

На правах рукописи

**Яневская
Любовь Геннадьевна**

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Каронова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, профессор.

Пигарова Екатерина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Государственный научный центр Российской Федерации федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, директор; отделение нейроэндокринологии, ведущий научный сотрудник; кафедра эндокринологии, доцент.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 26 марта 2025 года, в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, <http://www.almazovcentre.ru>).

Автореферат разослан «_____» 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.1.028.01 (Д208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваний как в мире, так и в Российской Федерации (Росстат, 2023; Ibrahim R. et al., 2024). При этом, заболевания эндокринной системы могут вносить дополнительный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии (Ibrahim R. et al., 2024).

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) относится к заболеваниям с классическим поражением костей, почек и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Kurtom S. et al., 2024). Кроме того, в последнее время активно обсуждается рост количества больных с так называемыми «неклассическими» формами ПГПТ, в том числе с поражением сердечно-сосудистой системы (Pere J. et al., 2017). Повреждения сердечно-сосудистой системы вполне закономерны и обусловлены наличием рецепторов к паратиреоидному гормону (ПТГ) 1 типа (ПТГр1) и 2 типа (ПТГр2) (Schlüter K.D. et al., 1998), а также кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) как в кардиомиоцитах, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, активация которых приводит к прямым хронотропным и косвенным инотропным эффектам (Riccardi D., Kemp P.J., 2012).

Известно, что гиперкальциемия является фактором риска возникновения нарушений ритма и проводимости в связи с нарушением реполяризации кардиомиоцитов, что приводит к удлинению интервала PQ и укорочению интервала QT (El-Sherif N., Turitto G., 2011). В некоторых исследованиях показано, что снижение частоты возникновения аритмий, в том числе снижение количества экстрасистол у больных ПГПТ, наблюдается после проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) (Pere J. et al., 2018). Однако, выполнение холтеровского мониторирования электрокардиограммы в настоящее время не входит в рутинное обследование, рекомендованное при ПГПТ.

Дополнительными факторами, влияющими на повышение риска сердечно-сосудистых событий у больных ПГПТ, могут быть нарушения углеводного обмена, а также повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисбаланс адипоцитокинов и изменение концентрации костных маркеров. Так, сахарный диабет 2 типа встречается у 8% больных ПГПТ, что выше, чем в общей популяции (Taylor W.H., 1991). Вместе с тем, некоторые авторы отмечают снижение уровня альдостерона, а также снижение инсулинерезистентности после ПТЭ (Rosa J. et al., 2011; Nikooei Noghani S. et al., 2021). Однако, связь между гиперкальциемией и нарушением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня адипонектина, повышением уровня альдостерона и маркеров костного ремоделирования у пациентов ПГПТ остается спорной, а механизмы нарушений до конца не ясны.

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, единого мнения о поражении сердечно-сосудистой системы, как «неклассического» проявления ПГПТ, а также механизмов ремоделирования сердца и сосудов не сформировано. Дополнительно, следует отметить тот факт, что патология сердечно-сосудистой системы до настоящего времени не является показанием для проведения хирургического лечения у больных ПГПТ, что диктует необходимость проведение дальнейших исследований.

Степень разработанности темы исследования

При поиске научных статей в системе PubMed с 2010 по 2024 год было обнаружено 417 резюме и полнотекстовых статей, касающихся ПГПТ и сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным отечественной поисковой системы eLibrary, число научных работ, посвященных поражениям сердечно-сосудистой системы при ПГПТ, составляет тридцать восемь. Также отмечено, что за последние 10 лет количество исследований по данной теме значительно увеличилось.

В настоящее время получены единичные сведения о бессимптомном течении ишемической болезни сердца, развитии кальцификации клапанов, а также гипертрофии левого желудочка и повышении сосудистой жёсткости у пациентов с ПГПТ, что, согласно данным Фрамингемского исследования, относится к строгим предикторам сердечно-сосудистых событий

и смертности (Mitchell G.F. et al., 2010; Pilz S. et al., 2010). Однако, данные проведенных исследований в большинстве случаев получены на небольшой выборке больных и носят противоречивый характер.

Отечественные исследования по оценке состояния сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ малочисленны, и их результаты показали наличие структурной патологии миокарда и аритмий у женщин с ПГПТ, а также возможный регресс выявленных изменений после проведенной ПТЭ (Вороненко И.В. и др., 2009). В то же время, вопрос о патогенетических аспектах формирования нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ, включая повышение активности РААС, нарушение секреции инсулина, вклад изменения маркеров костного ремоделирования, а также обратимость изменений после ПТЭ остается весьма спорным и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценить параметры ремоделирования сердца и сосудов у больных с первичным гиперпаратиреозом до и после паратиреоидэктомии для уточнения предикторов повреждения сердечно-сосудистой системы.

Задачи исследования

1. Определить встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом.
2. Оценить показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, углеводного обмена, уровень адipoцитокинов (лептин, адипонектин) и маркера костного ремоделирования (остеопротегерин) до и после паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом в зависимости от клинической формы и наличия сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Изучить параметры ремоделирования сердца и сосудов до и после паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом, а также их связь с показателями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушениями углеводного обмена, концентрацией остеопротегерина и адipoцитокинов.
4. На основании ретроспективного и проспективного наблюдений выявить предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом.

Научная новизна

Установлены особенности течения первичного гиперпаратиреоза и встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от клинической формы основного заболевания. Показано, что артериальная гипертензия является наиболее частым заболеванием сердечно-сосудистой системы у больных первичным гиперпаратиреозом, в то время как нарушения проводимости и ритма встречаются редко. Доказано, что больных первичным гиперпаратиреозом с наличием сердечно-сосудистых заболеваний отличает более старший возраст, больший индекс массы тела, уровень общего холестерина крови и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, а кальцификация клапанов сердца ассоциирована с уровнем остеопротегерина в сыворотке крови.

При комплексном инструментальном исследовании сердечно-сосудистой системы, включающим эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, а также оценку кардио-феморальной скорости распространения пульсовой волны установлено отсутствие связи между линейными и объемными показателями эхокардиографии и клинической формой заболевания, уровнем паратиреоидного гормона и кальция крови, а также отсутствие значимой динамики параметров после селективной паратиреоидэктомии.

На основании комплексного обследования больных первичным гиперпаратиреозом установлены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относятся как классические (возраст, повышенный индекс массы тела и уровень холестерина крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, индекс HOMA-IR), так и новые (концентрация 25(OH)D и остеопротегерина в сыворотке крови).

Доказана необходимость более длительного, чем 12 месяцев, наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после селективной паратиреоидэктомии для оценки параметров ремоделирования сердца и сосудов, а также обозначен возраст больных, при котором целесообразно скрининговое определение уровня кальция в сыворотке крови для ранней диагностики первичного гиперпаратиреоза.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования подтвердили преобладание манифестной формы первичного гиперпаратиреоза с более частым вовлечением костей скелета в патологический процесс у женщин и мочевыделительной системы у мужчин. С учетом преобладания манифестной формы первичного гиперпаратиреоза в диспансерное обследование пациентов, особенно старше 55 лет, целесообразно включать определение уровня кальция крови для раннего выявления доклинических форм заболевания.

У больных первичным гиперпаратиреозом подтверждена роль классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая возраст, повышенный индекс массы тела, наличие нарушений углеводного обмена, повышение лептина, а также выявлены новые факторы, такие как уровень остеопротегерина и уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Так, сердечно-сосудистые заболевания у больных первичным гиперпаратиреозом ожидаются в возрасте старше 53 лет, при наличии индекса массы тела более 25,6 кг/м², а также при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации ниже 82,5 мл/мин и дефиците витамина D. Дополнительно установлено, что уровень остеопротегерина выше 4,32 пмоль/л ассоциирован с кальцификацией клапанов сердца.

Выявленная связь между уровнем паратиреоидного гормона и кардио-феморальной скоростью распространения пульсовой волны у больных первичным гиперпаратиреозом при сердечно-сосудистых заболеваниях может свидетельствовать в пользу факта наличия рецепторов к паратиреоидному гормону в сосудистой стенке, стимуляция которых в условиях длительно существующего заболевания приводит к повышению сосудистой жесткости и ремоделированию сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что у больных первичным гиперпаратиреозом при наличии сердечно-сосудистых заболеваний требуется более длительный, чем 12 месяцев, период наблюдения с целью оценки параметров ремоделирования сердца и сосудов, так как отсутствие динамики изучаемых параметров в этот период времени может свидетельствовать либо о необратимости изменений, либо о необходимости большего периода наблюдения после паратиреоидэктомии.

Полученные теоретические данные могут послужить важными основами для дальнейших исследований, в том числе для разработки методов диагностики, профилактики и лечения, а также для пересмотра показаний к хирургическому вмешательству при первичном гиперпаратиреозе.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова» Минздрава России (НИЦ им. В.А. Алмазова) в период с сентября 2019 по август 2022 гг. Исследование проводилось в два этапа. Первая часть исследования носила ретроспективный характер. Были проанализированы истории болезни 449 пациентов с первичным гиперпаратиреозом с 2011 по 2019 годы, проведен анализ имеющихся клинических форм первичного гиперпаратиреоза, особенностей течения и послеоперационного периода, а также оценка встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний. Во второй части исследования проводилось проспективное наблюдение. Была сформирована группа из 57 больных первичным гиперпаратиреозом, у которых состояние сердечно-сосудистой системы до и после оперативного лечения было оценено при помощи комплекса современных инструментальных методов исследования.

С целью достижения поставленных задач были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основной клинической формой первичного гиперпаратиреоза является манифестная с поражением костной и мочеполовой системы, а также желудочно-кишечного тракта. Асимптомная форма первичного гиперпаратиреоза диагностируется менее, чем в 35% случаев. Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом составляет 68,4%, вне зависимости от формы заболевания, а ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний занимает артериальная гипертензия.

2. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показатели чувствительности тканей к инсулину, уровень остеопротегерина и адипоцитокинов не отличаются у больных с манифестной и асимптомной формой первичного гиперпаратиреоза. Больные первичным гиперпаратиреозом с сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризуются более старшим возрастом, большими показателями индекса массы тела, индекса HOMA-IR, уровнем липидов, остеопротегерина и лептина крови. Для асимптомной формы первичного гиперпаратиреоза характерны большие значения объемных показателей левого желудочка и индекса массы миокарда по сравнению с теми же показателями у больных с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза.

3. Показатели активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чувствительности тканей к инсулину, уровень остеопротегерина и адипоцитокинов крови, а также параметры эхокардиографии, независимо от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний, не претерпевают изменений через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии. К предикторам сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом относятся как классические факторы риска в виде возраста, повышения индекса массы тела, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, повышения индекса HOMA-IR, так и новые в виде низкого уровня 25(OH)D сыворотки крови, повышения уровня лептина и остеопротегерина.

Степень достоверности и аprobация результатов исследования

Достоверность полученных данных обеспечивается применением современных высокоточных методов клинического, лабораторного и инструментального анализа, достаточным количеством набранных в исследование пациентов, а также статистической обработкой данных с помощью современных методов подсчета результатов.

Официальная аprobация диссертационной работы состоялась 20.06.2024 г. на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» (г. Санкт-Петербург, 2018); LXXX научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2019» (г. Санкт-Петербург, 2019); LXXXI научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины - 2020» (г. Санкт-Петербург, 2020); Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и мышечно-скелетным заболеваниям [World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (WCO-IOF-ESCEO)] (г. Париж, Франция, 2019); Алмазовский молодежный медицинский форум (г. Санкт-Петербург, 2019); XXII-ой Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2019); XXIII-ой Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2020); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (г. Леон, Франция, 2019, онлайн 2020, 2021, г. Милан, Италия, 2022); VII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (онлайн, 2020); VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими

метаболическим заболеванием скелета с международным участием (онлайн, 2022); VIII (XXVI) Национальный Конгресс эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение" (г. Москва, 2019); IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2021); X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023); Научно-практическая конференция «Инновации в эндокринологии–2024» (г. Санкт-Петербург, 2024). Российский национальный конгресс кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2024).

Диссертация выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в рамках государственного задания «Изучение механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы при гипо- и гиперпаратиреозе с целью разработки комплексного подхода обследования и лечения» Рег. № АААА-А20-120092490047-2 (2020-2022 гг.).

Диссертационная работа проведена согласно стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.0 от 16.04.2020 г. были одобрены Этическим Комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 20 апреля 2020 года (протокол № 04-20). До включения в исследование всеми исследуемыми было подписано письменное информированное согласие.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты проведенной работы нашли применение в клинической практике эндокринологического отделения лечебно-реабилитационного комплекса №1 и были интегрированы в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы лично принимал участие в разработке этапов исследования, в том числе, в разработке формы информированного согласия, поиск подходящих пациентов для исследования и получение их согласия. Также автор непосредственно участвовал в сборе и подготовке биоматериала и проведении изменения кардио-феморальной скорости пульсовой волны. В дополнение к этому, автор занимался сбором всех необходимых клинических и анамнестических данных, маршрутизацией пациентов при проведении лабораторных и инструментальных исследований, а также формированием базы данных. Кроме того, автором проведен статистический анализ полученных данных, систематизация результатов, формулирование основных выводов работы и публикацию полученных данных в научных журналах, рецензируемых ВАК и Scopus.

Публикации

По теме исследования были опубликованы 22 научные публикации, из которых 9 статей представлены в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science Core Collection, входящих во второй quartиль (Q2) по импакт-фактору JCR.

Объем и структура

Диссертационная работа представлена на 125 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение, выводы, заключения, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа включает 19 таблиц и проиллюстрирована 9 рисунками. Библиографический список насчитывает 223 источника, из которых 13 являются отечественными и 210 – зарубежными.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из двух этапов, ретроспективного и проспективного исследований, объединенных общей тематикой.

Общий дизайн работы приведен на рисунке 1.

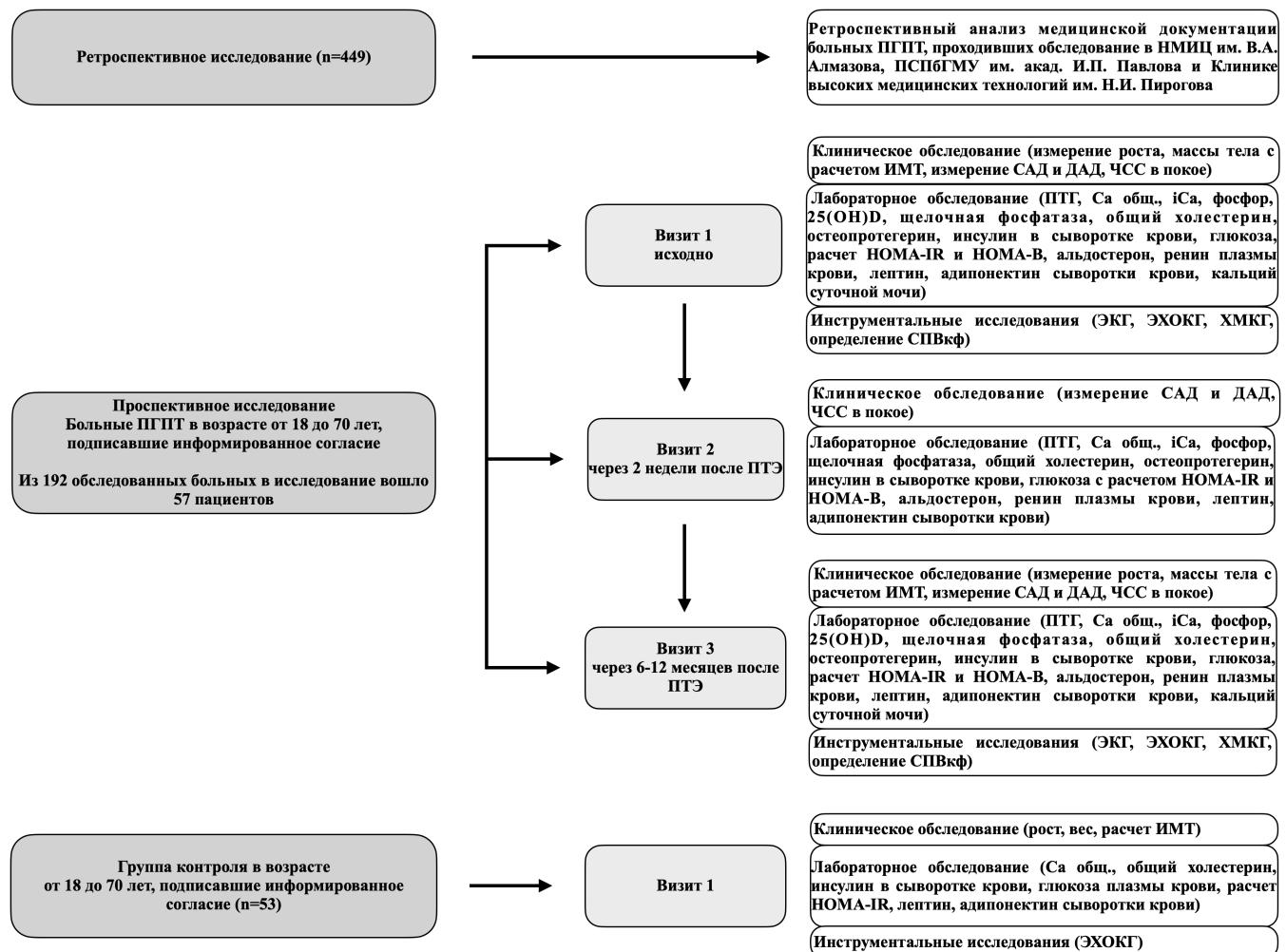


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПТГ – паратиреоидный гормон;

Са общ – кальций общий, iСа – кальций ионизированный; НОМА-IR – индекс

инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; ЭХОКГ – эхокардиография; ХМКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; СПВкф – кардио-феморальная скорость распространения пульсовой волны

В ретроспективном исследовании с целью изучения клинических форм ПГПТ, а также распространенности ССЗ при ПГПТ был проведен анализ 449 историй болезней пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ им. В.А. Алмазова, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ в период с 2011 по 2019 гг. На основании имеющихся лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических данных, результатов гистологического исследования и заключений специалистов, проведен анализ имеющихся клинических форм ПГПТ, особенностей течения и послеоперационного периода. Оценена встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ.

При проведении проспективного исследования обследовано 192 больных ПГПТ, наблюдавшихся в отделениях эндокринологии и хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, отделении эндокринной хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2020 по 2022 гг. Критериями включения являлись верифицированный, согласно действующим клиническим

рекомендациям, диагноз ПГПТ, возраст от 18 до 70 лет и подписанное информированное согласие. К критериям невключения относились: вторичный и третичный гиперпаратиреоз; гиперкальциемический криз на момент осмотра; семейные формы первичного гиперпаратиреоза; текущие острые состояния (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), хронические заболевания в фазе декомпенсации или тяжелой степени выраженности; некомпенсированный гипо- и гипертиреоз; сахарный диабет любого генеза; неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие в анамнезе кардиомиопатий, врожденных или приобретенных пороков сердца, миокардитов, хронической сердечной недостаточности III – IV функционального класса по NYHA и/или 2а-3 стадии, пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие аорто-коронарное шунтирование или эндоваскулярную ангиопластику, персистирующая или постоянная форма фибрилляции предсердий; хроническая болезнь почек С3б - С5 стадии; беременность и лактация; прием глюкокортикоидов; онкологические заболевания в течение последних 5 лет.

На основании критериев включения и невключения в исследование из 192 больных были отобраны 57 человек. Клиническое обследование (измерение роста, массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), определение уровня систолического и диастолического давления, измерение частоты сердечных сокращений), забор и биобанкирование сыворотки и плазмы крови с последующей лабораторных оценкой были проведены исходно, через 2 недели и через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии. В те же сроки из инструментальных исследований выполнены эхокардиография (ЭХОКГ), холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМКГ) и измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВкф).

Для сравнения параметров ЭХОКГ больных ПГПТ была сформирована контрольная группа, которую составили 53 женщины – участницы исследования ЭССЕ-РФ без нарушений кальций-fosфорного обмена, сопоставимых по возрасту и ИМТ.

Лабораторные методы исследования

Автоматический биохимический анализатор «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использовали для определения уровня глюкозы плазмы, общего холестерина, креатинина сыворотки крови, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы. Показатель рСКФ рассчитан по формуле CKD-EPI.

Определение содержания 25(OH)D в сыворотке крови осуществлялось на иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммunoанализа на микрочастицах определяли уровень. Оценка обеспеченности витамином D проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», по данным которых значение 25(OH)D в сыворотке крови равное и выше 30,0 нг/мл принималось за нормальную обеспеченность витамином D, в диапазоне от 20,0 и менее 30,0 нг/мл – за недостаточность, а значения ниже 20,0 нг/мл за дефицит витамина D.

Автоматический иммунохимический анализатор «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя использованы для определения уровня ПТГ (референсный интервал 15,0 - 65,0 пг/мл) и инсулина (референсный интервал 17,8 - 173,0 пмоль/л) методом электрохемилюминесцентного анализа.

Методом иммуноферментного анализа на приборе-микроридере «Anthos 2020» (Anthos Labtec instruments, Австрия) с использованием диагностических наборов производителя (ELISA kit, DRG Diagnostic, Германия) определяли уровни лептина, адипонектина сыворотки крови, а также уровни ренина и альдостерона плазмы крови. Для исключения первичного альдостеронизма у обследованных пациентов интервал 0,52–37,83 был принят за референтные значения альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Концентрация остеопротегерина (ОПГ) определялась методом иммуноферментного анализа с использованием наборов производителя (ELISA, Biomedica Medizinprodukte GmbH, Германия).

Индекс инсулинерезистентности НОМА-IR рассчитывался по формуле: инсулин(мкМЕ/мл) × глюкоза(ммоль/л) / 22,5. Значение НОМА-IR > 2,7 расценивалось как наличие инсулинерезистентности. Перевод значений уровня инсулина из пмоль/л в мкМЕ/мл осуществлялся по формуле: пмоль/л х 0,144 = мкЕд/мл. Для расчета индекса функциональной активности β-клеток (НОМА-В) была использована формула: (20 × инсулин (мкМЕ/мл)) / (глюкоза (ммоль/л) - 3,5).

Инструментальные методы исследования

Эхокардиография (ЭХОКГ) выполнялась с помощью эхокардиографического аппарата VIVID E9 (GE Healthcare Ltd., Chicago, IL, USA). Линейные параметры оценивались в М-режиме, объемные показатели и фракция выброса оценивалась в В-режиме. Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью монитора ЭКГ «КАРДИОТЕХНИКА-04-8» (ООО «ТД «Инкарт», Россия). Электрокардиограмма в покое записывалась с помощью потративного электрокардиографа MAC 1600 (GE Healthcare Ltd., Chicago, IL, USA). Определение кардио-феморальной скорости пульсовой волны выполнено методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor CvMS, AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia).

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа данных был использован комплект программ IBM SPSS Statistics for Mac ver. 28 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Все переменные имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем результаты были описаны с использованием медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Анализ динамики полученных числовых значений проводился с расчетом величины относительного изменения показателя (Δ). Для уточнения статистической значимости при сравнении групп были использованы критерии Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп). Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Оценка значимости различий качественных показателей проводилась с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона или теста Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества переменных проведено построение логистической регрессионной модели. Для уточнения прогностических критериев, расчёта их чувствительности и специфичности, а также точки отсечения, была построена кривая операционных характеристик (ROC-анализ). Оптимальная точка разделения определялась показателем, уровню которого соответствовала максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, полученные в ходе ROC-анализа. С целью описания относительного риска рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Анализ клинических форм и оценка встречаемости

сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом

Первым этапом исследования был проведен ретроспективный анализ данных 449 пациентов с доказанным диагнозом ПГПТ. Были проведена оценка данных, включающих в себя результаты лабораторных и инструментальных исследований, результаты оперативного лечения при его наличии и гистологического исследования материала.

Возраст пациентов варьировал от 23 до 87 лет, и медиана составила 59 лет. Среди больных преобладали женщины, соотношение мужчин и женщин составило примерно 1:13. Больные старше 55 лет составили 65,5% обследованных. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика больных первичным гиперпаратиреозом

Параметры	Значение показателя Ме [Q25; Q75], n (%)
Возраст, лет	59 [53; 66]
Возраст старше 55 лет, n (%)	294 (65,5)
Женщины/Мужчины, n (%)	418/31 (93,1/6,9)
ИМТ, кг/м ²	29,5 [25,0; 33,0]
Длительность заболевания, годы	1,0 [1,0; 2,5]
Остеопороз, n (%)	197 (43,9)
Патологические переломы, n (%)	46 (10,2)
Остеодистрофии, n (%)	7 (1,6)
Нефролитиаз и/или нефрокальциноз, n (%)	144 (32,1)
Желчекаменная болезнь, n (%)	70 (15,9)
Язвенная болезнь, n (%)	47 (10,5)
Эрозивные гастриты и рефлюкс-эзофагиты в обострении, n (%)	40 (8,9)
ССЗ, n (%)	289 (64,4)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	50 (11,1)
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

Сporадический ПГПТ был выявлен у 429 больных, 18 больных имели доказанный синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1типа и 2а типа. В одном случае была выявлена мутация SDHB и у одного больного имела место карцинома окколощитовидной железы (ОЩЖ). Пациенты с синдромом МЭН, карциномой ОЩЖ и мутацией SDHB были исключены из дальнейшего анализа.

Клинические формы ПГПТ были представлены в основном манифестной формой заболевания, которая была выявлена в 56,4% случаев, в то время как асимптомный вариант встречался у 43,6% пациентов. При сравнении групп пациентов с манифестной и асимптомной формами ПГПТ (таблица 2) были выявлены различия в концентрации ПТГ крови.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был определен только у четверти больных ПГПТ. Дефицит витамина D встречался в 43% случаев, недостаточность – в 19% случаев с одинаковой частотой в группах больных с различной клинической формой заболевания ($p=0,91$).

Таблица 2 – Характеристика больных с манифестной и асимптомной формами первичного гиперпаратиреоза

Показатель	Манифестная форма ПГПТ (n=242) Me [Q25; Q75]	Асимптомная форма ПГПТ (n=187) Me [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	60 [53; 67]	59 [52; 66]	0,19
Женщины/Мужчины, n (%)	232/17 (93,2/6,8)	186/14 (93,0/7,0)	0,94
ИМТ, кг/м ²	28,2 [25,6; 32,7]	26,8 [24,2; 31,2]	0,16
ССЗ, n (%)	169 (69,8)	116 (62,0)	0,09
Нарушения углеводного обмена, n (%)	33 (13,3)	18 (9,0)	0,18
Множественные аденоомы, n (%)	8 (3,3)	9 (4,8)	0,46
Остеопороз, n (%)	137 (56,6)	69 (36,9)	0,001
ПТГ, пг/мл	189 [131; 312]	168 [123; 242]	0,038
Са общ., ммоль/л	2,79 [2,64; 2,95]	2,77 [2,67; 2,90]	0,78
iСа, ммоль/л	1,48 [1,40; 1,57]	1,48 [1,40; 1,57]	0,95
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,81; 1,09] n=115	0,96 [0,79; 1,09] n=61	0,87
Ca*P, ммоль ² /л ²	2,65 [2,27; 3,19]	2,62 [2,24; 3,01]	0,51
ЩФ, Ед/л	87 [70; 132]	97 [72; 127]	0,87
Суточная кальциурия, ммоль/сут	8,8 [4,4; 11,4]	8,7 [3,1; 9,9]	0,46
25(OH)D, нг/мл	14,1 [9,3; 19,3] n=60	16,1 [11,2; 20,5] n=40	0,16

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iСа – ионизированный кальций; Ca*P – кальций-фосфорное произведение; ЩФ - щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

Большая часть пациентов (51,7%) имела висцеральные проявления в виде преимущественного поражения почек (нефролитиаз и/или нефрокальциноз). Костная форма ПГПТ в виде патологических переломов и/или фиброзно-кистозного остеита встречалась несколько реже – в 13,6% случаев, сочетание проявлений со стороны скелета и почек обнаружены в 9,5% случаев. Больные с клиническими проявлениями ПГПТ со стороны ЖКТ были выделены в отдельную группу (таблица 3).

Было выявлено, что пациентов с преимущественным поражением почек отличали большая доля мужчин в данной группе ($p=0,039$), в то время как больных с костной формой ПГПТ в основном представляли женщины. Установлено, что поражение почек имели 94,1% мужчин с манифестной формой ПГПТ и только 59,1% женщин.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика больных с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза

Показатель	Костная форма (n=33) Мe [Q25;Q75]	Висцеральная форма с поражением почек (n=125) Мe [Q25;Q75]	Смешанная (костная+ почечная) форма (n=23) Мe [Q25;Q75]	Другие проявления (n=61) Мe [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	64 [54; 71]	58 [51; 66]	61 [54; 67]	62 [56; 68]	0,08
Женщины/Мужчины, n (%)	33/0 (100,0)	114/13 (89,8/10,2)	23/3 (88,5/11,5)	61/1 (98,4/1,6)	0,039
ИМТ, кг/м ²	27,5 [22,4; 30,8]	28,1 [25,6; 32,8]	29,7 [28,3; 33,]	28,9 [24,9; 36,1]	0,23
ССЗ, n (%)	24 (70,6)	81 (63,8)	18 (69,2)	48 (77,4)	0,30
Нарушения углеводного обмена, n (%)	5 (14,7)	16 (12,6)	4 (15,8)	8 (12,9)	0,97
ПТГ, пг/мл	222 [151; 430]	189 [137; 355]	187 [102; 272]	182 [122; 255]	0,19
Са общ., ммоль/л	2,76 [2,65; 2,92]	2,86 [2,67; 2,97]	2,64 [2,60; 2,79]	2,77 [2,66; 2,82]	0,10
iCa, ммоль/л	1,47 [1,35; 1,55]	1,50 [1,40; 1,60]	1,46 [1,40; 1,50]	1,47 [1,38; 1,59]	0,19
Фосфор, ммоль/л	0,91 [0,78; 1,06]	0,92 [0,81; 1,13]	0,90 [0,86; 1,30]	0,88 [0,77; 0,99]	0,42
Са*Р, ммоль ² /л ²	2,45 [2,28; 2,86]	2,66 [2,27; 3,22]	2,81 [2,49; 3,51]	2,39 [2,08; 3,19]	0,07
ЩФ, Ед/л	132 [72; 394]	81 [61; 119]	97 [70; 119]	82 [61; 134]	0,62
Суточная кальциурия, ммоль/сут	6,2 [4,3; 9,5]	9,5 [5,6; 12,3]	4,0 [3,7; 8,5]	9,2 [7,8; 12,4]	0,14
25(OH)D, нг/мл	11,1 [9,2; 18,5] n=11	15,4 [10,2; 27,2] n=23	12,4 [8,8; 17,7] n=20	12,8 [7,8; 17,8] n=14	0,44

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; Са*Р – кальций-fosфорное произведение; ЩФ - щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

Проведенный корреляционный анализ выявил связи между ПТГ и iCa ($r=0,464$, $p<0,0001$) и Са общ. ($r=0,258$, $p<0,0001$); уровнем фосфора ($r=-0,313$, $p<0,0001$) и уровнем ЩФ ($r=0,334$, $p=0,02$). Также, прослеживалась связь между 25(OH)D и уровнем iCa ($r=-0,352$, $p=0,0007$) и Са общ. ($r=-0,412$, $p=0,03$) крови.

Установлено, что заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия напряжения, нарушения ритма, артериальная гипертензия, а также кардиомиопатия различного генеза, страдали 285 (66,4%) больных ПГПТ (рисунок 2).



Рисунок 2 – Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом

Встречаемость ССЗ у больных с манифестной и асимптомной формами ПГПТ не отличались (69,8% и 62,0% соответственно, $p=0,09$). Выявлено, что возраст и ИМТ больных ПГПТ как с манифестной, так и асимптомной формами, имеющих ССЗ, были выше по сравнению с больными ПГПТ без ССЗ (медиана 62 и 54 года соответственно, $p<0,0001$ и 31,8 и 26,7 кг/м² соответственно, $p<0,0001$), а показатель рСКФ был ниже (74 и 91 мл/мин/1,73м² соответственно, $p=<0,0001$).

Для выявления факторов, ассоциированных с наличием ССЗ, был проведен ROC-анализ. Факторами, повышающими риск заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ, были: возраст старше 59 лет, ИМТ более 27,3 кг/м², рСКФ менее 82,5 мл/мин/1,73м², уровень 25(OH)D менее 16,4 нг/мл (рисунок 3).

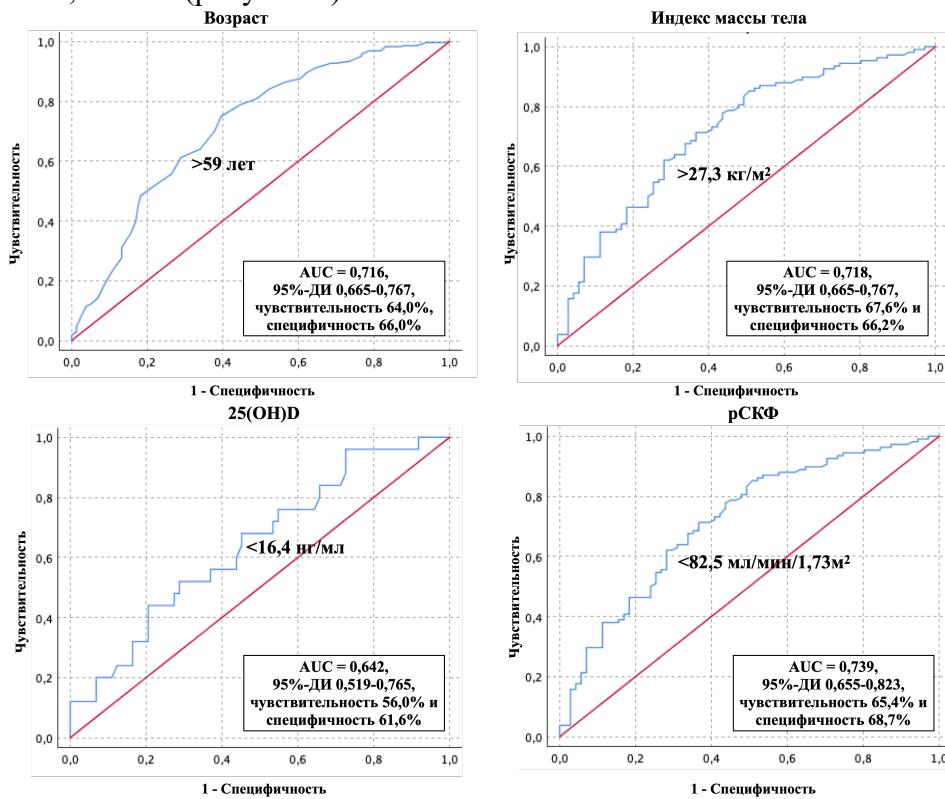


Рисунок 3 – Факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом по данным ретроспективного исследования (ROC-анализ)

2. Особенности клинического течения и показатели ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное наблюдение

2.1 Характеристика больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное наблюдение

В период с 2020 по 2022 гг. из 192 больных ПГПТ, обратившихся для обследования и лечения в отделения эндокринологии и хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова и ПСПБГМУ им.акад. И.П. Павлова критериям включения и невключения соответствовали 57 больных в возрасте от 18 до 70 лет, которые вошли в проспективную часть исследования.

Медиана возраста больных составила 58 лет (53; 66 лет). Большинство исследуемых составили женщины – 53 человек (93,0%). Основные характеристики пациентов, включенных в проспективное наблюдение, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные клинические и лабораторные характеристики больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное исследование

Параметры	Значение показателя Me [Q25; Q75], n (%)	Референсный интервал
Возраст, лет	58 [54; 62]	-
Женщины/Мужчины, n (%)	53/4 (93,0/7,0)	-
ИМТ, кг/м ²	26,2 [21,6; 30,8]	18,5 – 24,9
ССЗ, n (%)	39 (68,4)	-
ПТГ, пг/мл	181,2 [120,3; 295,1]	15,0–65,0
Са общ., ммоль/л	2,83 [2,68; 2,97]	2,15–2,65
iCa, ммоль/л	1,43 [1,36; 1,49]	1,11–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,95 [0,82; 1,08]	0,81–1,45
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	6,2 [4,8; 9,1]	2,5–8,0
Креатинин, мкмоль/л	67,5 [62,0; 81,8]	50,0–97,0
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	84 [68; 92]	>90
25(OH)D, нг/мл	24,0 [15,0; 35,3]	
Нормальный уровень, n (%)	22 (38,6)	
Недостаточность, n (%)	10 (17,5)	30,0–100,0
Дефицит, n (%)	25 (43,9)	
Инсулин, пмоль/л	63,2 [49,6; 111,7]	17,8 – 173,0
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	3,5 – 6,1
HOMA-IR	2,9 [1,5; 3,9]	0,0 – 2,7
HOMA-B, %	114,1 [70,4; 201,3]	>48,9
Ренин, пг/мл	19,23 [8,1; 47,0]	2,1 – 61,8
Альдостерон, пг/мл	113,4 [66,2; 168,2]	13,4 – 233,6
АРС	5,38 [2,27; 17,32]	0,52 – 37,83
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,8]	0,0 – 20,0
Лептин, нг/мл	14,46 [3,34; 24,84]	3,7–11,1
Адипонектин, нг/мл	9,54 [5,29; 13,43]	8,2 – 19,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидрокси-витамин D; HOMA-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β-клеток «Homeostasis model assessment»; АРС – альдостерон-рениновое соотношение; ОПГ – остеопротегерин

Как и в ретроспективной части исследования, большая часть больных имела манифестную форму ПГПТ – 38 (66,7%) человек. Больные с манифестной формой ПГПТ отличались более высокими уровнями ионизированного кальция (1,45 и 1,39 ммоль/л соответственно, p=0,03) и суточной кальциурии (7,4 и 4,7 ммоль/сут. соответственно, p=0,006), а также более низким ИМТ (25,4 и 29,1 кг/м² соответственно, p=0,039). При этом встречаемость ССЗ и ожирения в группах не отличалась.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили ряд закономерностей. Так, ИМТ был положительно связан с уровнем инсулина ($r=0,358$; $p=0,020$) и значением HOMA-IR ($r=0,389$; $p=0,021$). Кроме того, ИМТ был ассоциирован с уровнем ионизированного кальция крови ($r=-0,349$; $p=0,012$). Уровень ОПГ находился в обратной зависимости с уровнем фосфора ($r=-0,467$; $p=0,009$) сыворотки крови. Также была выявлена положительная корреляция между значениями ОПГ и возрастом пациентов ($r=0,421$; $p=0,005$). При проведении корреляционного анализа в подгруппах была выявлена ассоциация ПТГ и индекса HOMA-B у больных асимптомной формой ПГПТ ($r=0,687$; $p=0,010$), а у больных с манифестным течением ПГПТ индекс HOMA-B был ассоциирован с концентрацией лептина ($r=0,462$; $p=0,030$).

2.2 Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования у больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное исследование

Среди 57 больных ПГПТ, включенных в проспективное наблюдение, сердечно-сосудистые заболевания были выявлены у 39 человек (68,4%), из которых артериальной гипертензией страдали более половины пациентов ($n=35$, 61,4%). Нарушения ритма были выявлены у 12 больных, а нарушения проводимости – у 11 пациентов.

Клинические и лабораторные параметры были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных первичным гиперпаратиреозом в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний

Параметры	ПГПТ + ССЗ ($n=39$) Ме [Q25; Q75]	ПГПТ без ССЗ ($n=18$) Ме [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	64 [58; 68]	41 [29; 55]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,9 [25,0; 32,1]	21,9 [19,9; 25,1]	<0,001
ПТГ, пг/мл	180,0 [127,6; 354,6]	181,6 [105,0; 290,2]	0,92
Са общ., ммоль/л	2,84 [2,72; 3,00]	2,76 [2,64; 2,90]	0,43
iCa, ммоль/л	1,43 [1,34; 1,50]	1,42 [1,37; 1,48]	0,82
Фосфор, ммоль/л	0,94 [0,84; 1,07]	1,01 [0,73; 1,11]	0,95
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	82 [67; 90]	89 [71; 107]	0,06
25(OH)D, нг/мл	30,0 [15,0; 37,0]	20,5 [13,2; 27,3]	0,26
Глюкоза, ммоль/л	5,38 [4,84; 5,83]	5,10 [4,97; 5,26]	0,14
Инсулин, пг/мл	98,2 [49,6; 156,1]	60,1 [43,5; 73,8]	0,06
HOMA-IR	3,50 [1,93; 6,72]	1,80 [1,17; 2,13]	0,004
HOMA-B, %	141,7 [68,9; 216,8]	105,3 [89,0; 131,5]	0,24
OXC, ммоль/л	5,59 [4,65; 6,18]	4,65 [4,30; 5,26]	0,032
ОПГ, пмоль/л	4,09 [2,39; 5,75]	2,93 [2,23; 3,90]	0,043
Ренин, пг/мл	24,8 [8,19; 66,6]	17,1 [7,1; 37,3]	0,21
Альдостерон, пг/мл	96,7 [67,2; 171,7]	126,1 [64,6; 166,2]	0,91
АРС	4,51 [1,81; 15,9]	8,74 [4,20; 21,56]	0,16
Лептин, нг/мл	20,7 [6,5; 30,9]	7,8 [2,1; 18,8]	0,027
Адипонектин, мг/л	9,31 [5,96; 15,55]	9,54 [4,48; 11,38]	0,44

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций сыворотки крови; iCa – ионизированный кальций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидрокси-витамин D; HOMA-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; OXC – общий холестерин; ОПГ – остеопротегерин; АРС – альдостерон-рениновое соотношение

Как видно из представленных в таблице 5 данных, больные ПГПТ с ССЗ были старше и имели больший показатель ИМТ. Различий по уровню показателей кальций-fosфорного обмена у пациентов с ССЗ и без ССЗ получено не было. Однако, пациенты с ССЗ отличались более высокими уровнями ОПГ, общего холестерина и лептина в сравнении с больными ПГПТ без ССЗ. Несмотря на отсутствие различий между уровнями инсулина и глюкозы у больных с ПГПТ с ССЗ показатель индекса инсулинерезистентности HOMA-IR был выше ($p=0,004$).

Показатели углеводного обмена, уровни адипоцитокинов, а также значения общего холестерина и 25(OH)D, полученные у женщин с ПГПТ, были сопоставлены с данными у женщин группы контроля без нарушения кальций-фосфорного обмена, сопоставимых по возрасту и ИМТ, ранее обследованных в рамках исследования ЭССЕ. Проведенное сравнение не показало различий в лабораторных показателях помимо разницы в уровне общего кальция крови.

При проведении корреляционного анализа среди больных ПГПТ и ССЗ была выявлена ассоциация между уровнем альдостерона и показателем суточной кальциурии ($r=0,829$, $p=0,042$), а также уровнем 25(OH)D и концентрацией адипонектина ($r=0,435$, $p=0,038$). Кроме того, в группе больных ПГПТ без ССЗ выявлена прямая ассоциация между уровнем ионизированного кальция и глюкозы плазмы крови ($r=0,645$, $p=0,017$).

Параметры ремоделирования сердца и сосудов по результатам эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и кардио-феморальной скорости пульсовой волны у больных первичным гиперпаратиреозом

При проведении анализа показателей ЭХОКГ учитывались имеющиеся различия референсных гендерных значений. Принимая во внимание тот факт, что среди всех включенных в исследование больных ПГПТ на долю мужчин приходилось 7,4% (4 пациента), было решено из анализа данных их исключить.

Параметры ЭХОКГ, полученные у женщин с ПГПТ, были сопоставлены с данными у женщин без нарушения кальций-фосфорного обмена, сопоставимых по возрасту и ИМТ, ранее обследованных в рамках исследования ЭССЕ ($n=53$).

При сравнении группы женщин с ПГПТ и группы контроля при сопоставимом возрасте и ИМТ значимых различий в показателях ЭХОКГ выявлено не было. Однако, женщины с ПГПТ чаще страдали артериальной гипертензией ($p=0,034$) (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика показателей эхокардиографии у женщин с первичным гиперпаратиреозом и женщин группы контроля

Параметры	Больные ПГПТ ($n=53$) Ме [Q25; Q75]	Группа контроля ($n=53$) Ме Ме [Q25; Q75]	p
ЛП, мм	41 [36; 43]	38 [34; 42]	0,17
КДР ЛЖ, мм	48 [45; 53]	44 [41; 48]	0,19
КСР ЛЖ, мм	29 [28; 30]	30 [27; 32]	0,66
МЖП, мм	10 [9; 11]	10 [8; 11]	0,46
ЗС, мм	9 [8; 10]	9 [7;10]	0,18
ММ ЛЖ, г	164 [118; 237]	127 [77; 142]	0,022
ИММ ЛЖ, г/м ²	83 [74; 97]	81 [58; 103]	0,34
КДО ЛЖ, мл	97 [90; 104]	85 [79; 104]	0,13
иКДО, мл/м ²	52,0 [44,6; 58,7]	56,8 [46,5; 59,9]	0,46
КСО ЛЖ, мл	33 [30; 37]	33 [28; 40]	0,96
иКСО, мл/м ²	19,5 [16,1; 23,1]	18,7 [15,7; 21,9]	0,53
УО ЛЖ, мл	64 [60; 70]	59 [50; 71]	0,12
ФВ, %	64 [59; 65]	61 [60; 65]	0,69
E/A	0,79 [0,72; 1,05]	0,86 [0,71; 1,11]	0,65
РДЛА, мм рт.ст.	29 [25; 32]	28 [24; 30]	0,39
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (56,6%)	20 (37,7%)	0,034

Примечание: ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСР ЛЖ – конечно-sistолический размер ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка ЛЖ; ЗС – задняя стенка ЛЖ; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛД; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; иКДО – индекс КДО; КСО ЛЖ – конечно-sistолический объем ЛЖ; иКСО – индекс КСО; УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; Е/A – соотношение скорости волны Е к волне А; РДЛА – расчетное давление в легочной артерии

Анализ результатов ХМКГ показал наличие транзиторной АВ-блокады у 10 человек, у девяти из которых имела место транзиторная АВ-блокада 1 степени и у троих – транзиторная АВ-блокада 2 степени. У одной пациентки была зарегистрирована транзиторная СА-блокада 2

степени. У двенадцати больных ПГПТ были выявлены нарушения ритма сердца в виде частых предсердных или желудочковых экстрасистол, эпизоды пароксизмальной желудочковой тахикардии и пароксизмальной предсердной тахикардии. Эпизоды удлинения интервала QTc встречались у 5 больных, укорочения интервала QTc в данной обследованной группе не наблюдалось.

Значение СПВкф оценено у 40 больных. За нормальные значения принималась скорость менее 10 м/с. Показатель выше 10 м/с был выявлен лишь у двух пациентов. При проведении корреляционного анализа показатель СПВкф был ассоциирован с уровнем общего кальция ($r=0,627$; $p<0,001$) сыворотки крови.

Необходимо отметить, что у шести женщин с ПГПТ по результатам ЭХОКГ выявлена кальцификация аортального клапана, включая одну пациентку с поражением как аортального, так и митрального клапанов. Различий в клинических и лабораторных характеристиках больных с кальцификацией клапанов в сравнении с больными без кальцификации, в основном, выявлено не было, за исключением возраста больных (68 и 61 год соответственно, $p=0,045$) и уровня ОПГ (5,29 и 3,31 пмоль/л соответственно, $p=0,034$). Результаты проведенного ROC-анализа продемонстрировали, что уровень ОПГ выше 4,32 пмоль/л может рассматриваться как дополнительный фактор риска кальцификации клапанов сердца (AUC 0,774; 95%-ДИ 0,625-0,923; чувствительность 80,0%, специфичность 76,9%).

Корреляционный анализ не показал наличие связей между параметрами ЭХОКГ и показателями кальций-fosфорного обмена. В то же время, соотношение Е/А было ассоциировано с уровнями ОПГ ($r=-0,397$; $p=0,040$), инсулина ($r=-0,469$; $p=0,012$) и индексом HOMA-IR ($r=-0,534$; $p=0,029$), а объем левого предсердия коррелировал с инсулином ($r=0,453$; $p=0,039$), индексом HOMA-IR ($r=0,502$; $p=0,002$) и уровнем лептина ($r=0,508$; $p=0,037$). Дополнительно, были выявлены корреляции между уровнем общего ($r=-0,409$; $p=0,038$), ионизированного кальция ($r=-0,489$; $p=0,010$) и длительностью интервала QT в течение суток, и между уровнем общего кальция и показателями СПВкф ($r=0,627$; $p<0,001$).

3. Показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у больных первичным гиперпаратиреозом в различные сроки после селективной паратиреоидэктомии

Из пятидесяти семи больных, включенных в исследование, за время наблюдения оперативное лечение было проведено у 50 пациентов. От хирургического лечения отказалось трое больных, у 4 было решено воздержаться от оперативного лечения, продолжить наблюдение в динамике и консервативное лечение.

В ранний послеоперационный период у всех больных отмечалось снижение уровня ПТГ более чем на 50%. У пяти больных в после операции сохранялся повышенный уровень ПТГ в сыворотке крови выше референсного интервала, с последующей нормализацией показателя на фоне терапии препаратами витамина D. Данные этих больных не учитывались при проведении анализа в этот период послеоперационного наблюдения (таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные параметры больных первичным гиперпаратиреозом исходно, через 2 недели и через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	Через 6-12 мес. после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p1, p2, p3*
ПТГ, пг/мл	181,2 [120,3; 295,1]	42,2 [15,4; 63,3]	44,2 [37,1; 57,0]	p1<0,001; p2=0,002, p3=0,093
Са общ., ммоль/л	2,83 [2,68; 2,97]	2,25 [2,20; 2,40]	2,36 [2,21; 2,43]	p1<0,001; p2=0,002; p3=0,96
Фосфор, ммоль/л	0,95 [0,82; 1,08]	1,21 [1,01; 1,38]	1,22 [1,15; 1,29]	p1=0,002; p2=0,005; p3=0,67
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	84 [68; 92]	70 [56; 81]	90 [74; 109]	p1=0,014; p2=0,62; p3=0,039

Продолжение таблицы 7

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	Через 6-12 мес. после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p1, p2, p3*
25(OH)D, нг/мл	24,0 [15,0; 35,3]	–	37,7 [26,6; 42,4]	p2=0,031
Ренин, пг/мл	19,23 [8,1; 47,0]	17,6 [11,6; 58,7]	14,9 [6,7; 44,8]	p1=0,052; p2=0,09; p3=0,33
Альдостерон, пг/мл	113,4 [66,2; 168,1]	114,4 [87,7; 171,1]	95,9 [63,7; 100,3]	p1=0,97; p2=0,68; p3=0,58
АРС	5,38 [2,27; 17,32]	7,90 [2,65; 13,14]	6,80 [1,85; 10,3]	p1=0,60; p2=0,11; p3=0,99
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	4,70 [3,98; 5,46]	4,91 [4,50; 5,32]	p1=0,029; p2=0,07; p3=0,44
Инсулин, пг/мл	98,2 [49,6; 156,9]	74,8 [56,8; 116,2]	68,2 [41,3; 93,4]	p1=0,68; p2=0,17; p3=0,46
HOMA-IR	2,9 [1,5; 3,9]	2,20 [1,75; 3,43]	2,00 [1,35; 3,10]	p1=0,35; p2=0,14; p3=0,18
HOMA-B, %	114,1 [70,4; 201,3]	229,1 [152,4; 412,9]	162,4 [94,7; 221,8]	p1=0,025; p2=0,034; p3=0,041
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,89]	4,26 [3,07; 5,57]	4,16 [3,18; 5,71]	p1=0,94; p2=0,59; p3=0,75
Лептин, нг/мл	14,46 [3,34; 24,80]	7,83 [2,10; 18,80]	17,30 [8,80; 27,70]	p1=0,78; p2=0,38; p3=0,86
Адипонектин, мг/л	9,54 [5,29; 13,43]	10,21 [8,40; 12,25]	10,17 [4,87; 13,60]	p1=0,43; p2=0,07; p3=0,33

*p1 – значимость при сравнении исходных показателей с показателями через 2 недели после ПТЭ; p2 – значимость при сравнении исходных показателей с показателями через 6-12 месяцев после ПТЭ; p3 – значимость при сравнении показателей 2 недели после ПТЭ и через 6-12 месяцев после ПТЭ

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон; iCa – ионизированный кальций, Са общ. – общий кальций; 25(OH)D – 25-гидрокси-витамин D; АРС – альдостерон-рениновое соотношение; HOMA-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β-клеток «Homeostasis model assessment»; ОПГ – остеопротегерин, ПТЭ – паратиреоидэктомия

Как видно из представленных данных, изменений активности РААС и ОПГ в послеоперационном периоде не произошло. Уровень инсулина не изменялся, в то время как концентрация глюкозы плазмы крови снизилась в послеоперационном периоде (5,2 и 4,6 ммоль/л, p=0,029), а значение индекса HOMA-B повысилось (114,1% и 229,1% соответственно, p=0,025).

Корреляционный анализ показал наличие ассоциаций через 2 недели после ПТЭ между уровнем ренина и инсулина ($r=0,449$; $p=0,021$), а также индексом HOMA-IR ($r=0,592$; $p=0,002$) и лептином ($r=0,505$; $p=0,019$); концентрация ПТГ была ассоциирована с уровнем остеопротегерина ($r=0,381$; $p=0,046$). Данные ассоциации не выявлялись до оперативного лечения.

Из 50 больных после ПТЭ сорок один пациент согласился пройти обследование через 6-12 месяцев. Девять пациентов были исключены из проспективного наблюдения в связи с потерей контакта ($n=6$) или отказом от продолжения исследования ($n=3$).

У троих из 41 больного через 6-12 месяцев был выявлен рецидив ПГПТ, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в анализ на этапе 6-12 месяцев после ПТЭ вошло 38 больных.

Через 6-12 месяцев отмечалось повышение уровня 25(OH)D в сравнении с исходными данными, а также снижение значения индекса HOMA-B в сравнении с показателями, полученными через 2 недели после ПТЭ. Показатели активности РААС, показатели углеводного обмена, а также уровень адipoцитокинов и остеопротегерина не изменились.

В период через 6-12 месяцев ПТЭ у 38 больных ПГПТ были проведены ЭХОКГ и ХМКГ. Сравнение данных с исходными результатами не показало динамики линейных и объемных показателей, а также длительности интервалов PQ и QT по данным ХМКГ. Однако, из 12 больных у восьмерых отсутствовали ранее выявленные нарушения ритма сердца по данным ХМКГ через 6-12 месяцев после ПТЭ, а транзиторная АВ-блокада, имевшая место у 10 человек, отсутствовала у шестерых. Транзиторная СА-блокада, имевшая место у одной пациентки, также не была выявлена в послеоперационном периоде. Лишь у одного больного удалось отменить антигипертензивную терапию после проведенной ПТЭ с сохранением нормального уровня артериального давления.

4. Предикторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных первичным гиперпаратиреозом (результаты ROC-анализа)

Проведенный ROC-анализ выявил факторы, связанные с ССЗ у больных ПГПТ. Так, к факторам, повышающим риск ССЗ у больных ПГПТ, можно отнести: возраст старше 53 лет, ИМТ выше 25,6 кг/м², расчетную СКФ менее 87,5 мл/мин/1,73м², индекс HOMA-IR более 2,0, уровень общего холестерина выше 5,4 ммоль/л, уровень остеопротегерина выше 3,74 нмоль/л, уровень лептина выше 12,0 нг/мл (рисунок 4).

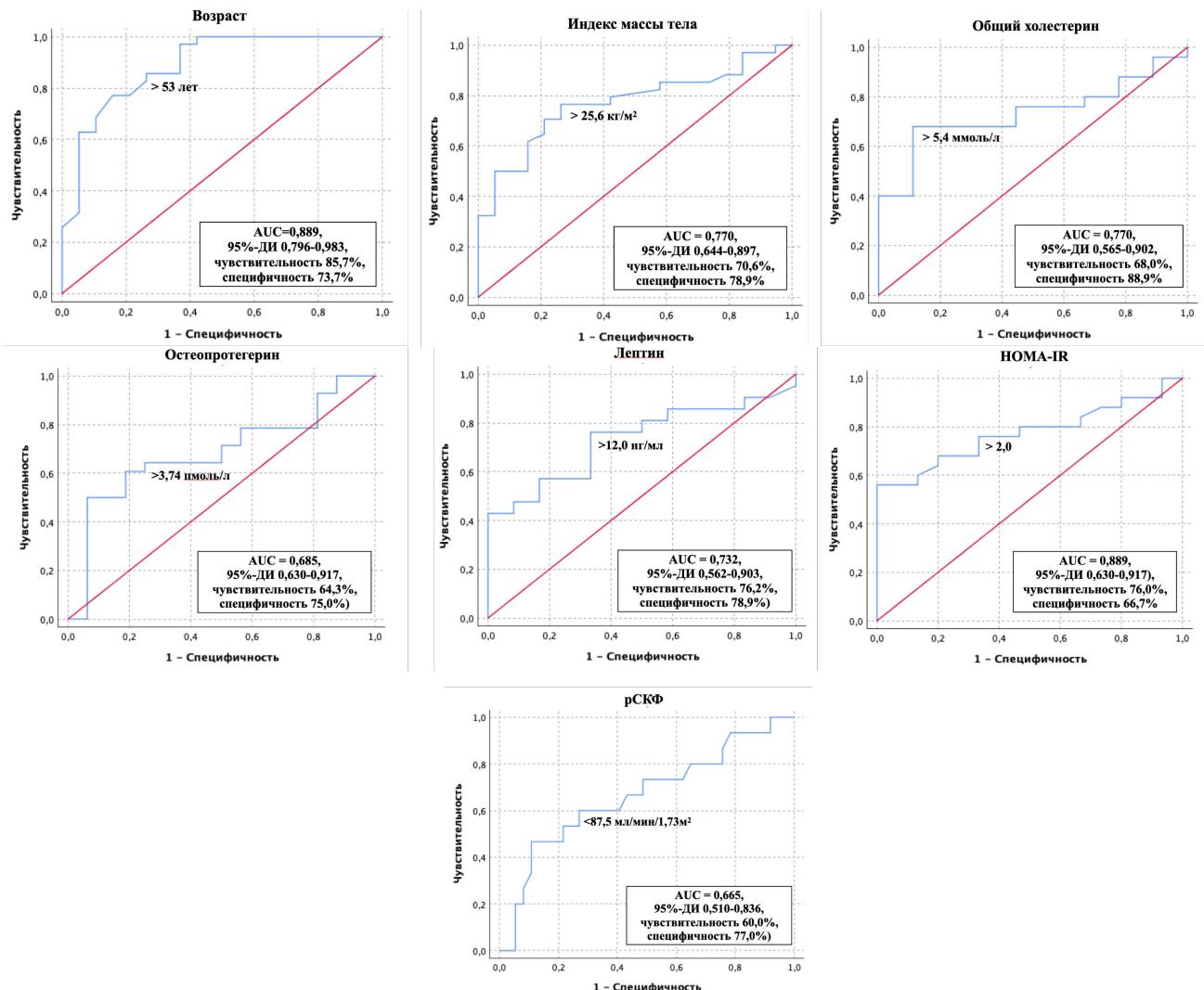


Рисунок 4 – Факторы риска, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ROC-анализ)

Дополнительно, были проанализированы классические факторы риска ССЗ. Так, избыточная масса тела или ожирение повышало риск ССЗ в 6,2 раза (ДИ 1,6 – 23,4, p=0,005), а индекс HOMA-IR более 2,7 – в 14,7 раз (ДИ 1,7 – 129,7, p=0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования не установили значимых различий в процессах ремоделирования сердца и сосудов у больных первичным гиперпаратиреозом в сравнении с контрольной группой. Кроме того, в послеоперационном периоде отсутствовали значимые изменения в процессах ремоделирования миокарда. Вместе с тем, в раннем послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня глюкозы плазмы крови с последующим возвращением к исходным значениям в период 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии. Дополнительно, повышение функциональной активности β -клеток как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде в сравнении с исходными значениями, может свидетельствовать о влиянии паратиреоидного гормона и кальция крови на секрецию инсулина, что диктует необходимость оценки состояния углеводного обмена у больных первичным гиперпаратиреозом. Кроме того, несмотря на отсутствие динамики уровня остеопротегерина до и после оперативного лечения, проведенное исследование позволило определить уровень ОПГ выше 3,74 пмоль/л как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день противоречивые данные, подтверждающиеся результатами проведенного исследования, для уточнения механизмов влияния кальций-fosфорного обмена на сердечно-сосудистую систему и оценки обратимости изменений при первичном гиперпаратиреозе требуются дальнейшие дополнительные программы с, возможно, более длительным наблюдением за больными.

Полученные результаты, позволили сформулировать следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний составляет 66,4% вне зависимости от клинической формы первичного гиперпаратиреоза. Среди сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом чаще встречается артериальная гипертензия, реже – нарушения проводимости и ритма, а также кальцификация клапанов сердца.

2. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не зависит от клинической формы первичного гиперпаратиреоза и наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, концентрация лептина и остеопротегерина не связаны с клинической формой первичного гиперпаратиреоза, но выше у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у больных без сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Нормализация уровня кальция и паратиреоидного гормона в сыворотке крови не ассоциирована с изменением концентрации альдостерона, ренина, адипоцитокинов и уровня остеопротегерина в раннем (2 недели) и позднем (12 месяцев) послеоперационном периодах. В то же время, у больных первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии наблюдается улучшение показателей углеводного обмена в виде снижения уровня глюкозы плазмы крови и повышения индекса HOMA-B.

4. Установлено, что параметры ремоделирования сердца у больных первичным гиперпаратиреозом не отличаются от аналогичных в контрольной группе, а также остаются неизменными через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии. Больных с асимптомным вариантом первичного гиперпаратиреоза отличает наличие больших значений объемных показателей левого желудочка и индекса массы миокарда по сравнению с больными с манифестной формой первичного гиперпаратиреоза.

5. У больных первичным гиперпаратиреозом уровень лептина, инсулина, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и остеопротегерина ассоциированы с большими линейными размерами и объемными показателями левого желудочка независимо от клинической формы первичного гиперпаратиреоза и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие кальцификации клапанов сердца сопровождается более высоким содержанием остеопротегерина в сыворотке крови. Скорость распространения пульсовой волны у больных первичным гиперпаратиреозом ассоциирована с концентрацией кальция в сыворотке крови.

6. К предикторам сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом относятся возраст более 53 лет, индекс массы тела более 25,6 кг/м², снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 82,5 мл/мин/1,73м², снижение уровня 25(OH)D менее 16,4 нг/мл. Дополнительно, вклад в наличие сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом могут вносить уровень остеопротегерина выше 3,74 пмоль/л, а также лептина выше 12,0 нг/мл и индекса НОМА-IR выше 2,0.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом преобладания манифестной формы первичного гиперпаратиреоза в диспансерное обследование пациентов, особенно старше 55 лет, целесообразно включать определение уровня кальция крови для раннего выявления доклинических форм заболевания.

Высокая встречаемость первичного гиперпаратиреоза и сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость включение в протокол обследования больных эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиографии, особенно у лиц старше 53 лет, имеющих избыточную массу тела или ожирение, а также нарушения углеводного обмена.

При наличии сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом требуется более длительный, чем 12 месяцев, период наблюдения с целью оценки параметров ремоделирования сердца и сосудов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящем исследовании установлена высокая встречаемость сердечно-сосудистой патологии у больных первичным гиперпаратиреозом, преимущественно артериальной гипертензии, что дает перспективы для дальнейшего анализа параметров ремоделирования сердца и сосудов у больных с различными клиническими формами и длительностью заболевания. Дополнительно, для дальнейшего уточнения характера повреждения сердечно-сосудистой системы необходимо проведение исследований в группе молодых пациентов без известных сердечно-сосудистых заболеваний. Также, полученные результаты свидетельствуют о необходимости более длительного (более 1 года) наблюдения за пациентами после хирургического лечения.

Кроме того, в нашем исследовании было отмечено повышение индекса функциональной активности β-клеток НОМА-В после паратиреоидэктомии, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения характера влияния нарушений кальций-fosфорного обмена на секрецию инсулина.

Дополнительно, перспективное направление для дальнейшей разработки темы является выявленный в нашем исследовании новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – остеопротегерин. Целесообразно планирование и проведение исследований по уточнению механизмов повышения остеопротегерина при сердечно-сосудистой патологии как в группах с нарушением кальций-фосфорного обмена (больные первичным гиперпаратиреозом, гипопаратиреозом, пациенты с остеопорозом, дефицитом витамина D), так и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без нарушений кальций-фосфорного обмена.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования / Л. Г. Яневская, Т. Л. Каронова, И. В. Слепцов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 19-29.
2. Первичный гиперпаратиреоз как причина кальцифицирующего панкреатита и сахарного диабета у молодой женщины / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Л. Г. Яневская [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 6(48). – С. 128-135.

3. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом / Л. Г. Яневская, К. А. Погосян, А. Н. Семенова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 12. – С. 914-919.
4. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез / Т. Л. Каронова, К. А. Погосян, Л. Г. Яневская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 64-72.
5. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy / L. G. Yanevskaya, T. Karonova, A. R. Bakhtiyarova [et al.] // Endocrine Connections. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 248-255.
6. Место двусторонней ревизии шеи при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / Д. М. Бузанаков, И. В. Слепцов, А. А. Семенов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 22-29.
7. Случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза с клиническим проявлением в виде фиброзно-кистозного остеита, осложнившего развитием гипокальциемии в послеоперационном периоде / К. А. Погосян, Л. Г. Яневская, А. Н. Семенова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 102-108.
8. Возможности ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином как метода топической диагностики аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Д. В. Рыжкова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 88-95.
9. ¹¹C-methionine PET/CT and conventional imaging techniques in the diagnosis of primary hyperparathyroidism / K. A. Pogosyan, T. L. Karonova, D. V. Ryzhkova [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 2352-2363.
10. Сравнение ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином и ¹¹C-холином при визуализации аденом околощитовидных желез: проспективное исследование / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Д. В. Рыжкова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – № 2(15). – С. 45-52.
11. Яневская, Л. Г. Эхокардиографические параметры и уровень остеопротегерина у больных первичным гиперпаратиреозом / Л. Г. Яневская, К. А. Погосян, Т. Л. Каронова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 96
12. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза / Т. Л. Каронова, Л. Г. Яневская, К. А. Погосян [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 65.
13. Развитие синдрома "голодных костей" в послеоперационном периоде у пациентки с осложнением первичного гиперпаратиреоза в виде фиброзно-кистозного остеита / К. Я. Погосян, Л. Г. Яневская, А. Н. Семенова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 98-99.