] // Calcif. Tissue Int. 1990.

103. Cupp, M. E. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathwayss / M. E. Cupp [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2013.

104. Singh, R. M. Protein kinase C and cardiac dysfunction: a review / R. M. Singh [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2017.

105. Brown, S. J. The Parathyroid Gland and Heart Disease / S. J. Brown, M. D. Ruppe, L. S. Tabatabai // Methodist Debakey Cardiovasc. J. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 49–54.

106. Yang, D. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone / D. Yang [et al.] // Bone. – 2007.

107. Ross, G. Cardiac-specific effects of parathyroid hormone-related peptide: Modification by aging and hypertension / G. Ross, K. D. Schlüter // Cardiovascular Research. – 2005.

108. Halapas, A. The PTHrP/PTH.1-R bioregulation system in cardiac hypertrophy: Possible

therapeutic implications / A. Halapas [et al.] // In Vivo. – 2006.

109. Schierbeck, L. L. Parathyroid hormone and vitamin D – Markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure / L. L. Schierbeck [et al.] // Bone. – 2011.

110. Stehr, C. B. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients / C. B. Stehr [et al.] // J. Hypertens. – 2010.

111. Yusuf, J. Disturbances in Calcium Metabolism and Cardiomyocyte Necrosis: The Role of Calcitropic Hormones / J. Yusuf [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2012.

112. Hanyu, R. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β2-adrenergic receptor / R. Hanyu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – United States, 2012. – Vol. 109, № 19. – P. 7433–7438.

113. Moriya, S. PTH regulates β2-adrenergic receptor expression in osteoblast-like MC3T3-E1 cells / S. Moriya [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2015.

114. Shimoyama, M. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart / M. Shimoyama [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001.

115. Tomaschitz, A. Aldosterone and parathyroid hormone: A precarious couple for cardiovascular disease / A. Tomaschitz [et al.] // Cardiovascular Research. – 2012.

116. Mandsager, N. T. Vasodilator Effects of Parathyroid Hormone, Parathyroid Hormone-Related Protein, and Calcitonin Gene-Related Peptide in the Human Fetal-Placental Circulation / N. T. Mandsager, A. S. Brewer, L. Myatt // J. Soc. Gynecol. Investig. 1994.

117. Colak, S. Is primary hyperparathyroidism a cause of endothelial dysfunction? / S. Colak [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2017. – Vol. 87, № 5. – P. 459–465.

118. Nilsson, I. L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy / I. L. Nilsson [et al.] // Surgery. – Mosby Inc., 1999. – Vol. 126, № 6. – P. 1049–1055.

119. Brown, J. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Brown [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 490–499.

120. Pilz, S. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study / S. Pilz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. United States, – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. E75–79.

121. Maniero, C. Mild hyperparathyroidism: A novel surgically correctable feature of primary aldosteronism / C. Maniero [et al.] // J. Hypertens. Lippincott Williams and Wilkins, – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 390–395.

122. Rossi, G. P. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma / G. P. Rossi [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – United States, 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 431–436.

123. Vaidya, A. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Calcium-Regulatory Hormones HHS Public Access / A. Vaidya, J. M. Brown, J. S. Williams // J. Hum. Hypertens. – 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 515–521.

124. Berridge, M. J. The versatility and universality of calcium signalling / M. J. Berridge, P. Lipp, M. D. Bootman // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – England, 2000. – Vol. 1, № 1. – P. 11–21.

125. Atchison, D. K., Beierwaltes W. H. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin / D. K. Atchison, W. H. Beierwaltes // Pflugers Arch. – 2013. – Vol. 465, № 1. – P. 59–69.

126. Macgriff, S. Recruited renin-containing renal microvascular cells demonstrate the calcium paradox regulatory phenotype / S. Macgriff [et al.] // Integr. Blood Press. Control. – 2014. – Vol. 7. – P. 9–17.

127. Friis, U. G. Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells / U. G. Friis [et al.] // Pflugers Arch. Germany, – 2013. – Vol. 465, № 1. – P. 25–37.

128. Ortiz-Capisano, M. C. Calcium-dependent phosphodiesterase 1C inhibits renin release from isolated juxtaglomerular cells / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. R1469–1476.

129. Atchison, D. K. Hypercalcemia reduces plasma renin via parathyroid hormone, renal interstitial calcium, and the calcium-sensing receptor / D. K. Atchison, P. Harding, W. H. Beierwaltes // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 604–610.

130. Ortiz-Capisano, M. C. Juxtaglomerular cell CaSR stimulation decreases renin release via activation of the PLC/IP(3) pathway and the ryanodine receptor / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2013. – Vol. 304, № 3. – P. F248-56.

131. Brown, E. M. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling / E. M. Brown, R. J. Macleod // Physiological Reviews. – 2001.

132. Atchison, D. K. Acute activation of the calcium-sensing receptor inhibits plasma renin activity in vivo / D. K. Atchison, M. C. Ortiz-Capisano, W. H. Beierwaltes // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 4. – P. R1020-6.

133. Isaac, R. Effects of an acute calcium load on plasma ACTH, cortisol, aldosterone and renin activity in man / R. Isaac [et al.] // Acta Endocrinol. (Copenh). – Denmark, 1984. – Vol. 105, № 2. – P. 251–257.

134. Richards, A. M. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism / A. M. Richards [et al.] // J. Hypertens. – England, 1988. – Vol. 6, № 9. – P. 747–752.

135. Watanabe, S. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome / S. Watanabe [et al.] // Lancet (London, England). – England, 2002. – Vol. 360, № 9334. – P. 692–694.

136. Resnick, L. M. Calcium metabolism and parathyroid function in primary aldosteronism / L. M. Resnick, J. H. Laragh // Am. J. Med. United States, 1985. – Vol. 78, № 3. – P. 385–390.

137. Maniero, C. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism / C. Maniero [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 341–346.

138. Brown, J. M. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone / J. M. Brown [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 273–280.

139. Chau, K. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma / K. Chau [et al.] // Am. J. Hypertens. – United States, 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 280–282.

140. Grant, F. D. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems / F. D. Grant [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 1992. – Vol. 75, № 4. – P. 988–992.

141. Vaidya, A. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study / A. Vaidya [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 7. – P. 2456–2465.

142. Fischer, E. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population / E. Fischer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2014. – Vol. 99, № 3. – P. 965–971.

143. Tomaschitz, A. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease / A. Tomaschitz [et al.] // Metabolism. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 20–31.

144. Mazzocchi, G. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells / G. Mazzocchi [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – American Physiological Society, 2001. – Vol. 280, № 2 43-2.

145. Hulter, H. N. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects / H. N. Hulter [et al.] // J. Clin. Hypertens. United States, 1986. – Vol. 2, № 4. – P. 360–370.

146. Saussine, C. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells / C. Saussine [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – England, 1993. – Vol. 84, № 1. – P. 11–19.

147. Heyliger, A. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism / A. Heyliger [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, № 6. – P. 1042–1047.

148. Barkan, A. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman / A. Barkan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 1980. – Vol. 51, № 1. – P. 144–147.

149. Helwig, J. J. Parathyroid hormone and calcium: Interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney / J. J. Helwig [et al.] // Endocrinology. – 1991. – Vol. 129, № 3. – P. 1233–1242.

150. Holick, M. F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis / M. F. Holick. – DOI 10.2165/00002512-200724120-00005 // Drugs and Aging. – 2007. – № 12 (24). – P. 1017–1029.

151. Tomaschitz, A. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / A. Tomaschitz [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2010.

152. Vaidya, A. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes / A. Vaidya, J. S. Williams // Metabolism. – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 450–458.

153. Durup, D. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study / D. Durup [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2012. – Vol. 97, № 8. – P. 2644–2652.

154. Егшатян, Л. В. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / Л. В. Егшатян [et al.] // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 27–30.

155. Zhang, Y. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: Strong synergism with AT1 receptor antagonist / Y. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. – Ren. Physiol. – 2009.

156. Yuan, W. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter / W. Yuan [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007.

157. Forman, J. P. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J. P. Forman [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 779–785.

158. Joergensen, C. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: A randomized trial / C. Joergensen [et al.] // Diabet. Med. – 2015.

159. De Zeeuw, D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial / D. De Zeeuw [et al.] // Lancet. – 2010.

160. Larsen, T. Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: A randomized placebo-controlled trial / T. Larsen [et al.] // BMC Nephrol. – 2013.

161. Arora, P. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension the DAYLIGHT trial / P. Arora [et al.] // Circulation. – 2015.

162. Park, H. Y. Interaction effect of serum 25-hydroxyvitamin Dlevels and CYP1A1, CYP1B1polymorphisms on blood pressure in an elderly population / H. Y. Park [et al.] // J. Hypertens. – 2015.

163. McGrath, J. J. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations / J. J. McGrath [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2010.

164. Swapna, N. Risk conferred by Fokl polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension / N. Swapna [et al.] // Indian J. Hum. Genet. – 2011.

165. Vaidya, A. The Fok1 vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians / A. Vaidya [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2011.

166. Levin, G. P. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes / G. P. Levin [et al.] // JAMA. – 2012.

167. Øgard, C. G. Increased Mortality in Patients Hospitalized with Primary Hyperparathyroidism during the Period 1977–1993 in Denmark / C. G. Øgard [et al.] // World J. Surg. – 2004.

168. Palmér, M. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: A follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979 / M. Palmér [et al.] // Surgery. – 1987.

169. Ljunghall, S. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism / S. Ljunghall [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 1991.

170. Hedbäck, G. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism / G. Hedbäck, A. Odén, L. E. Tisell // World J. Surg. – 1991.

171. Wermers, R. A. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: A population-based study / R. A. Wermers [et al.] // Am. J. Med. – 1998.

172. Söreide, J. A. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism / J. A. Söreide [et al.] // Surgery. 1997.

173. Yu, N. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) / N. Yu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf).– England, 2010. – Vol. 73, № 1. – P. 30–34.

174. van Ballegooijen, A. J. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / A. J. van Ballegooijen [et al.] // Am. Heart J. – United States, 2013. – Vol. 165, № 5. – P. 655–664.e1-5.

175. Hagström, E. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community / E. Hagström [et al.] // Circulation. – Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – Vol. 119, № 21. – P. 2765–2771.

176. Pilz, S. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography / S. Pilz [et al.] // Eur. Heart J. England, – 2010. – Vol. 31, № 13. – P. 1591–1598.

177. Hedbäck, G., Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism – An update / G. Hedbäck, A. Odén // Eur. J. Clin. Invest. – 1998.

178. Lundgren, E. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years / E. Lundgren [et al.] // Surgery. – 2001.

179. Schiffl, H. Hypertension secondary to PHPT: Cause or coincidence? / H. Schiffl, S. M. Lang // Int. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 2011.

180. Tordjman, K. M. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism / K. M. Tordjman [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010.

181. Letizia, C. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism / C. Letizia [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19, № 11. – P. 901–906.

182. Hedbäck, G. M. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism / G. M. Hedbäck, A. S. Oden // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 251, № 6. – P. 476–483.

183. Hagström, E. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort / E. Hagström [et al.] // Atherosclerosis. – 2015.

184. Kalla, A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla [et al.] // Int. J. Cardiol. – Elsevier Ireland Ltd, 2017. – Vol. 227. – P. 335–337.

185. Jorde, R. Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The fifth tromsø study / R. Jorde [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2005.

186. Jorde, R. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure / R. Jorde [et al.] // Hypertension. – 2000.

187. Young, E. W. Calcium regulating hormones in essential hypertension: importance of gender / E. W. Young, D. A. McCarron, C. D. Morris // Am. J. Hypertens. – 1990.

188. Zemel, M. B. Calcium Modulation of Hypertension and Obesity: Mechanisms and Implications / M. B. Zemel // J. Am. Coll. Nutr. – 2001.

189. Dipette, D. J. Effect of dietary calcium supplementation on blood pressure and calciotropic hormones in mineralocorticoid-salt hypertension / D. J. Dipette [et al.] // J. Hypertens. – 1990.

190. McCarron, D. A. Calcium, Magnesium, and Phosphorus Balance in Human and Experimental

Hypertension / D. A. McCarron // Hypertension. 1982.
191. Yao, L. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities study / L. Yao [et al.] // J. Hypertens. – 2016.
192. Vlachakis, N. D. sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients / N. D. Vlachakis [et al.] // Hypertension. – 1982.
193. Sancho, J. J. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension / J. J. Sancho [et al.] // World J. Surg. – 1992.
194. Tomaschitz, A. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: Results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial / A. Tomaschitz [et al.] // J. Hypertens. – Lippincott Williams and Wilkins, 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 1347–1356.
195. Rydberg, E. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism / E. Rydberg [et al.] // Int. J. Cardiol. – Elsevier Ireland Ltd, 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 15–21.
196. Nilsson, I.-L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / I.-L. Nilsson [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 137, № 6. – P. 632–638.
197. Karakose, M. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism / M. Karakose [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 283–288.
198. Bollerslev, J. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism / J. Bollerslev [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, № 7. – P. 2255–2261.
199. Feldstein, C. A. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism / C. A. Feldstein [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 154–158.
200. Khan, A. A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A. A. Khan [et al.] // Osteoporos. Int. – England, 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 1–19.
201. Piovesan, A. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy / A. Piovesan [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 1999. – Vol. 50, № 3. – P. 321–328.
202. Stefenelli, T. Primary hyperparathyroidism: Incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy / T. Stefenelli [et al.] // Am. J. Med. – 1993.
203. Längle, F. Primary hyperparathyroidism and the heart: Cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data / F. Längle [et al.] // World J. Surg. – 1994.
204. Nuzzo, V. 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 [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – BioScientifica Ltd., 2002. – Vol. 147, № 4. – P. 453–459.
205. Nilsson, I. L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism – Effects of parathyroidectomy / I. L. Nilsson // Surgery. – 2000.
206. Farahnak, P. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy / P. Farahnak [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – BioScientifica Ltd., – 2010. – Vol. 163, № 3. – P. 461–467.
207. Walker, M. D. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 2172–2179.
208. Dominiczak, A. F. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism / A. F. Dominiczak [et al.] // Clin. Sci. – 1990.
209. Stefenelli, T. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up / T. Stefenelli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997.
210. Duprez, D. A. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension / D. A Duprez. [et al.] // Am. J. Cardiol. – United States,

1993. – Vol. 71, № 3. – P. 17A-20A.

211. Yongming, H. Relationship between some humoral factors and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / H. Yongming [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 1996.

212. Saleh, F. N. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy / F. N. Saleh [et al.] // Eur. Heart J. 2003.

213. Almqvist, E. G. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy / E. G. Almqvist [et al.] // Surgery. – Mosby Inc., 2002. – Vol. 132, № 6. – P. 1126–1132.

214. Aurigemma, G. P. Left ventricular mass regression in the LIFE study: Effect of previous antihypertensive treatment / G. P. Aurigemma [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003.

215. Näppi, S. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / S. Näppi [et al.] // Cardiology. – 2000.

216. Sato, S. Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism / S. Sato [et al.] // Mineral and Electrolyte Metabolism. – 1995.

217. Stefenelli, T. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy / T. Stefenelli [et al.] // Surgery. – 1997.

218. McMahon, D. J. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis / D. J. McMahon [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2015. – Vol. 100, № 12. – P. 4399–4407.

219. Kiernan, T. J. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system / T. J. Kiernan [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2006.

220. Iwata, S. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism / S. Iwata [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 132–137.

221. Faggiano, P. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis / P. Faggiano [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2003.

222. Demer, L. L. Vascular calcification: Pathobiology of a multifaceted disease / L. L. Demer, Y. Tintut // Circulation. – 2008.

223. Aikawa, E. Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease / E. Aikawa [et al.] // Circulation. – 2007.

224. Bansal, N. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin d concentrations and risk of incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N. Bansal [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2014.

225. Witte, K. K. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study / K. K. Witte [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016.

226. Pepe, J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – Bioscientifica Ltd., 2017. – Vol. 177, № 6. – P. R297–R308.

227. Littmann, L. ST-segment elevation: a common finding in severe hypercalcemia / L. Littmann, L. Taylor, W. D. Brearley // J. Electrocardiol. – 2007.

228. Topsakal, R. Electrocardiographic J wave as a result of hypercalcemia aggravated by thiazide diuretics in a case of primary hyperparathyroidism / R. Topsakal [et al.] // Jpn. Heart J. – 2003.

229. Wu, L. S. Brugada-like electrocardiographic pattern and ventricular fibrillation in a patient with primary hyperparathyroidism / L. S. Wu [et al.] // Europace. – 2007.

230. Napolitano, C. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: Long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation / C. Napolitano [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 16. – P. 2027–2034.

231. Zhang, Y. QT-interval duration and mortality rate results from the third national health and nutrition examination survey / Y. Zhang [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, № 19. – P. 1727–1733.

232. Pepe, J. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 43, № 2. – P. 208–214.

233. Pepe, J. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 169, № 2. – P. 255–261.

234. Birgander, M. Adrenergic and cardiac dysfunction in primary hyperparathyroidism / M. Birgander [et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2012. – Vol. 76, № 2. – P. 189–195.

235. Curione, M. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: What is a role of electrical instability? / M. Curione [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 121, № 2. – P. 200–202.

236. Rosenqvist, M. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism / M. Rosenqvist [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1992.

237. Shah, A. P. Sinus node dysfunction secondary to hyperparathyroidism / A. P. Shah [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2004.

238. Occhetta, E. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death / E. Occhetta [et al.] // Europace. – 2004.

239. Chang, C. J. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism / C. J. Chang [et al.] // PACE – Pacing Clin. Electrophysiol. – Futura Publishing Company Inc., 2000. – Vol. 23, № 4-1. – P. 534–537.

240. Vosnakidis, A. Atrioventricular nodal dysfunction secondary to hyperparathyroidism / A. Vosnakidis [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2013.

241. Navab, M. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL / M. Navab [et al.] // J. Lipid Res. – 2004.

242. Gimbrone, M. A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. A. Gimbrone, G. García-Cardeña // Circ. Res. – 2016.

243. Rashid, G. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways / G. Rashid [et al.] // Am. J. Physiol. – Ren. Physiol. – 2007. – Vol. 292, № 4.

244. Rashid, G. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor / G. Rashid [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2008.

245. Bogatcheva, N. V. The role of cytoskeleton in the regulation of vascular endothelial barrier function / N. V. Bogatcheva, A. D. Verin // Microvascular Research. – 2008.

246. Guarner, V. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease / V. Guarner, M. E. Rubio-Ruiz // Interdiscip. Top. Gerontol. – 2014.

247. Cho, S. W. The soluble interleukin-6 receptor is a mediator of hematopoietic and skeletal actions of parathyroid hormone / S. W. Cho [et al.] // J. Biol. Chem. – 2013.

248. Schmidt-Arras, D. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy / D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // Journal of Hepatology. – 2016.

249. De Vita, F. Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals / F. De Vita [et al.] // Age (Omaha). – 2014.

250. Ogard, C. G. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism / C. G. Ogard [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2005. – Vol. 63, № 5. – P. 493–498.

251. Guo, C. Y. Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / C. Y. Guo [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2000.

252. Emam, A. A. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism / A. A. Emam [et al.] // Med. Princ. Pract. Int. J. – Kuwait Univ. Heal. Sci. Cent. Switzerland, 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 249–253.

253. Farahnak, P. Mild primary hyperparathyroidism: Vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers / P. Farahnak [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 2112–2118.

254. Chertok-Shacham, E. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism / E. Chertok-Shacham [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2008.

255. Grey, A. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption – a clinical research center study / A. Grey [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996.

256. Halabe, A. Effect of parathyroid adenoma excision on interleukin-6 (IL-6) and IL-2 receptor levels / A. Halabe, B. Shohat // Metabolism. – 2000.

257. Øgard, C. G. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism / C. G. Øgard [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2005.

258. Cruickshank, A. M. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity / A. M. Cruickshank [et al.] // Clin. Sci. – 1990.

259. Kosch, M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy / M Kosch. [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 813–818.

260. Neunteufl, T. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: Results of a 3-year follow-up study / T. Neunteufl [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 229–233.

261. Baykan, M. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism / M. Baykan [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 323–328.

262. Carrelli, A. L. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism / A. L. Carrelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2013.

263. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent [et al.] // Hypertension. – 2001.

264. Dural, C. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism / C. Dural [et al.] // Surg. (United States). – Mosby Inc., 2016. – Vol. 159, № 1. – P. 218–225.

265. Rosa, J. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy / J. Rosa [et al.] // Hypertens. Res. – Japanese Society of Hypertension, 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 296–300.

266. Smith, J. C. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism / J. C. Smith [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2000. – Vol. 85, № 10. – P. 3515–3519.

267. Rubin, M. R. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism / M. R. Rubin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 6. – P. 3326–3330.

268. Barletta, G. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: A study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism / G. Barletta [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 5. – P. 1815–1821.

269. Schillaci, G. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism / G. Schillaci [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 218, № 1. – P. 96–101.

270. O'Leary, D. H. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults / D. H. O'Leary [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999.

271. Fallo, F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism / F. Fallo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 5. – P. 2096–2099.

272. Luigi, P. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: Preliminary results / P. Luigi [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 2012.

273. Walker, M. D. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167, № 2. – P. 277–285.

274. Cansu, G. B. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness / G. B. Cansu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – Blackwell Publishing Ltd, 2016. – Vol. 84, № 1. – P. 39–47.

275. Dural, C. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism / C. Dural [et al.] // Surg. (United States). – 2016. – Vol. 159, № 1. – P. 218–225.

276. Agatston, A. S. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A. S. Agatston [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990.

277. Arnson, Y. Comparison of the Coronary Artery Calcium Score and Number of Calcified Coronary Plaques for Predicting Patient Mortality Risk / Y. Arnson [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2017.

278. Detrano, R. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups / R. Detrano [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008.

279. Greenland, P. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk / P. Greenland [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018.

280. Koubaity, O. Coronary artery disease is more severe in patients with primary hyperparathyroidism / O. Koubaity [et al.] // Surgery (United States). – 2020.

281. Kepez, A. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients / A Kepez. [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2009.

282. Wu, G. Y. Correlation between serum parathyroid hormone levels and coronary artery calcification in patients without renal failure / G. Y. Wu [et al.] // Biomed. Reports. – 2016.

283. Roberts, W. C. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients / W. C. Roberts, B. F. Waller. – DOI 10.1016/0002-9343(81)90163-7 // Am. J. Med. – 1981 Sep. – № 3 (71). – P. 371–384.

284. Streeten, E. A. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / E. A. Streeten [et al.] // Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. – United States, 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 155–161.

285. Osto, E. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy / E. Osto [et al.] // Circulation. – 2012.

286. Marini, C. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging / C. Marini [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – Germany, 2010. – Vol. 37, № 12. – P. 2256–2263.

287. Kepez, A. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients / A. Kepez [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – United States, 2009. – Vol. 25, № 2. – P. 187–193.

288. Applewhite, M. K. Mild Primary Hyperparathyroidism: A Literature Review / M. K. Applewhite, D. F. Schneider // Oncologist. – 2014.

289. Pepe, J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – England, 2017. – Vol. 177, № 6. – P. R297–R308.

290. Kearney, P. M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney [et al.] // Lancet. – 2005.

291. van Ballegooijen, A. J. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study / A. J. van Ballegooijen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, – 2013. – Vol. 98, № 4. – P. E638–645.

292. Kalla, A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 227. – P. 335–337.

293. Khan, A. A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A. A. Khan [et al.] // Osteoporos. Int. – Springer London, 2017. – Vol. 28, № 1.

294. Ожирение. Клинические рекомендации / Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов"; Общественная организация "Общество бариатрических хирургов". – Москва, 2020.

295. Mancia, G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment / G. Mancia [et al.] // Circ. Res. United States, – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1113–1123.

296. Levy, P. D. Total antihypertensive therapeutic intensity score and its relationship to blood pressure reduction / P. D. Levy [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 906–916.

297. Петрушкина, А. А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А. А. Петрушкина, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, №

3. – С. 15–20.

298. Маганева, И. С. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом / И. С. Маганева [и др.]. – DOI 10.14341/probl12851 // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 68–79.

299. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра / Н. Г. Мокрышева, Е. А. Добрева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Tl. 65, № 4.

300. Cipriani, C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology / C. Cipriani [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 1309–1315.

301. Demontiero, O. Aging and bone loss: new insights for the clinician / O. Demontiero, C. Vidal, G. Duque // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 61–76.

302. Johnston, C. B. Osteoporosis in Older Adults / C. B., Johnston M. Dagar // Med. Clin. North Am. United States, – 2020. – Vol. 104, № 5. – P. 873–884.

303. Khosla, S. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study / S. Khosla [et al.] // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. – United States, 1999. – Vol. 14, № 10. – P. 1700–1707.

304. Михайлов, Е. Е. Эпидемиология остеопороза и переломов уководство по остеопорозу. / Е. Е. Михайлов, Л. И Беневоленская. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 10–55.

305. Ellis, C. Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease / C. Ellis, D. M. Nicoloff // Arch. Surg. United States, 1968. – Vol. 96, № 1. – P. 114–118.

306. Ellison, E. H. A postmortem analysis of 812 gastroduodenal ulcers found in 20,000 consecutive autopsies, with emphasis on associated endocrine disease / E. H. Ellison, J. S. Abrams, D. J. Smith // Am. J. Surg. – United States, 1959. – Vol. 97, № 1. – P. 17–30.

307. Жернакова, Ю. В. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / , Ю. В. Жернакова Е. А. Железнова [et al.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 14–22.

308. Hales, C. M. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey / C. M. Hales [et al.]. – 2017.

309. Метельская, В. А. [и др.] Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15–23.

310. Шальнова, С. А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова [et al.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 153–159.

311. Ponvilawan, B. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis / B. Ponvilawan, N. Charoenngam, P. Ungprasert // Int. J. Rheum. Dis. – England, 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 174–180.

312. Sun, G. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population / G. Sun [et al.] // Diabetes. United States, – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 3336–3339.

313. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова., Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.

314. Products – Data Briefs – Number 220 – November 2015. – URL: https:// www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db220.htm (accessed: 06.05.2022). – Текст : электронный.

315. Добрева, Е. А. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра / Е. А. Добрева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 26–35.

316. Balanova ,Y. A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE- RF-2 study) / Y. A. Balanova [et al.] // Ration. Pharmacother. Cardiol. – 2019.

317. Shenasa, M., Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // Int. J. Cardiol. Netherlands, – 2017. – Vol. 237. – P. 60–63.

318. Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – United States, 2015. – Vol. 131, № 4. – P. e29-322.

319. Keleşoğlu, Ş. Atrial electromechanical delay is impaired in patients with primary hyperparathyroidism / Ş. Keleşoğlu [et al.] // Endokrynol. Pol. – Poland, 2021. – Vol. 72, № 5. – P. 550–557.

320. Cansu, G. B. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness / G. B. Cansu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2016. – Vol. 84, № 1. – P. 39–47.

321. Gutema, B. T. Predictive capacity of obesity indices for high blood pressure among southern Ethiopian adult population: A WHO STEPS survey / B. T. Gutema [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2020.

322. Patel, K. H. K. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias / K. H. K. Patel [et al.] // BMJ Med. – 2022. – Vol. 1, № 1. – P. e000308.

323. Salari, A. The association between various indices of obesity and severity of atherosclerosis in adults in the north of Iran / A. Salari [et al.] // Med. (United States). – 2016.

324. Joshi, S. Correlation of body mass index & triglyceride levels in middle aged women / S. Joshi [et al.] // Atherosclerosis. – 2018.

325. Wang, H. Association of serum uric acid with body mass index: A cross-sectional study from Jiangsu province, China / H. Wang [et al.] // Iran. J. Public Health. – 2014.

326. Muli, S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in older people: Results from the population-based KORA-age 1 study / S. Muli [et al.] // BMC Public Health. – 2020.

327. Tyrrell, D. J. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 / D. J. Tyrrell, D. R. Goldstein // Nature Reviews Cardiology. – 2021.

328. Law, J. P. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations / J. P. Law [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2022.

329. Valdivielso, J. M. Atherosclerosis in chronic kidney disease: More, less, or just different? / J. M. Valdivielso [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2019.

330. Bulbul, M. C. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease / M. C. Bulbul [et al.] // Blood Purification. – 2018.

331. Kielstein, J. T. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection / J. T. Kielstein, R. Pontremoli, M. Burnier // Current Hypertension Reports. – 2020.

332. Zhou, C. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease / C. Zhou [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021.

333. Nordenström, E. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH / E. Nordenström, P. Katzman, A. Bergenfelz // Clin. Biochem. – 2011.

334. Ong, G. S. Y. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism / G. S. Y. Ong [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012.

335. Thode, J. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders / J. Thode [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1989. – Vol. 49, № 3. – P. 217–223.

336. Altay, H. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure / H. Altay [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012.

337. Scicchitano, P. Plasma Levels of Intact Parathyroid Hormone and Congestion Burden in

Heart Failure: Clinical Correlations and Prognostic Role / P. Scicchitano [et al.] // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – Switzerland, 2022. – Vol. 9, № 10.

338. Broulik, P. D. Primary hyperparathyroidism and hyperuricaemia are associated but not correlated with indicators of bone turnover / P. D. Broulik, J. J. Štěpán, V. Pacovský // Clin. Chim. Acta. 1987. – Vol. 170, № 2–3. – P. 195–200.

339. Mittal, M. Gout in Primary Hyperparathyroidism, Connecting Crystals to the Minerals / M. Mittal [et al.] // J. Endocr. Soc. – 2022.

340. Beysel, S. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism / S. Beysel [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2019.

341. Corbetta, S. Metabolic syndrome in parathyroid diseases / S., Corbetta G. Mantovani, A. Spada // Front. Horm. Res. – 2018.

342. Querfeld, U. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes / U. Querfeld [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999.

343. Heyliger, A. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism / A. Heyliger [et al.] // Surgery. – 2009.

344. Schiffl, H. Hypertension secondary to PHPT: Cause or coincidence? / H. Schiffl, S. M. Lang // Int. J. Endocrinol. – 2011.

345. Concistrè, A. Ambulatory blood pressure monitoring-derived short-term blood pressure variability in primary hyperparathyroidism / A. Concistrè [et al.] // Endocrine. United States, – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 129–137.

346. Kalla, A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla [et al.] // Int. J. Cardiol. – Netherlands, 2017. – Vol. 227. – P. 335–337.

347. Zaheer, S. Parathyroid Hormone and the Use of Diuretics and Calcium-Channel Blockers: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S. Zaheer [et al.] // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1137–1145.

348. Magvanjav, O. Antihypertensive therapy prescribing patterns and correlates of blood pressure control among hypertensive patients with chronic kidney disease / O. Magvanjav [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 91–101.

349. Jing, Y. High blood pressure as the first manifestation and multiple organ dysfunction in primary hyperparathyroidism: a case report / Y. Jing [et al.] // Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. – England, 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1125–1127.

350. Cybulsky, M. Pharmacological treatment of hypertension and hyperlipidemia in Izhevsk, Russia / M. Cybulsky [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2016. – Vol. 16. – P. 122.

351. Мелехов, А. В. Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы / А. В. Мелехов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 43–52.

352. Soboleva, M. S. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District / M. S. Soboleva, E. E. Loskutova // Clinicoecon. Outcomes Res. – 2020. – Vol. 12. – P. 265–272.

353. Tsvetov, G. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? / G. Tsvetov [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1270–1276.

354. Awel, S. Impact of COVID-19 on Health Seeking Behavior of Patients with Chronic Disease at Public Hospitals in Jimma Zone, South West Ethiopia / S. Awel [et al.] // Risk Manag. Healthc. Policy. – 2022. – Vol. 15. – P. 1491–1500.

355. Дедов, И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. Дедов., М. В. Шестакова, А. Ю Майоров.// Сахарный диабет. – 2021. – № 24 (прилож. 1). – С. 1.

356. DeFronzo, R. A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, R. Andres // Am. J. Physiol. United States, 1979. – Vol. 237, № 3. – P. E214–223.

357. Майоров, А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета

2-го типа : дис. … д-ра мед. наук / Майоров Александр Юрьевич. – Москва, 2009. – 242 с.

358. Майоров, А. Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности / А. Ю. Майоров, К. А. Урбанова, Г. Р. Галстян // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 6, № 2.

359. Roden, M. Clinical Diabetes Research: methods and techniques / M. Roden. – Wiley-Inte, 2007. – 422 p.

360. Sjaarda, L. Measuring β-cell function relative to insulin sensitivity in youth: does the hyperglycemic clamp suffice? / L. Sjaarda [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 1607–1612.

361. Yavari, M. The influence of parathyroidectomy on cardiometabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis / M. Yavari [et al.] // Endocrine. – United States, 2021. – Vol. 72, № 1. – P. 72–85.

362. Broulik, P. D. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism / P. D. Broulik. [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 309068.

363. Paik, J. M. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey / J. M. Paik, W. R. Farwell, E. N. Taylor // Osteoporos. Int. England, – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 1727–1736.

364. van Wijk, J. P. H. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers / J. P. H. van Wijk [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 67–71.

365. Witteveen, J. E. Increased circulating levels of FGF23: an adaptive response in primary hyperparathyroidism? / J. E. Witteveen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – England, 2012. – Vol. 166, № 1. – P. 55–60.

366. Chen, J. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Chen [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 574541.

367. Singh, A. K. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations / A. K. Singh [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 303–310.

368. Cuschieri, S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how / S. Cuschieri, S. Grech // J. Diabetes Complications. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 107637.

369. Kovács, L. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism / L. Kovács [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 1998.

370. Pacifici, R. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / R. Pacifici [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 1987.

371. Brunaud, L. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism / L. Brunaud [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, № 6. – P. 1035–1041.

372. Bernini, G. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery / G. Bernini [et al.] // Metabolism. – United States, 1999. – Vol. 48, № 3. – P. 298–300.

373. Zaheer, S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Parathyroid Hormone Secretion / S. Zaheer [et al.] // Int. J. Endocrinol. – Hindawi Limited, 2017. – Vol. 2017.

374. Brown, J. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: The multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Brown [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 490–499.

375. DeLuccia, R. The Endocrine Role of Bone in Cardiometabolic Health / R. DeLuccia [et al.] // Current Nutrition Reports. – 2019.

376. Sorriento, D. The antioxidant therapy: New insights in the treatment of hypertension / D. Sorriento [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2018.

377. Grübler, M. R. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence / M. R. Grübler [et al.] // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2017.

378. Adami, S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe / S. Adami, C. Marcocci,

D. Gatti // J. Bone Miner. Res. United States, – 2002. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. N18-23.

379. Rashid, G. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways / G Rashid. [et al.] // Am. J. Physiol. – Ren. Physiol. – 2007.

380. Pepe, J. Retinal micro-vascular and aortic macro-vascular changes in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / J. Pepe [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 16521.

381. Kosch, M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy / M. Kosch [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 813–818.

382. Deska, M. Oxidative stress and angiogenesis in primary hyperparathyroidism / M. Deska [et al.] // Eur. Surg. Acta Chir. Austriaca. – 2017.

383. Andersson, P. Primary hyperparathyroidism and heart disease – A review / P. Andersson, E. Rydberg, R. Willenheimer // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 20. – P. 1776–1787.

384. Walker, M. D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // J. Endocrinol. Invest. – 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 925–931.

385. Ikemoto, T. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases / T. Ikemoto. [et al.] // Heart Vessels. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 344–351.

386. Blázquez-Medela, A. M. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients / A. M. Blázquez-Medela [et al.] // BMC Med. – 2010. – Vol. 8.

387. Cui, S. Relationship among soluble CD105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study / S. Cui [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2008. – Vol. 121, № 2.

388. Li, C. G. The significance of CD105, TGFβ and CD105/TGFβ complexes in coronary artery disease / C. G. Li [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 152, № 1. – P. 249–256.

389. Cruz-Gonzalez, I. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction: Molecular Diagnosis / I. Cruz-Gonzalez [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 955–961.

390. Atfi, A. PTH battles TGF-B in bone / A. Atfi, R. Baron // Nature Cell Biology. – 2010.

391. Qiu, T. TGF-B type II receptor phosphorylates PTH receptor to integrate bone remodelling signalling / T. Qiu [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2010.

392. Sowa, H. Menin Inactivation Leads to Loss of Transforming Growth Factor β Inhibition of Parathyroid Cell Proliferation and Parathyroid Hormone Secretion / H. Sowa [et al.] // Cancer Res. – 2004.

393. Gambardella, J. Parathyroid hormone causes endothelial dysfunction by inducing mitochondrial ROS and specific oxidative signal transduction modifications / J. Gambardella [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2018.