

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Яневская

Любовь Геннадьевна

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	
1.1 Механизмы влияния паратиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему при первичном гиперпаратиреозе	17
1.2 Первичный гиперпаратиреоз, ожирение и нарушение углеводного обмена	19
1.3 Первичный гиперпаратиреоз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	23
1.4 Первичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и сердечно-сосудистые факторы риска	25
1.5 Первичный гиперпаратиреоз и остеопротегерин.....	27
1.6 Первичный гиперпаратиреоз и ремоделирование сердечно-сосудистой системы	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования.....	36
2.2 Клинические методы обследования	39
2.3 Лабораторные методы обследования	40
2.4 Расчетные методы исследования	42
2.5 Инструментальные методы исследования	43
2.6 Методы статистического анализа	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Анализ клинических форм и оценка встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом	46
3.2 Особенности клинического течения и показатели ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное наблюдение.....	52
3.2.1 Характеристика больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное наблюдение	52
3.2.2 Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования у больных первичным гиперпаратиреозом, включенных в проспективное исследование	58
3.2.3 Предикторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных	

первичным гиперпаратиреозом (результаты ROC-анализа).....	70
3.3 Показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у больных первичным гиперпаратиреозом в различные сроки после проведенной селективной паратиреоидэктомии.....	72
3.3.1 Клинико-лабораторные параметры у больных первичным гиперпаратиреозом через 2 недели после паратиреоидэктомии	72
3.3.2 Клинико-лабораторные и инструментальные параметры у больных первичным гиперпаратиреозом через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии.....	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваний как в мире, так и в Российской Федерации [4, 184]. При этом, заболевания эндокринной системы могут вносить дополнительный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии [184].

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) относится к заболеваниям с классическим поражением костей, почек и верхних отделов желудочно-кишечного тракта [123]. Кроме того, в последние годы часто обсуждается рост числа больных с так называемыми «неклассическими» формами ПГПТ, в том числе с поражением сердечно-сосудистой системы [48]. Повреждения сердечно-сосудистой системы вполне закономерны и обусловлены наличием рецепторов к паратиреоидному гормону (ПТГ) 1 типа (ПТГр1) и 2 типа (ПТГр2) [177], 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 [173].

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 [78]. В некоторых исследованиях показано, что снижение частоты возникновения аритмий, в том числе снижение количества экстрасистол у больных ПГПТ, наблюдается после проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ) [171]. 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 [193]. Вместе с тем, некоторые авторы отмечают снижение уровня альдостерона, а также снижение инсулинерезистентности после ПТЭ [166, 32]. 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 ясными.

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 проведения 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 бессимтомном 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 [29, 148]. 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 малочислены, и их результаты показали наличие структурной патологии миокарда и аритмий у женщин с ПГПТ, а также возможный регресс выявленных изменений после проведенной паратиреоидэктомии [13]. 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 паратиреоидэктомии 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 НОМА-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 НОМА-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 (НМИЦ 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 апробация 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 апробация 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 Российской конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими метаболическим заболеванием скелета с международным участием (онлайн, 2020); VIII Российской 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 «Иновационные 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 «Иновации 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 кардиофеморальной 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

квартиль (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 209 – зарубежными.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по встречаемости эндокринным заболеванием и составляет от 0,4 до 82 случая на 100 000 населения, что равносильно 1% популяции [220]. В России широкомасштабные исследования по оценке распространенности ПГПТ малочисленны. По данным отечественного онлайн-регистра ПГПТ встречаемость ПГПТ на 2017 год в России составляла 1,3 на 100 000 населения. При этом в Москве и Московской области встречаемость была 7,6 и 6,1 случай на 100 000 населения [10]. По данным за 2021 год в реестре насчитывается уже более 4400 больных ПГПТ [11].

Чаще всего (около 75-85% случаев) ПГПТ является результатом доброкачественной аденомы одной из околощитовидных желез (ОЩЖ), однако в 15% случаев причиной могут быть множественные аденомы [195], а в менее 1% случаев – карцинома ОЩЖ [220]. Средний возраст дебюта ПГПТ находится в промежутке от 50 до 60 лет [220]. ПГПТ более характерен для женщин с соотношением мужчин и женщин по данным исследования стран Северной Америки и Европы 1:3 соответственно [156]. В России по данным отечественного онлайн-регистра ПГПТ на 2019 год мужчины составили лишь 9,3% случаев (178 человек из 1914 больных ПГПТ). При этом в возрасте от 30 лет соотношение мужчин и женщин составило 1:5, а в возрасте старше 50 лет мужчин было меньше, чем женщин в 16 раз [10].

Известно, что до 95% случаев ПГПТ является спорадическим заболеванием и после хирургического лечения в большинстве случаев достигается ремиссия. Тем не менее, до 5-10% случаев ПГПТ может быть связано с наследственными заболеваниями. Наиболее часто (2-4% случаев) ПГПТ встречается в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа [79]. Кроме того, ПГПТ может быть в рамках наследственного изолированного гиперпаратиреоза, синдрома МЭН 2а и 4 типов, семейной гипокальциурической гиперкальциемии,

синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти и других более редких синдромов [219].

Классическими проявлениями ПГПТ ранее считались нарушения со стороны эффекторных органов паратиреоидного гормона (ПТГ) – костная система, почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Однако, с 70-х годов XX века, после внедрения в рутинный скрининг определение уровня кальция крови, все чаще стали выделять и асимптомную форму, диагностируемую лишь на основании лабораторных данных [219]. Кроме того, с 2000-х годов с более частым определением уровня ПТГ в клинической практике появилось и понятие нормокальциемического ПГПТ, протекающего без повышения уровня кальция крови [42]. В настоящее время продолжается дискуссия о том, является ли нормокальциемический ПГПТ начальной стадией асимптомной формы или же представляет собой отдельный вариант течения ПГПТ [62]. Стоит отметить, что нормокальциемический вариант ПГПТ требует обязательного исключения вторичных причин повышения ПТГ, включая дефицит или недостаточность витамина D.

Несмотря на явное доминирование клинических проявлений ПГПТ со стороны основных органов-мишеней, имеются данные и о так называемых неклассических проявлениях, в частности с вовлечением сердечно-сосудистой и нервной систем [139].

О возможном поражении сердечно-сосудистой системы при повышении уровня ПТГ стали говорить еще в конце 60-х годов XX века. Данные некоторых исследований показали наличие ассоциации ПГПТ с артериальной гипертензией [27], нарушениями ритма и проводимости [31, 171], повреждениями сосудистой стенки [26, 103, 187]. Однако, механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при ПГПТ остаются до конца не ясными.

Влияние кальция на сердечно-сосудистую систему обсуждается достаточно давно. Известно, что при гиперкальциемии могут возникать характерные изменения на ЭКГ в виде укорочения интервала QT и удлинение интервала PQ, что приводит к развитию, в том числе жизнеугрожающих, нарушений ритма и проводимости [51, 121]. Однако, и уровень ПТГ может быть фактором риска

развития сердечно-сосудистых событий [51]. Результаты ранее проведенных исследований показали, что у больных без ПГПТ уровень ПТГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [148].

Таким образом, изменения в сердечно-сосудистой системе при ПГПТ могут быть обусловлены как эффектом гиперкальциемии на ткани, так и непосредственным влиянием ПТГ на ткани через специфические рецепторы [200].

1.1 Механизмы влияния паратиреоидного гормона на сердечно-сосудистую систему при первичном гиперпаратиреозе

Известно, что ПТГ воздействует на различные ткани через специфические рецепторы первого и второго типов (ПТГр1 и ПТГр2) [200]. ПТГр1 связаны с двумя подтипами G-белков: Gs-белком, активирующим циклический аденоzinмонофосфат (цАМФ), что приводит к повышению активности протеинкиназы А (каноничный путь), и Gq-белком, активирующим фосфолипазу С, что приводит к повышению протеинкиназы С (неканоничный путь) [151]. Установлено, что ПТГр1 экспрессируются в основном в почечных канальцах и костной ткани и участвуют в поддержании кальций-фосфорного гомеостаза, стимулируют пролиферацию и дифференцировку костной и хрящевой ткани, а также повышают экспрессию креатинкиназы [185]. Также, ПТГр1 экспрессируются в миокарде, в печени, легких, жировой ткани и надпочечниках (особенно в клубочковой зоне) [163], а лигандами этого рецептора являются как сам ПТГ, так и ПТГ-подобный пептид (ПТГпП) [164]. Исследователи полагают, что через эти рецепторы ПТГ повышает синтез белка и активность цитозольной креатинкиназы, а также протеинкиназы С, таким путем приводя к гипертрофии миокарда [178].

ПТГр2 также являются рецепторами, связанными с семейством G-белков, лигандом которых является ПТГ, но не ПТГпП [206]. Однако, в конце 90-х годов XX века был выявлен еще один лиганд ПТГр2, представленный в головном мозге

и половых клетках – тубероинфундибулярный пептид 39 [205]. При этом, ПТГр2 экспрессируются не только в головном мозге, но и в сетчатке, слюнных железах, поджелудочной железе, яичках, костной системе, а кроме того, в большом количестве обнаруживаются в эндотелии сосудистой стенки, в особенности крупных артерий, включая аорту [71]. Также, в крупных артериях ПТГр2 обнаруживается в гладких миоцитах, в эндокарде и в меньшей степени в миокарде [71]. Согласно проведенным исследованиям, связь ПТГ как с ПТГр1, так и с ПТГр2 приводит к вазодилатации. Однако, при хроническом повышении ПТГ может развиваться парадоксальный эффект в виде вазоконстрикции за счет повышения уровня эндотелина-1, интерлейкина-6, β 1-интегрина и коллагена в гладких миоцитах сосудистой стенки [145].

Кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) также играют важную роль в поддержании гомеостаза кальция. Как и рецепторы ПТГ, CaSR являются рецепторами, связанными с G-белком [46]. Основное место их расположения – паратироциты. Именно с их помощью происходит активация секреции ПТГ для поддержания постоянства уровня кальция крови [194]. Однако, CaSR экспрессируются не только в клетках ОЩЖ, но и во многих других органах и тканях человека (сердце, кишечник, почки, головной мозг, кожа, островки поджелудочной железы, легкие и другие), где участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [173]. В β -клетках поджелудочной железы активация CaSR усиливает секрецию инсулина, в том числе и без стимуляции глюкозой [17]. Экспрессия CaSR в эндотелии, гладких миоцитах артерий, периваскулярных нервах обуславливает участие кальция в пролиферативных процессах, а также поддержании тонуса сосудов [46]. В эндотелии CaSR активируется повышением внеклеточного кальция, что в свою очередь приводит к высвобождению внутриклеточного кальция из эндоплазматического ретикулума с увеличением активности NO-синтетазы и последующей эндотелий-ассоциированной вазодилатацией [188]. В то же время, некоторые исследователи продемонстрировали, что в гладкомышечных клетках сосудов активация CaSR наоборот способствует вазоконстрикции [204].

Известно, что кальцификация сосудов является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти [131]. Согласно данным проведенных исследований, снижение экспрессии CaSR в гладких миоцитах сосудов приводит к их кальцификации, а добавление кальцимиметиков, активирующих CaSR, ассоциировано со снижением минерализации сосудов [44, 45]. Таким образом, результаты имеющихся исследований демонстрируют протективную роль CaSR в процессах кальцификации сосудистой стенки.

Суммируя вышесказанное следует отметить, что наличие рецепторов ПТГ и CaSR как в сосудистой стенке и в миокарде может подтверждать влияние как кальция, так и непосредственно ПТГ на сердечно-сосудистую систему, что объясняет высокую встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ [48].

1.2 Первичный гиперпаратиреоз, ожирение и нарушение углеводного обмена

Как известно, ожирение является одним из независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [101]. Исследования, свидетельствующие о влиянии ПТГ на индекс массы тела (ИМТ) малочисленны и их данные весьма противоречивы.

Известно, что на адипоцитах присутствуют ПТГр1, активация которых происходит в зависимости от концентрации ПТГ. В условиях физиологических концентраций ПТГ через ПТГр1 активирует канонический сигнальный путь Gs-белок – цАМФ – протеинкиназа А, который в адипоцитах приводит к активации липолиза [192]. Однако, при концентрациях ПТГ, превышающих физиологические, может активироваться и неканонический сигнальный путь Gq-белок – фосфолипаза С – инозитол-3-фосфат – внутриклеточный кальций – протеинкиназа С, что приводит к стимуляции цАМФ-независимого липолиза [146]. Так, по данным некоторых исследований, ПТГ обладает выраженным липолитическим эффектом, особенно на фоне устранения ингибитора фосфодиэстеразы-4, что ассоциировано

с высвобождением большого количества свободных жирных кислот в кровоток и, возможно, с повышением инсулинерезистентности [146, 165].

В отличие от белой жировой ткани, бурая жировая ткань ответственна за термогенез [135]. Результаты некоторых ранее проведенных исследований показали, что ПТГ и ПТГпП могут усиливать термогенез в бурой жировой ткани, а также могут влиять на процессы перехода белой жировой ткани в бурую [165]. Кроме того, обсуждается вопрос стимулирования ПТГ выработки регуляторов термогенеза (термогенина, коактиватор 1-альфа рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма и йодтиронин дейодиназа 2 типа), что сопровождается повышением экспрессии гена термогенина в бурой жировой ткани и гена лептина в белой жировой ткани у больных ПГПТ [147, 165]. Вероятно, с этим механизмом связано, в некоторых случаях, развитие кахексии и саркопении у больных с тяжелыми формами ПГПТ, а также у больных, получающих заместительную почечную терапию.

В то же время, в литературе встречаются исследования, демонстрирующие прямую взаимосвязь между повышенным уровнем ПТГ и ИМТ. Так, в исследовании Е. Камушеева и коллег были продемонстрированы положительные корреляционные связи между уровнем ПТГ и ИМТ, однако, несмотря на полученные результаты, независимыми предикторами ожирения оказались только более низкий уровень кальция крови и более высокий уровень ПТГ [118]. Необходимо отметить, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови в данном исследовании не определялся, в связи с этим остается непонятным сам ли ПТГ или дефицит витамина D стимулировал липогенез через активацию провоспалительных цитокинов и снижение активности фосфодиэстеразы-4 в адипоцитах [68, 146]. По данным мета-анализа, представленном группой авторов во главе с M.J. Bolland, также выявлена положительная взаимосвязь между уровнем ПТГ и ИМТ [33]. Вместе с тем, в исследованиях, где не включались пациенты со средней или тяжелой степенью гиперкальциемии и манифестным течением ПГПТ, такой взаимосвязи выявлено не было [33, 61]. Стоит отметить, что большая часть исследований, в которых были получены положительные корреляции между ПТГ

и массой тела, были выполнены на выборках больных с асимптомным вариантом ПГПТ или его легким течением.

Представляет интерес описанная в литературе связь между уровнем ПТГ и концентрацией адипокинов, дисбаланс которых характерен для ожирения. Известно, что лептин, являющийся пептидным гормоном и отвечающий за энергетический обмен, представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Характер взаимосвязи между лептином и ПТГ до конца остается не ясным. Предполагается, что ПТГ через ПТГр1 рецепторы в жировой ткани усиливает экспрессию гена лептина [165]. Результаты некоторых исследований показали, что уровень лептина выше у больных ПГПТ в сравнении с контрольной группой [54]. Дополнительно, другие исследования продемонстрировали не только корреляционные связи между концентрацией лептина и ПТГ, но и снижение уровня лептина в динамике после ПТЭ [56, 172], что подтверждает предположение о том, что высокий ПТГ может рассматриваться в качестве предиктора высокого уровня лептина крови [73]. Однако, наравне с вышеприведенными данными, есть исследования, в которых данные закономерности не выявлены [128]. Например, при оценке параметров в популяции больных вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) корреляционные связи между ПТГ, лептином и жировой массой тела найдены лишь в случаях средней тяжести течения заболевания при отсутствии ассоциаций в группе больных с тяжелым течением ХБП [34].

Другой адипоцитокин, адипонектин, вырабатывается жировой тканью путем активации гамма-рецепторов, активированных пролифератором пероксисом – PPAR- γ [88]. Согласно данным некоторых исследований, адипонектин может оказывать положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину [22], снижать уровень триглицеридов и провоспалительных цитокинов [86], а также обладать антиатеросклеротическим [16] и кардиопротективным эффектами [191]. Точный характер взаимодействия ПТГ и адипонектина также до конца не установлен. В литературе можно найти данные, свидетельствующие о повышении уровня адипонектина после ПТЭ у больных ПГПТ [87], а также на фоне лечения

цинакальцетом у больных ВГПТ [207]. В то же время, встречаются работы, демонстрирующие более низкий уровень адипонектина у больных ПГПТ с метаболическим синдромом по сравнению с группой контроля [54], а также данные об отсутствии влияния ПТГ на концентрацию адипонектина [172]. Дополнительно, описано, что снижение секреции адипонектина может быть обусловлено недостаточностью или дефицитом витамина D [35].

Нарушения углеводного обмена у больных ПГПТ также активно обсуждаются в литературе. Известно, что встречаемость сахарного диабета (СД) 2 типа при ПГПТ составляет около 8%, а нарушенная толерантность глюкозы выявляется с частотой до 40% случаев, что значимо выше, чем в популяции [122]. Нарушения углеводного обмена провоцируют повышение риска сердечно-сосудистых событий [111]. Однако, связь нарушений секреции инсулина или нарушения чувствительности к инсулину у больных ПГПТ требует уточнения. Присутствие ПТГр2 в клетках поджелудочной железы, в том числе и в β -клетках, дает предпосылки к влиянию ПТГ на секрецию инсулина [71]. Результаты ранее опубликованных исследований показали, что при остром повышении уровня ПТГ секреция инсулина дозозависимо возрастет. В то же время, при сохранении высокого уровня ПТГ длительное время секреция инсулина может значительно снижаться [72]. Дополнительно, активация CaSR в β -клетках поджелудочной железы способствует усилению секреции инсулина, что может приводить к гиперинсулинемии в условиях супрафизиологической концентрации внеклеточного кальция [198]. Это предположение может подтверждаться отсутствием нарушений углеводного обмена у больных с нормокальциемическим вариантом ПГПТ [112].

Дополнительно, существуют данные, свидетельствующие о влиянии ПТГ на чувствительность тканей к инсулину. Так, в исследовании *in vitro* при введении рекомбинантного ПТГ (1-84) в популяции адипоцитов наблюдалось снижение экспрессии глюкозных транспортеров GLUT-1 и GLUT-4 [55]. Результаты других исследований продемонстрировали более высокий уровень индекса инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»

(HOMA-IR) у больных ПГПТ в сравнении с группой контроля, а также ассоциацию HOMA-IR как с ПТГ, так и с уровнем общего кальция крови [113]. Кроме того, в некоторых работах отмечено снижение уровня инсулина и HOMA-IR после ПТЭ [32]. Необходимо отметить, что в литературе имеются и противоположные данные [76]. Гиперкальциемия самостоятельно может оказывать негативное влияние на развитие печеночной и периферической инсулинерезистентности через подавление активности рецепторов инсулина и ингибирование гликолиза [157]. Стоит отметить, что повышенный уровень кальция приводит к повышению секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) путем стимуляции CaSR на макрофагах и макроцитах [199], что в условиях избыточной массы тела или ожирения может дополнительно способствовать развитию метаболического синдрома [109].

Как упоминалось выше, CaSR экспрессируются на поверхности адипоцитов [53], и их активация регулирует дифференцировку и адипогенез путем повышения экспрессии PRAR γ [197], а также ингибирует липолиз путем снижения активности протеинкиназы А [110].

В связи с вышесказанным, можно предположить прямое влияние гиперкальциемии и на жировой обмен. Однако, данных о подобных взаимосвязях в настоящее время недостаточно, что подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

1.3 Первичный гиперпаратиреоз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

О связях ПТГ и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) известно с начала 70-х годов XX века [200]. Альдостерон и альдостерон-рениновое соотношение (АРС) являются известными предикторами возникновения сердечно-сосудистых событий, а повышение активности РААС относится к ключевым звеньям развития артериальной гипертензии (АГ) [52]. Результаты ряда исследований подтверждают наличие экспрессии рецепторов ПТГ в клетках

клубочковой зоны надпочечников [149], в связи с чем эксперты предполагают возможное воздействие ПТГ на сердечно-сосудистую систему через активацию РААС, увеличение жёсткости сосудистой стенки и ускорение процессов ремоделирования миокарда [30, 58]. Таким образом, сочетание активации РААС и повышения уровня ПТГ может усиливать их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и приводить к возникновению или прогрессированию ССЗ.

В литературе обсуждается несколько механизмов активации РААС. Так, результаты исследования, проведенного во главе с С.М. Isales продемонстрировали как непосредственное дозозависимое влияние ПТГ на выработку альдостерона, так и влияние через усиление действия ангиотензина II путем повышения уровня внутриклеточного кальция [149]. Дополнительно, в исследовании Olgaard K. и коллег было показано повышение секреции альдостерона изолированными клетками сетчатой зоны надпочечников крыс на 200% в сравнении с исходными данными после стимуляции ПТГ (1-84) и ПТГ (1-34) [80]. Кроме того, результаты ранее проведенных исследований выявили более высокий уровень альдостерона у больных ПГПТ по сравнению с группой контроля, а также наличие положительных корреляционных связей между уровнем альдостерона и ренина не только с концентрацией ПТГ, но и общего и ионизированного кальция крови [155, 201].

В то же время, некоторыми исследователями выдвинуто предположение, что ПТГ может непосредственно влиять на секрецию ренина. Подтверждением этому могут служить результаты исследования F. Grant и соавторов, которые показали повышение уровня ренина плазмы при инфузии ПТГ (1-34) без значимого повышения уровня кальция крови [115]. Также, в этом исследовании наблюдалась тенденция к повышению уровня альдостерона и ангиотензина II [155]. Однако, в литературе имеются и противоположные данные, свидетельствующие об отсутствии влияния введения ПТГ (1-34) на уровень активности ренина плазмы [58].

Еще одним механизмом регуляции активности РААС может быть повышение уровня кальция крови. Известно, что кальций является одним из важнейших

участников передачи сигнала для осуществления внутриклеточных функций, а также действует как ко-фактор для многих ферментов, участвуя в процессе секреции ряда биологических веществ, включая гормоны [36]. Юкстагломерулярные клетки, вырабатывающие ренин, являются одной из немногих тканей, где повышение внеклеточного кальция может оказывать блокирующий секрецию эффект. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что острая гиперкальциемия приводит к снижению секреции ренина [37, 38]. В противоположность этому, в условиях хронической гиперкальциемии отмечается повышение секреции ренина [98], однако, такие данные малочисленны и требуют дополнительного подтверждения.

Влияние повышенного уровня ПТГ на активность РААС у больных ПГПТ имеет подтверждение и по результатам исследований, проводивших оценку концентрации ренина и альдостерона в послеоперационном периоде. Так, некоторыми исследователями отмечен факт снижения уровня альдостерона и улучшение показателей сердечно-сосудистой системы на фоне нормализации уровня ПТГ [166]. В то же время, некоторые авторы отмечают, что такой эффект характерен только для больных молодого возраста без исходной артериальной гипертензии [2]. Наравне с этими данными имеются и противоположные результаты, свидетельствующие как об отсутствии различий в уровне показателей РААС в сравнении с группой контроля, так и об отсутствии динамики показателей РААС до и после ПТЭ [23, 100].

Таким образом, как высокий уровень ПТГ, так и высокий уровень кальция крови может оказывать негативное влияние на повышение активности РААС, лежащей в основе нарушений ремоделирования сердца и сосудов у больных ПГПТ.

1.4 Первичный гиперпартиреоз, дефицит витамина D и сердечно-сосудистые факторы риска

Хорошо известно, что низкий уровень обеспеченности витамином D играет важную роль в клиническом течение ПГПТ и ассоциирован с более тяжелыми

проявлениями болезни [212]. Однако, если ранее дефицит или недостаточность витамина D как у больных ПГПТ, так и в общей популяции [5], наблюдались практически у 80% [183], то в настоящее время доля таких пациентов сокращается благодаря проведению своевременной оценки 25(OH)D в крови и назначению препаратов витамина D [214]. Известно, что коррекция дефицита витамина D является важным фактором снижения риска гипокальциемии после ПТЭ [217], а также оказывает положительный эффект на клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, включая активность РААС [107]. Таким образом, необходимость коррекции низкого уровня витамина D у пациентов ПГПТ сегодня нашла отражение в международных и отечественных клинических рекомендациях [6, 116].

Результаты ранее проведенных исследований показали возможную связь между низким уровнем 25(OH)D крови и повышением массы тела [182], а также нарушениями со стороны липидного и углеводного обменов. Так, полученные ранее данные продемонстрировали, что изменение метаболизма витамина D у больных ожирением в виде депонирования 25(OH)D в адипоцитах и образование неактивной формы 24,25(OH)₂D в жировой ткани являются основными факторами, приводящими к снижению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [92, 140, 215]. Кроме того, дефицит витамина D ассоциирован с повышением уровня провоспалительных цитокинов, концентрация которых принимает активное участие в формировании различных компонентов метаболического синдрома [75], а снижение кальцитриола и активация липогенеза, как следствие дефекта его эффектов, ассоциировано с увеличением жировой массы [75]. Следует отметить и возможность повышения секреции лептина как при низкой обеспеченности витамином D, так и генетически детерминированном состоянии рецепторов витамина D [91]. Однако, такие взаимосвязи требуют дальнейшего исследования, так в настоящее время носят противоречивый характер [56, 179].

Дополнительно, следует учитывать и тот факт, что у больных ПГПТ, как и в общей популяции, в условиях дефицита витамина D могут иметь место более частые нарушения углеводного обмена [190]. Так, в литературе имеются данные,

свидетельствующие в пользу наличия прямой связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и индексом HOMA-В, а также обратной связи с уровнем инсулина, гликированного гемоглобина и HOMA-IR [93, 213], а также снижением риска СД 2 типа при повышении 25(OH)D [180]. Следует отметить, что не только уровень 25(OH)D, но и генетически детерминированное состояние рецептора витамина D может оказывать влияние на чувствительность тканей к инсулину [211]. Как указывалось выше, концентрация провоспалительных цитокинов также зависит от уровня 25(OH)D крови и изменение их экспрессии в сторону снижения ассоциировано с повышением чувствительности тканей к инсулину и увеличением утилизации глюкозы [211].

Связь между дефицитом витамина D и артериальной гипертензией можно проследить в некоторых исследованиях, результаты которых продемонстрировали наличие более высокого уровня альдостерона и ренина плазмы крови, а также более высокие показатели артериального давления (АД) у больных с низким уровнем 25(OH)D крови [130]. Однако, вклад дефицита витамина D в формирование АГ у больных ПГПТ остается не до конца изученным.

Таким образом, как в популяции, так и у больных ПГПТ дефицит витамина D может выступать в качестве неклассического фактора сердечно-сосудистого риска.

1.5 Первичный гиперпаратиреоз и остеопротегерин

Остеопротегерин (ОПГ) относится к суперсемейству факторов некроза опухоли и экспрессируется остеобластами [43]. Основной функцией ОПГ является связывание лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) с рецептором-активатором ядерного фактора каппа-В, что снижает активность остеокластов и замедляет скорость резорбции костной ткани [143].

Дополнительно, ОПГ экспрессируется и клетками иммунной системы, кардиомиоцитами, почками, печенью, селезенкой, эндотелием и гладкими миоцитами сосудов [43, 143]. Считается, что остеопротегерин выполняет

защитную функцию в сосудистой стенке, препятствуя кальцификации [203], что может подтверждаться данными, демонстрирующими связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом [125]. Стоит отметить, что в стенке сосудов экспрессируются все звенья цепи ОПГ/RANK/RANKL [60]. Согласно имеющимся данным, RANKL усиливает кальцификацию гладких миоцитов сосудистой стенки путем повышения белка морфогенеза костей 4 типа [167], а связывая RANKL, ОПГ может тормозить процессы кальцификации. Согласно данным мета-анализа, уровень ОПГ ассоциирован с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта [141], а по некоторым данным еще и является фактором риска сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС и атеросклерозом [142].

С учетом стимулирующего влияния ПТГ процессов костной резорбции, можно предположить изменение (повышение) концентрации ОПГ и RANKL при длительной неадекватной секреции ПТГ у больных ПГПТ [150]. Однако, наличие таких взаимосвязей между ПТГ и ОПГ требуют дальнейшего изучения.

1.6 Первичный гиперпаратиреоз и ремоделирование сердечно-сосудистой системы

Несмотря на вышеизложенные механизмы возможного вовлечения сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ, риск сердечно-сосудистых заболеваний при повышенном уровне ПТГ требует проведения дальнейших исследований. Так, результаты некоторых исследований выявили повышение сердечно-сосудистой смертности при высоконормальном значении ПТГ [150] и увеличение риска внезапной сердечной смерти более чем в два раза [216], повышение риска артериальной гипертензии [144], кальцификации сосудов и клапанов сердца [26, 103], а также сердечной недостаточности [186]. Однако, подобные данные подтверждаются не во всех исследованиях [145]. Кроме того, часть исследователей связывают повышение риска сердечно-сосудистой смерти больше с уровнем кальция, чем с ПТГ [218]. В исследовании E. Lundgren и соавторов было показано,

что у больных с нормокальциемическим вариантом ПГПТ риск сердечно-сосудистой смерти ниже, чем у больных с гиперкальциемией, что также может подтверждать гипотезу о роли повышенного уровня кальция крови [105].

Эффект ПТЭ на сердечно-сосудистые риски также является предметом споров. Некоторые исследователи отмечают, что выполнение ПТЭ является фактором снижения сердечно-сосудистого риска [189]. Однако, авторы полагают, что наиболее эффективной является ПТЭ, выполненная в течение короткого времени после постановки диагноза [102], что, вероятно, связано с большим повреждением сердечно-сосудистой системы при более длительном повышении ПТГ и кальция крови. Но при этом, несмотря на проведенное оперативное лечение, результаты некоторых исследований демонстрируют сохранение более высокого риска сердечно-сосудистой смерти в сравнении с риском в популяции [137]. Также есть данные, свидетельствующие о снижении риска в отдаленном периоде [94], что может говорить о необходимости более длительного наблюдения за пациентами после хирургического лечения.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенной патологии сердечно-сосудистой системы, наличие которой вносит существенный вклад в ремоделирование сердца и сосудов [28]. Согласно данным мета-анализа, проведенного коллективом автором под руководством Y. Zhang, более высокий уровень ПТГ являлся предиктором развития АГ [223]. В некоторых исследованиях были выявлены данные, подтверждающие наличие ассоциации между уровнем ПТГ и систолическим АД [27]. Дополнительно, представляют интерес результаты, полученные группой исследователей во главе с A. Kalla, которые установили, что у больных ПГПТ риск развития артериальной гипертензии выше, чем в популяции [158]. Похожие результаты были получены и другой группой исследователей под руководством P. Luigi [27].

К возможным механизмам развития АГ при ПГПТ, как указывалось выше, может относиться активация РААС, дефицит витамина D, повышение жёсткости сосудистой стенки со стороны эндотелия и гладких миоцитов сосудов, а также нарушения углеводного и липидного обменов при повышенном уровне ПТГ [130].

Левый желудочек является одной из мишеней поражения при артериальной гипертензии [126]. При этом, сами изменения его геометрии с развитием гипертрофии стенок, изменения объемных показателей и показателей сократимости являются маркером наличия АГ, а также важнейшим предиктором сердечно-сосудистых событий, в том числе сердечно-сосудистой смерти [127]. Несмотря на продолжительность изучения воздействия ПТГ на миокард, в том числе с учетом обнаружения ПТГр1 в кардиомиоцитах, окончательного вердикта о вкладе ПГПТ в процессы ремоделирования сердца до сих пор нет. Результаты большинства исследований продемонстрировали большую встречаемость гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных ПГПТ, в том числе у больных с нормокальциемическим вариантом [159], в сравнении с группой контроля [77]. Дополнительно, в некоторых работах обращает на себя внимание информация в отношении асинхронии сегментов левого желудочка (ЛЖ) у больных ПГПТ [196], а также большее значение конечно-sistолического объема (КСО), более длительное время изоволюмического расслабления [27] и более высокий индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ [27, 85] в сравнении с данными группы контроля. Вместе с тем, можно встретить и данные об увеличении частоты диастолической дисфункции и более низкого значения соотношения ранней и поздней скорости трансмитрального кровотока (Е/А) у больных ПГПТ по сравнению с показателями здоровых добровольцев [27, 85, 202].

Наравне с этими данными, существуют и прямо противоположные, свидетельствующие об отсутствии ремоделирования миокарда в условиях гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ. Так, в исследовании G. Barletta и коллег не было показано связи уровня ПТГ, кальция крови и ГЛЖ [49]. Похожие данные продемонстрированы и в исследовании V.Nuzzo и соавторов [106]. Однако, оба исследования выполнены на небольшой группе больных ПГПТ, а исследование под руководством V. Nuzzo проведено на пациентах более младшего возраста в сравнении с другими исследованиями, что может указывать в том числе на небольшую длительность самого заболевания.

Как известно, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ относится к плохим

прогностическим признакам сердечно-сосудистой смертности и сопровождается значимым ухудшением качества жизни больных [138]. Исследований о связи ПГПТ и систолической дисфункции ЛЖ не так много. В части исследований отмечается, что ПТГ может быть фактором риска снижения ФВ ЛЖ, а высоконормальный уровень ПТГ в пределах четвертого квартиля может приводить к увеличению частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) [99, 152]. Такие закономерности были получены группой исследователей во главе с Н. Altay, которые при обследовании больных ХСН с сохраненной ФВ, выявили ассоциации между уровнем ПТГ и функциональным классом ХСН по NYHA, диастолической функцией ЛЖ, конечным диастолическим давлением, размером левого предсердия и индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ [210]. Дополнительно, некоторые исследователи продемонстрировали наличие более низкой ФВ у больных ПГПТ в сравнении с показателями здоровых добровольцев [202]. При этом, другие исследователи не отмечают значимых различий систолической функции в группах больных ПГПТ и контроля [47, 85]. Еще одним немаловажным фактором, играющим роль в развитии артериальной гипертензии, является повышенная жёсткость сосудистой стенки. Согласно результатам Фрамингемского исследования жёсткость сосудистой стенки являлась не только предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, но и фактором, влияющим на сердечно-сосудистую смертность [29]. Учитывая наличие вазоконстрикторного эффекта ПТГ, осуществляемого через ПТГр2 [145], можно предположить о повышении жёсткости сосудистой стенки на фоне ПГПТ, что подтверждается результатами некоторых ранее проведенных исследований [136]. Такая взаимосвязь подтверждена прямой ассоциацией между показателем скорости пульсовой волны (СПВ) и концентрацией ПТГ, в том числе у лиц без ПГПТ [108]. Однако, такие закономерности получены далеко не во всех исследованиях. Так, в исследовании G. Barletta и коллег не было получено значимых различий в значении СПВ у больных ПГПТ и группы контроля [49].

Кальцификация сосудов также влияет на жёсткость сосудистой стенки [175]. В условиях гиперкальциемии при повышении кальций-фосфорного произведения

кальцификация сосудов происходит быстрее [57]. Согласно данным исследования, проведенного J. Kyriazis и коллегами, больные с диализной стадией ХБП с более высокой концентрацией кальция в диализате имели меньшую податливость сосудистой стенки, а её значение обратно коррелировало с уровнем ионизированного кальция крови [124]. При этом уровень ионизированного кальция напрямую зависел от концентрации кальция в диализате [124]. Результаты другого исследования также продемонстрировали наличие прямой ассоциации между уровнем кальция крови и жёсткостью сосудистой стенки в группе исследуемых старше 48 лет [132]. Учитывая средний возраст дебюта ПГПТ, наличие гиперкальциемии в сочетании с процессами атеросклероза может приводить к прогрессированию кальцификации сосудистой стенки.

Необходимо отметить, что в литературе существуют данные и о влиянии уровня ПТГ на процессы кальцификации сосудов. Так, согласно исследованию G.-Y Wu и соавторов, уровень ПТГ напрямую коррелировал с индексом кальциноза коронарных артерий [67]. Похожие результаты были получены и в исследовании E.O. Billington и коллег [41]. Однако, результаты других исследований подобную закономерность не выявили [161].

Ишемическая болезнь сердца длительное время остается лидирующей причиной сердечно-сосудистой смертности как в России, так и в мире [4, 14]. В последние 10 лет появляется все больше работ, позволяющих говорить о повышенном уровне ПТГ, как в рамках нормальных значений, так и у больных ПГПТ, в качестве предиктора ИБС [66, 148]. Так, согласно результатам некоторых исследований, уровень ПТГ, соответствующий верхнему квартилью, может быть предиктором развития ИБС [99, 119]. А само наличие ПГПТ увеличивает риск возникновения ИБС [223]. Дополнительно, некоторые исследователи отмечают, что для больных ПГПТ характерно более тяжелое течение ИБС [66, 170]. Также было установлено, что для больных ПГПТ и без ИБС характерны более низкие показатели резерва коронарного кровотока, что, вероятно, связано с воздействием ПТГ на ПТГр1 эндотелия и гладких миоцитов сосудов с последующим возникновением ангиоспазма и эндотелиальной дисфункции, приводящим к

повышению жёсткости сосудистой стенки [170].

Отложение депозитов кальция в коронарных артериях возникает у большинства больных ИБС [64]. Известно два основных варианта кальцификации артерий: кальцификация атеросклеротических бляшек и кальцификация медии артерий [70]. Кальцификация атеросклеротических бляшек происходит в связи с повышением провоспалительных цитокинов и гиперлипидемией, что в свою очередь стимулирует остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов в интиме артерии [15]. Кальцификация медии артерии ассоциирована с более старшим возрастом, наличием СД, ХБП и других хронических заболеваний [117]. Именно кальцификация медии артерии больше влияет на жёсткость сосудистой стенки, что в свою очередь, повышает риски сердечно-сосудистых событий [120].

Влияние ПГПТ на процесс кальцификации артерий до конца не изучен. Учитывая повышение кальций-фосфорного произведения при ПГПТ на фоне повышения уровня кальция крови, возможно предположить усиление отложения кальция в интиме и медии артерий [162]. Результаты некоторых исследований согласуются с данной теорией. Так, в исследовании О. Koubait и соавторов было показано, что для больных ПГПТ был характерен более высокий индекс кальцификации коронарных артерий [66, 170]. А в исследовании под руководством J. Pere выявлена более обширная кальцификация аорты у больных ПГПТ, больные с более тяжелым вариантом кальцификации имели более высокий уровень ПТГ, а сам уровень ПТГ коррелировал с индексом кальцификации аорты [96].

Однако, в группах больных асимптомным ПГПТ подобной закономерности не выявляется [65]. Похожие результаты демонстрируют и исследования, выполненные на выборке пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ [84]. Также отсутствуют взаимосвязи кальцификации коронарных артерий и уровня ПТГ в исследованиях в группах пациентов без ПГПТ [18], что также подтверждает тезис о вкладе гиперкальциемии в кальцификацию артерий при ПГПТ.

Дополнительными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы

при ПГПТ могут быть нарушения ритма и проводимости сердца [31]. Однако, роль ПТГ в развитии нарушений ритма до конца остается не ясной. Вероятно, основной вклад в развитие этих нарушений вносит именно гиперкальциемия [95]. Установлено, что наиболее частым ЭКГ-проявлением гиперкальциемии является укорочение интервала QT на ЭКГ [51, 121], что в свою очередь является фактором риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [40]. Согласно данным исследований ПГПТ ассоциирован с более коротким интервалом QT в сравнении с контрольной группой [160]. Кроме того, для больных ПГПТ характерно увеличение количества как наджелудочковых, так и желудочковых экстрасистол за сутки [171]. Однако, повышение количества экстрасистол, вероятно, более характерно именно для больных гиперкальциемическим вариантом ПГПТ, когда как количество экстрасистол за сутки при нормокальциемическом варианте ПГПТ не отличается в сравнении с обследуемыми без ПГПТ [208].

Нарушения проводимости, в частности атрио-вентрикулярная блокада (АВ-блокада), относятся к более редким явлениям при повышении уровня кальция крови [39], и чаще связаны с гиперкальциемией средне-тяжелой и тяжелой степени [63]. Исследования, описывающие связь нарушений проводимости и ПГПТ, немногочисленны. Имеются данные о связи развития транзиторной АВ-блокады и ПГПТ, а также ее регрессии с последующим разрешением после проведенного оперативного лечения ПГПТ [169]. К еще более редким нарушениям можно отнести синдром слабости синусового узла, описанного у единичных больных, и, также как и при АВ-блокаде, имевшим регрессионное течение на фоне нормализации уровня кальция после ПТЭ [129].

Таким образом, принимая во внимание неоднозначность и немногочисленность исследований, посвященных изучению ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ПГПТ, а также поиску факторов риска развития этих нарушений, представляется необходимым проведение дальнейших исследований с длительным наблюдением за больными после хирургического вмешательства для расширения представлений о патогенетических аспектах

поражения сердца и сосудов в условиях повышенного уровня ПТГ и кальция крови, а также уточнения обратимости изменений после достижения ремиссии основного заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования

В первую очередь в рамках ретроспективного исследования были проанализированы данные историй болезни 449 больных ПГПТ в возрасте от 18 лет и старше, которые находились на лечении на базе эндокринологических отделений и отделений эндокринной хирургии медицинских центров г. Санкт-Петербург (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ и ФГБУ «Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ» МЗ РФ) в период с 2011 по 2019 годы. У данной группы больных учитывались клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных обследований, результаты гистологического исследования и течение послеоперационного периода.

В проспективное наблюдение из 192 больных ПГПТ, проходивших обследование и лечение в отделениях эндокринологии и хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, отделении эндокринной хирургии ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (заведующая отделением, д.м.н. Борискова М.Е.) с 2020 по 2022 гг. включены 57 пациентов, соответствовавших критериям включения и невключения. Данная группа больных прошла комплексное обследование сердечно-сосудистой системы до и после паратиреоидэктомии.

Критериями включения в проспективную часть исследования были:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- подтвержденный диагноз ПГПТ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в проспективном исследовании были:

- 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

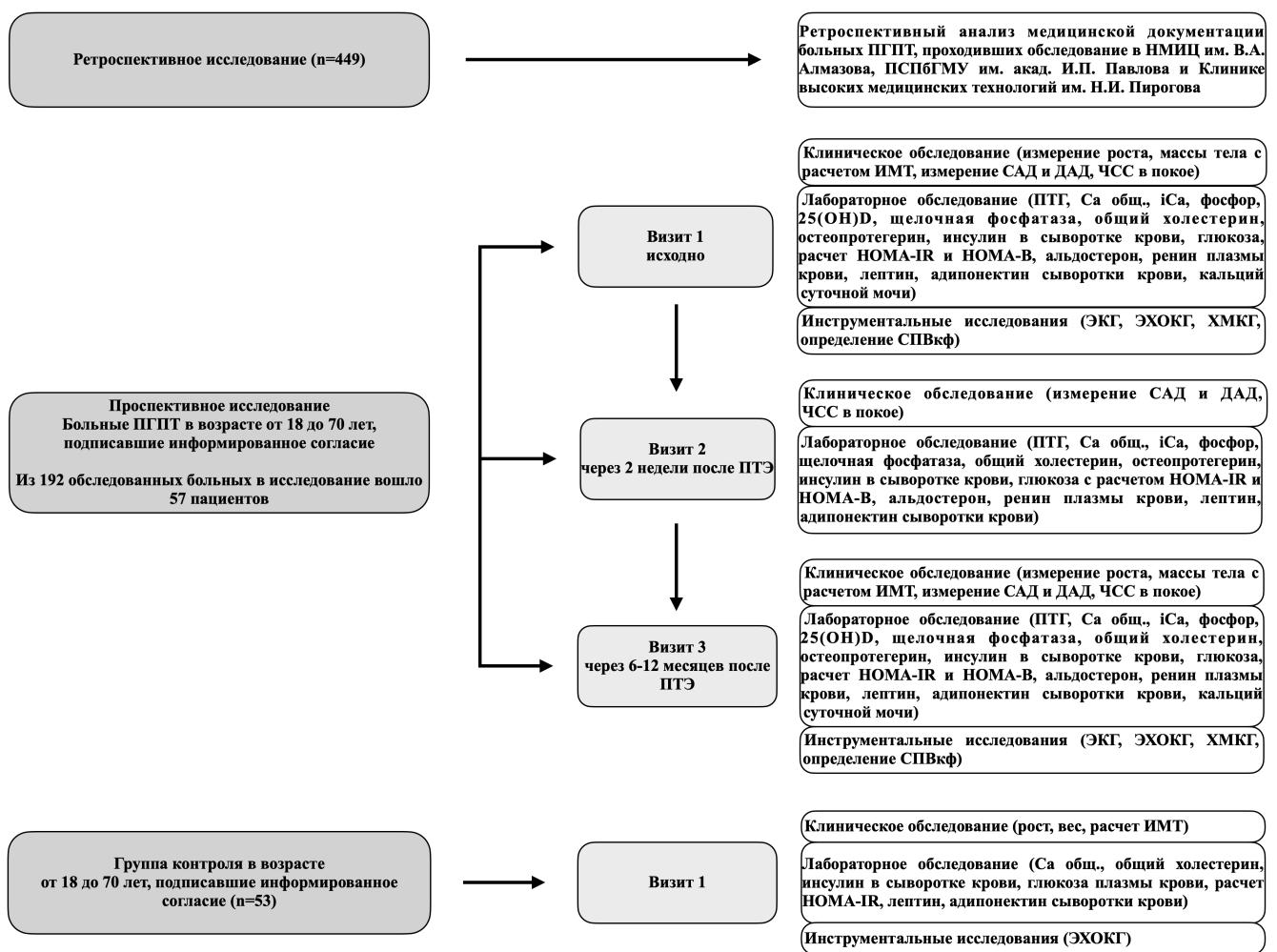


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ – кальций общий, iCa – кальций ионизированный; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭХОКГ – эхокардиография; ХМКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; СПВкф – кардио-феморальная скорость пульсовой волны.

На основании имеющихся лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических данных и результатов гистологического исследования, проведен анализ имеющихся клинических форм ПГПТ, особенностей течения и послеоперационного периода. Оценены встречаемость и спектр сердечно-

сосудистых заболеваний у больных ПГПТ, а также уточнены факторы риска сердечно-сосудистой патологии.

В проспективном исследовании у больных ПГПТ исходно, через 2 недели и через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии проведен забор и биобанкирование сыворотки и плазмы крови с последующей оценкой показателей инсулинерезистентности и функциональной активности β -клеток (инсулин, расчет индекса HOMA-IR, HOMA-B), активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уровня ОПГ. Из инструментальных исследований исходно и через 6-12 месяцев после хирургического лечения выполнены эхокардиография (ЭХОКГ), холлтеровское мониторирование ЭКГ (ХМКГ) и измерение кардиофеморальной скорости пульсовой волны (СПВкф).

Дополнительно для сравнения клинико-лабораторных показателей и данных ЭХОКГ была сформирована контрольная группа из 53 женщин - участниц исследования ЭССЕ-РФ без нарушений кальций-фосфорного обмена, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела.

2.2 Клинические методы обследования

Клиническое обследование заключалось в оценке жалоб больных, сборе анамнестических данных, информации о лекарственных терапии и физикальный осмотр. Результатам данного обследования позволяли оценить соответствие больного критериям включения и невключения. На основании клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, а также международных клинических рекомендаций [6, 116] выделены клинические формы ПГПТ: манифестная форма, сопровождающаяся клиническими проявлениями со стороны эффекторных органов ПТГ, и асимптомная форма, не имеющая классических клинических проявлений.

Всем больным выполнено антропометрическое и гемодинамическое обследование, которое включало измерение роста (см), массы тела (кг) и расчет индекса массы тела по формуле А. Quetelet: масса тела/рост² (кг/м²). Согласно

критериям ВОЗ (WHO, 2000), ИМТ более или равный 30 кг/м² принимался за ожирение.

Также, всем больным в покое после пяти минут отдыха, в положении сидя было проведено измерение систолического и диастолического АД (мм рт. ст.), при помощи механического сфигмоманометра CS Medica CS-106. Измерение проводилось минимум дважды на обеих руках с интервалом в 1-2 минуты. При разнице цифр АД на руках фиксировалось более высокое его значение.

2.3 Лабораторные методы обследования

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (заведующая ЦКДЛ – Е.Ю. Васильева).

Определение лабораторных показателей проводилось в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (заведующая ЦКДЛ – Е.Ю. Васильева), наборы для исследований были финансированы за счёт средств Государственного задания «Изучение механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы и гипо- и гиперпаратиреозе с целью разработки комплексного подхода обследования и лечения» Рег. № АААА-А20-120092490047-2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Определение уровня глюкозы плазмы крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием реагентов производителя (референсный интервал 3,30 - 6,10 ммоль/л). Также, данное оборудование было использовано для оценки показателей липидограммы сыворотки крови: общего ХС (референсный интервал 3,50 - 5,00 ммоль/л), общего кальция (референсный интервал 2,15 – 2,65 ммоль/л) и ионизированного кальция (референсный интервал 1,11 – 1,32 ммоль/л), фосфора (референсный интервал 0,81 – 1,45 ммоль/л), а также щелочной фосфатазы (референсный интервал менее 105 Ед/л). На основании уровня креатинина

расчитан показатель скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI:

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{креатинин сыворотки крови}/\text{к}, 1)^\alpha \times \\ \max(\text{креатинин сыворотки крови}/\text{к}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times \\ 1,018(\text{для женщин}) \times 1,159 (\text{для лиц негроидной расы}), \quad (1)$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

$\text{к}=0,7$ для женщин и $0,9$ для мужчин;

$\alpha=-0,329$ для женщин и $-0,411$ для мужчин;

\min – минимальный креатинин сыворотки крови / к или 1;

\max – максимальный креатинин сыворотки крови / к или 1.

Креатинин сыворотки крови в мг/дл.

Оценка степени гиперкальциемии проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по первичному гиперпаратиреозу [6], по данным которых за лёгкую степень гиперкальциемии принимался уровень общего кальция менее 3 ммоль/л, за умеренную гиперкальциемию диапазон от 3 до 3,5 ммоль/л, за тяжёлую гиперкальциемию – более 3,5 ммоль/л.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммunoанализа на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) с использованием диагностических реагентов, контроля и калибратора фирмы производителя (референсный интервал 9,40 - 59,10 нг/мл).

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика лечение и профилактика» (2016), уровень 25(OH)D равный и более 30,0 нг/мл принимали за нормальную обеспеченность витамином D, диапазон от 20,0 и менее 30,0 нг/мл – за недостаточность, значения ниже 20,0 нг/мл – за дефицит витамина D [7].

Уровень ПТГ и инсулина определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на анализаторе «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH,

Германия) с использованием диагностических наборов производителя (референсный интервал 15,0 - 65,0 пг/мл и 17,8 - 173,0 пмоль/л соответственно).

Уровень лептина, адипонектина, альдостерона и ренина определялся в сыворотке или плазме крови методом иммуноферментного анализа на приборе-микроридере «Anthos 2020» (Anthos Labtec instruments, Австрия) с использованием диагностических наборов производителя (ELISA kit, DRG Diagnostic, Германия). Референсный интервал составлял 3,7 - 11,1 нг/мл, 5,3 - 22,5 мкг/мл, 13,37–233,55 пг/мл и 2,14–61,83 пг/мл соответственно. Значение АРС в интервале 0,52–37,83 принимали за норму при исключении первичного альдостеронизма. Дополнительно, была оценена концетрация остеопротегерина методом иммуноферментного анализа с использованием наборов производителя (ELISA, Biomedica Medizinprodukte GmbH, Германия) (референсный интервал 0,0–20,0 пмоль/л).

Образец крови больных забирали утром натощак спустя 12-14-часовой период голодания из периферической вены в вакуумные пробирки Vacutest с антикоагулянтом без стабилизатора для плазмы крови и с гелем и активатором свертывания для сыворотки крови.

Полученные образцы крови центрифугировали в течение 15 минут при скорости 3000 об/мин и далее аликовотировались по 1 мл сыворотки и плазмы в микроцентрифужные пробирки. До момента проведения исследования образцы хранили при температуре до -80 С°. Повторное замораживание не допускалось.

2.4 Расчетные методы исследования

Для расчета показателей индексов инсулинерезистентности (HOMA-IR), функциональной активности β-клеток (HOMA-B) использовали следующие формулы:

Для индекса HOMA-IR формула была следующей:

$$\text{инсулин}(0') \text{ (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза}(0') \text{ (ммоль/л)} / 22,5 \quad (2)$$

Значение НОМА-IR>2,7 расценивалось как наличие инсулинерезистентности.

Перевод значений уровня инсулина из пмоль/л в мкМЕ/мл осуществлялся по формуле:

$$\text{пмоль/л} \times 0,144 = \text{мкМЕ/мл} \quad (3)$$

Для индекса функциональной активности β -клеток (НОМА-В) была использована формула:

$$(20 \times \text{инсулин}(0') \text{ (мкМЕ/мл)}) / (\text{глюкоза}(0') \text{ (ммоль/л)} - 3,5) \quad (4)$$

Для анализируемых числовых данных рассчитывалась дельта (Δ) – величина относительного изменения показателя, по формуле:

$$\Delta x = (x_2 - x_1) / x_1 \times 100\%, \quad (5)$$

где x_1 – исходное значение;

x_2 – значение после паратиреоидэктомии.

2.5 Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое исследование, холтеровского мониторирования ЭКГ, а также определение кардиофеморальной скорости пульсовой волны проводились на базе консультативно-диагностического центра Клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий КДЦ – Д.А. Овчинников, заведующая отделением функциональной диагностики Фирсенкова И.А.).

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) выполнялось с помощью 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 комбинированного 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 кардиофеморальной скорости пульсовой волны выполнено методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor CvMS, AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia).

2.6 Методы статистического анализа

Для проведения статистического анализ 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 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, которые наблюдались в трех крупных медицинских центрах г. Санкт-Петербург за период с 2011 по 2019 гг. Критерием отбора было наличие доказанного диагноза 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, и 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], %
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)

Продолжение Таблицы 1

Параметры	Значение показателя Ме [Q25;Q75], %
Размер аденомы, см	1,6 [1,2; 2,5]
ПТГ, пг/мл	181,2 [125,7; 278]
Са общ., ммоль/л	2,78 [2,65; 2,91]
iСа, ммоль/л	1,48 [1,39; 1,57]
Фосфор, ммоль/л	0,92 [0,81; 1,09]
Са*Р, ммоль ² /л ²	2,64 [2,27; 3,09]
ЩФ, Ед/л	96 [70,4; 132,0]
Суточная кальциурия, ммоль/сут (n=73)	8,7 [4,1; 10,9]
25(OH)D, нг/мл (n=100)	23,1 [15,4; 40,0]

*За длительность заболевания принималось время от первого появления симптомов до момента постановки диагноза

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

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

Клинические формы ПГПТ были представлены по большей части 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) было выявлено, что концентрация ПТГ крови была несколько ниже в группе больных с асимптомной формой ПГПТ.

При анализе лабораторных показателей было выявлено, что несмотря на наличие клинических рекомендаций, предложенных в 2016 г. Российской ассоциацией эндокринологов и Американской ассоциацией эндокринных хирургов по ведению больных ПГПТ [195], оценка обеспеченности витамином D была проведена только у 100 больных, что составило 23,3% от общего числа включенных в исследование. Дефицит витамина D встречался в 42,7% случаев, недостаточность

– в 19,1% 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) Ме [Q25;Q75]	Асимптомная форма ПГПТ (n=187) Ме [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 аденомы, n (%)	8 (3,3)	9 (4,8)	0,46
T-критерий L1-L4, SD	-2,5 [-3,3; -1,5]	-2,2 [-3,1; -1,1]	0,25
T-критерий Neck, SD	-2,1 [-2,5; -1,3]	-1,8 [-2,8; -0,8]	0,59
T-критерий Radius 33%, SD	-3,9 [-4,3; -2,1]	-2,4 [-3,6; -1,1]	0,022
Размер аденомы, см	1,6 [1,2; 2,5]	1,5 [1,3; 2,0]	0,80
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
Са*Р, 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; L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% - 1/3 длины лучевой кости; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iСа – ионизированный кальций; Са*Р – кальций-фосфорное произведение; ЩФ - щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

В зависимости от характера клинических проявлений больные с манифестным ПГПТ были разделены на несколько групп. Большая часть пациентов (51,7%) имела висцеральные проявления в виде преимущественного поражения почек (нефролитиаз или нефрокальциноз). Костная форма ПГПТ в виде патологических переломов и/или фиброзно-кистозного остеита (ФКО) встречалась

несколько реже – в 13,6% случаев. Наиболее редко встречалось сочетание проявлений со стороны костей и почек – в 9,5% случаев. Стоит отметить, что у 24,9% больных на момент наблюдения имели место эрозивные поражения верхних отделов ЖКТ в виде появления язвенной болезни или эрозивного гастрита или эзофагита, в связи с чем данные пациенты были выделены в отдельную группу.

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; 33,1]	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
iСa, 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] n=26	0,92 [0,81; 1,13] n=58	0,90 [0,86; 1,30] n=17	0,88 [0,77; 0,99] n=31	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 крови; iСa – ионизированный кальций крови; Са*Р – кальций-фосфорное произведение; ЩФ – щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.					

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.

Проведенный корреляционный анализ выявил связи между ПТГ и iCa ($r=0,464$, $p<0,0001$) и Ca 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 Ca общ. ($r=-0,412$, $p=0,03$) крови.

Дополнительно были проанализированы сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в ретроспективное исследование. Было выявлено, 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).

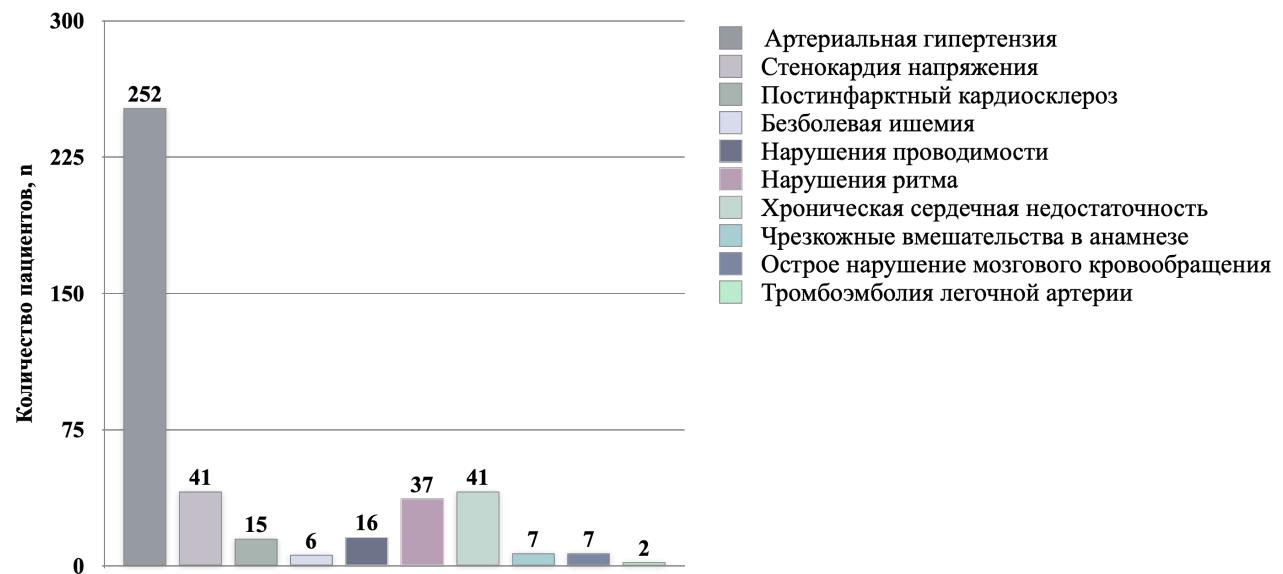


Рисунок 2 – Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом

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 больше 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 (рисунок 3).

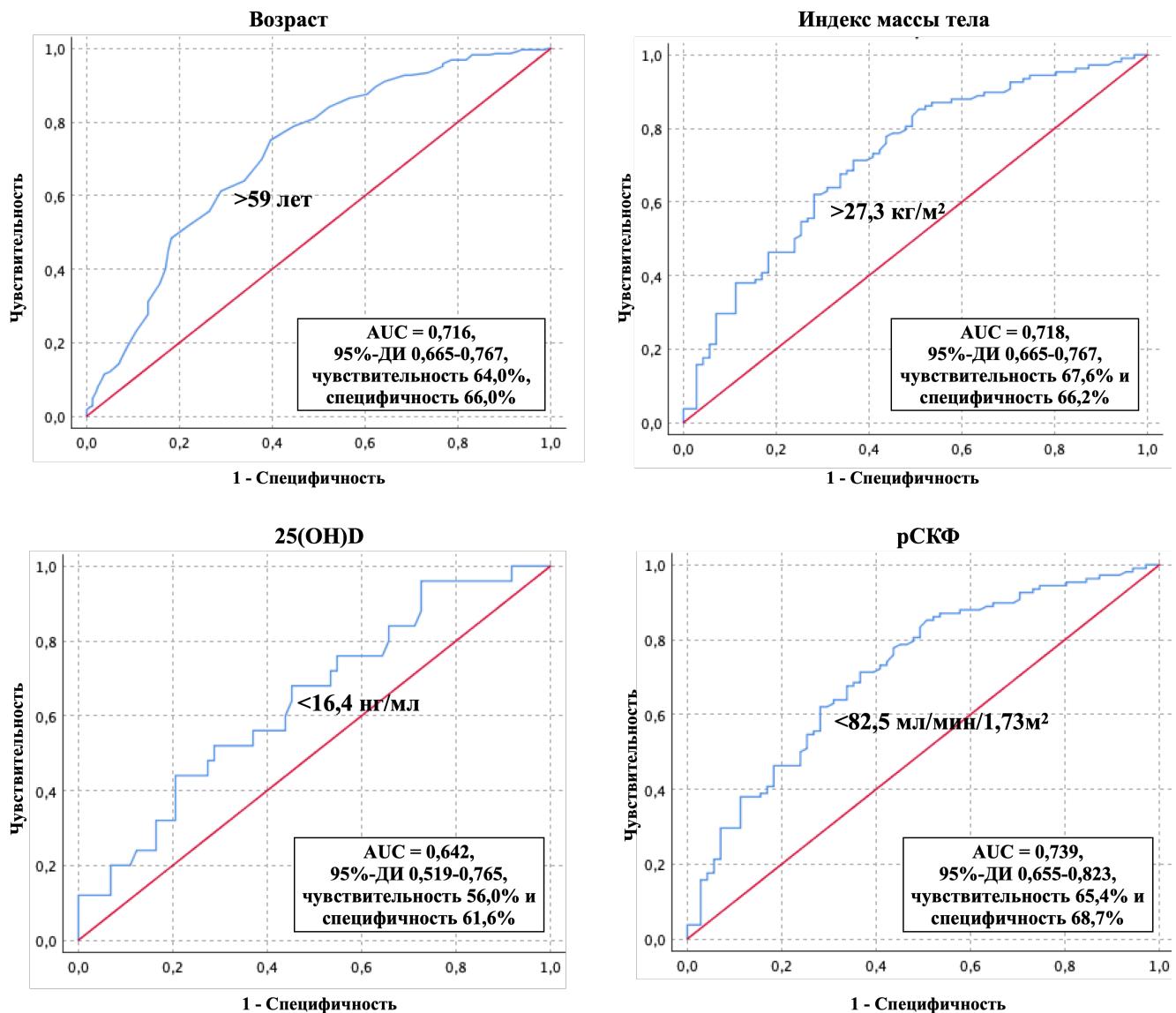


Рисунок 3 – Факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом по данным ретроспективного исследования (ROC-анализ)

Факторами, повышающими риск заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ, были:

- возраст старше 59 лет (AUC = 0,716, 95%-ДИ 0,665-0,767) при чувствительности 64,0% и специфичности 66,0%;

- ИМТ более 27,3 кг/м² (AUC = 0,716, 95%-ДИ 0,665-0,767) при чувствительности 67,6% и специфичности 66,2%;
- уровень 25(OH)D менее 16,4 нг/мл (AUC = 0,642, 95%-ДИ 0,519-0,765) при чувствительности 56,0% и специфичности 61,6%;
- СКФ менее 82,5 мл/мин/1,73м² (AUC = 0,739, 95%-ДИ 0,655-0,823) при чувствительности 65,4% и специфичности 68,7%.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что до настоящего времени преобладает манифестная форма ПГПТ, и наиболее часто имеет место висцеральная форма заболевания с преимущественным поражением почек. Заболевания сердечно-сосудистой системы, независимо от возраста, встречались чаще у больных с манифестной формой ПГПТ, чем у больных с асимптомным вариантом течения ПГПТ.

Предикторами развития ССЗ у больных ПГПТ были возраст старше 59 лет, ИМТ выше 27,3 кг/м², уровень 25(OH)D ниже 16,4 нг/мл и рСКФ менее 82,5 мл/мин/1,73м².

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

3.2.1 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%). Установлено, что 35 (61,4%)

больных были старше 55 лет. 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 показателей Ме [Q25;Q75]	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
iСа, 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]	30,0–100,0
Нормальный уровень, n (%)	22 (38,6)	
Недостаточность, n (%)	10 (17,5)	
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
НОМА-IR	2,9 [1,5; 3,9]	0,0 – 2,7
НОМА-В, %	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; 168,1]	13,4 – 233,6
АРС	5,38 [2,27; 17,32]	0,52 – 37,83
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,89]	0,0 – 20,0
Лептин, нг/мл	14,46 [3,34; 24,8]	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; iСа – ионизированный кальций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидрокси-витамин D; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; НОМА-В – индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; АРС – альдостерон-рениновое соотношение, ОПГ – остеопротегерин.

У больных, включенных в исследование, уровень ПТГ в сыворотке крови находился в диапазоне 67,8 – 2307,0 пг/мл (медиана 181,2 пг/мл) с максимальным превышением верхней границы нормы в 35 раз. Для половины больных была характерна легкая степень тяжести гиперкальциемии (50%). Лишь у четырех пациентов (7,0%) уровень кальция превышал 3,5 ммоль/л, средняя степень гиперкальциемии встречалась у 19 больных (35,2%). Нормокальциемия была

выявлена у четырех пациентов при нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови.

Для визуализации аденом ОЩЖ использовались стандартные методы топической диагностики (УЗИ, МСКТ с контрастированием и сцинтиграфия). В некоторых случаях при дискордантных результатах выполнялось ПЭТ-КТ с 11С-метионином. По результатам диагностических методов у 47 больных выявлена одиночная аденома ОЩЖ (чаще правой нижней ОЩЖ), у 10 больных выявлены множественные аденомы ОЩЖ.

По показаниям выполнялось молекулярно-генетическое исследование, позволившее исключить синдром множественной эндокринной неоплазии у больных, включенных в проведенное исследование.

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. Характеристика групп больных с асимптомным и манифестным ПГПТ представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика группы больных с манифестной формой и асимптомной формой первичного гиперпаратиреоза в проспективном исследовании

Параметры	Манифестная форма ПГПТ (n=38) Ме [Q25;Q75]	Асимптомная форма ПГПТ (n=19) Ме [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	57 [46; 66]	61 [50; 67]	0,35
ИМТ, кг/м ²	25,4 [20,6; 27,9]	29,1 [22,1; 32,7]	0,039
ССЗ, n (%)	23 (60,5)	14 (73,7%)	0,257
Избыточная масса тела/ожирение, n (%)	19 (50,0%)	12 (66,7%)	0,25
ПТГ, пг/мл	201,0 [126,0; 382,6]	169,1 [105,0; 254,9]	0,39
Са общ., ммоль/л	2,86 [2,72; 3,00]	2,72 [2,58; 2,8]	0,69
Са корригированный на альбумин, ммоль/л	2,79 [2,67; 2,95]	2,54 [2,40; 2,80]	0,03
iСа, ммоль/л	1,45 [1,38; 1,57]	1,39 [1,32; 1,45]	0,03
Фосфор, ммоль/л	0,94 [0,82; 1,10]	0,95 [0,82; 1,02]	0,97
ЩФ, Ед/л	104,2 [68,0; 138,8]	97,6 [66,2; 107,]	0,61

Продолжение Таблицы 5

Параметры	Манифестная форма ПГПТ (n=38) Ме [Q25;Q75]	Асимптомная форма ПГПТ (n=19) Ме [Q25;Q75]	p
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	7,4 [5,8; 11,2]	4,7 [2,8; 6,4]	0,006
СКФ, мл/мин/1,73м2	84 [66; 92]	84 [72; 93]	0,97
25(OH)D, нг/мл	22,0 [14,5; 34,8]	31,0 [14,8; 35,7]	0,27
Инсулин, пмоль/л	75,8 [51,1; 118,6]	59,6 [49,6; 98,4]	0,47
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,5]	5,6 [5,1; 6,3]	0,07
HOMA-IR	3,2 [1,8; 4,5]	2,3 [1,8; 3,9]	0,67
HOMA-B, %	139,7 [78,8; 221,8]	105,9 [66,4; 160,9]	0,17
Ренин, пг/мл	15,5 [6,9; 40,0]	19,8 [11,9; 51,3]	0,35
Альдостерон, пг/мл	109,6 [66,9; 163,4]	109,6 [60,0; 173,0]	0,84
АРС	7,92 [2,27; 21,56]	4,51 [2,06; 8,58]	0,34
ОПГ, пмоль/л	3,68 [2,33; 4,32]	4,00 [2,43; 5,77]	0,31
Лептин, нг/мл	13,8 [3,3; 23,5]	18,7 [3,3; 29,8]	0,60
Адипонектин, мг/л	8,4 [4,2; 11,1]	11,3 [7,7; 17,0]	0,054

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; 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.

При оценке уровня ОПГ установлено, что его концентрация варьировала от 0,87 пмоль/л до 12,55 пмоль/л и в среднем составила 3,68 пмоль/л в группе больных с манифестным ПГПТ и 4,0 пмоль/л в группе больных с асимптомным ПГПТ, что значимо не различалось ($p=0,31$). Данный показатель находился в обратной зависимости с уровнем фосфора ($r=-0,467$; $p=0,009$) сыворотки крови. Также была выявлена положительная корреляция значения ОПГ и возраста пациентов ($r=0,421$; $p=0,005$).

Ожирение или избыточная масса тела были выявлены у 57,4% больных ПГПТ. Больных манифестной формой ПГПТ отличал более низкий показатель ИМТ в сравнении с данным параметром в группе больных с асимптомным ПГПТ (25,4 и 29,1 кг/м² соответственно, $p=0,04$). При этом встречаемость ожирения в группах значимо не отличалась. Показатели уровня лептина и адипонектина в группах также значимо не отличались. При этом уровень лептина находился в прямой зависимости от возраста больных ($r=0,413$; $p=0,017$) и ОПГ ($r=0,467$; $p=0,008$) и в обратной зависимости от уровня ионизированного кальция ($r=-0,456$;

$p=0,009$).

Значения уровня инсулина и глюкозы также не отличались в группах больных ПГПТ. Корреляционный анализ показал ожидаемую ассоциацию ИМТ с уровнем инсулина ($r=0,358$; $p=0,020$) и значением НОМА-IR ($r=0,389$; $p=0,021$). Кроме того, ИМТ был ассоциирован с уровнем ионизированного кальция крови ($r=-0,349$; $p=0,012$). При проведении корреляционного анализа в подгруппах была выявлена ассоциация ПТГ и индекса НОМА-В у больных асимптомной формой ПГПТ ($r=0,687$; $p=0,010$), а у больных с манифестным течением ПГПТ НОМА-В был ассоциирован с концентрацией лептина ($r=0,462$; $p=0,030$).

Показатели РААС находились в пределах нормального значения и при сравнении в группах манифестного и асимптомного течения ПГПТ не отличались (рисунок 4).

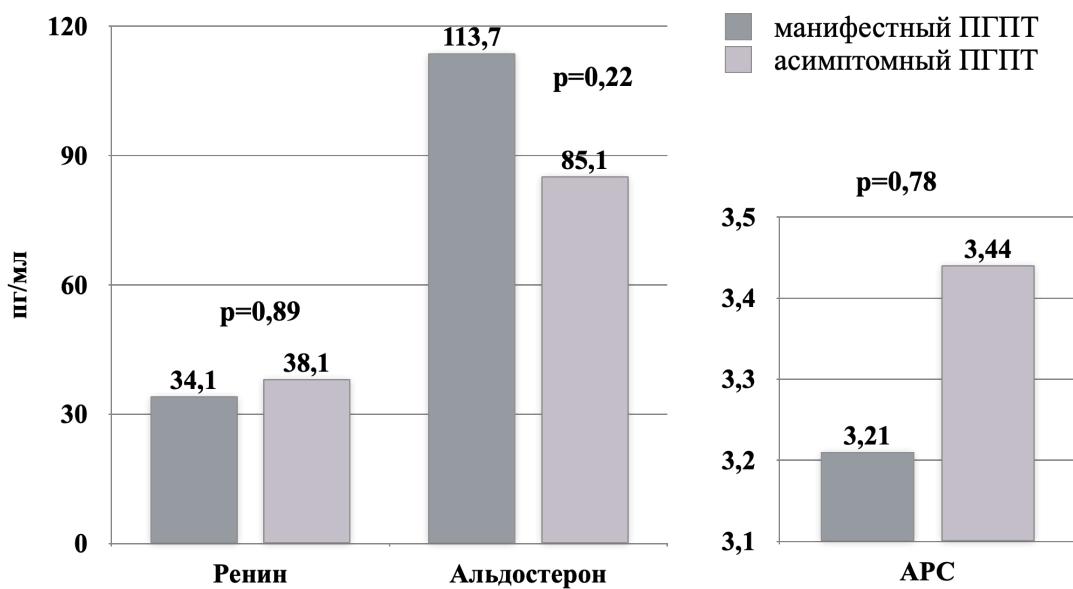


Рисунок 4 – Сравнение показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с манифестным и асимптомным первичным гиперпаратиреозом
Примечание. APC – альдостерон-рениновое соотношение.

Результаты математического анализа не выявили связи между показателями активности РААС и кальций-фосфорного обмена.

Для выявления предикторов манифестной формы ПГПТ был проведен ROC-анализ (рисунок 5).

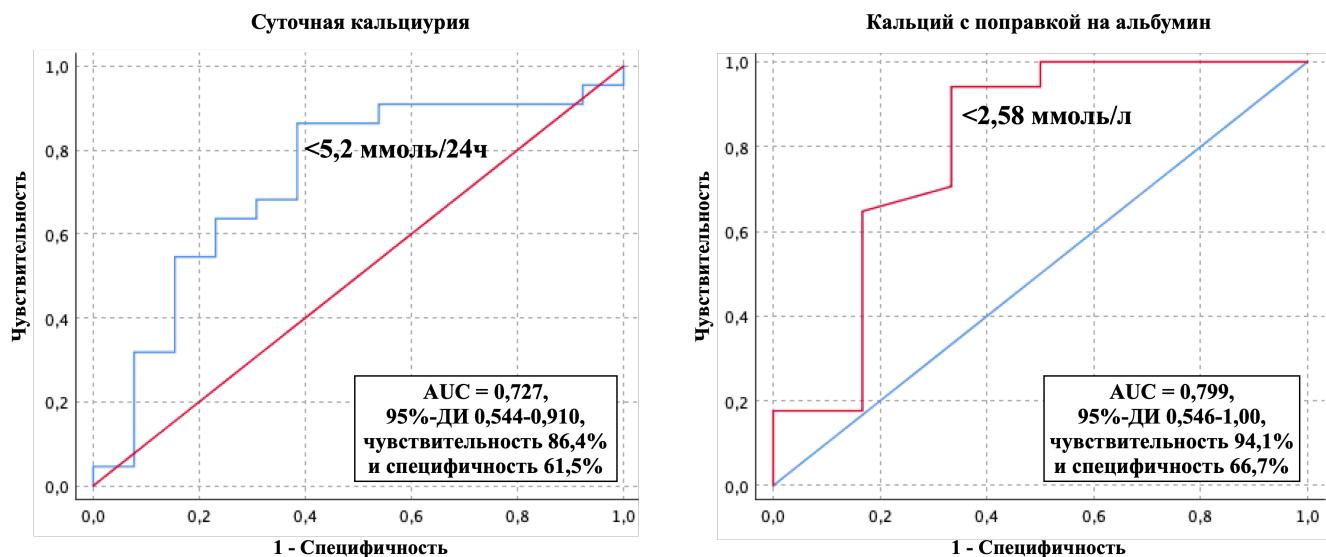


Рисунок 5 – Факторы, ассоциированные с развитием манифестной формы у больных первичным гиперпаратиреозом по данным ретроспективного исследования (ROC-анализ)

Результаты ROC показали, что манифестная форма ПГПТ встречалась при следующих лабораторных параметрах:

- суточная кальциурия выше 6,35 ммоль/24ч (AUC = 0,727, 95%-ДИ 0,554-0,910) при чувствительности 63,6% и специфичности 76,9%;
- кальций с коррекцией на альбумин выше 2,58 ммоль/л (AUC = 0,799, 95%-ДИ 0,546-1,00) при чувствительности 94,1% и специфичности 66,7%.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что для больных с манифестной формой ПГПТ было характерно более низкое значение ИМТ ($p=0,039$), более высокие уровни ионизированного кальция ($p=0,03$), суточной кальциурии ($p=0,006$). При анализе активности РААС значимых различий между группами выявлено не было, как и связи с показателями кальций-фосфорного обмена. Факторами риска развития манифестной формы ПГПТ были суточная кальциурия выше 6,35 нг/мл и корректированный кальций выше 2,58 ммоль/л.

3.2.2 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 почти все пациенты (n=35, 61,4%). Среди больных с выявленными ССЗ нарушения проводимости в виде транзиторной АВ-блокады были у 17,5% больных, а нарушения ритма – у 21,1%. Также у одного больного была выявлена транзиторная синоатриальная блокада (СА-блокада) (рисунок 6).

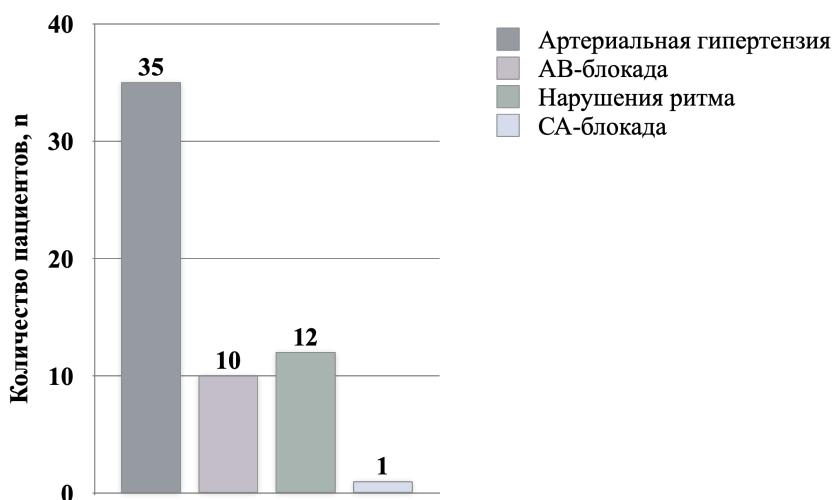


Рисунок 6 – Спектр сердечно-сосудистых заболеваний у больных первичным гиперпаратиреозом в проспективном исследовании

Клинические и лабораторные параметры были проанализированы в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (таблица 6).

Как видно из представленных данных (таблица 6), больные ПГПТ с ССЗ были старше и имели больший показатель ИМТ. Различий по уровню показателей кальций-фосфорного 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 НОМА-IR был выше ($p=0,004$).

Таблица 6 – 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
iСa, 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
ОХС, 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. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций сыворотки крови; iСa – ионизированный кальций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; HOMA-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОХС – общий холестерин; ОПГ – остеопротегерин; АРС – альдостерон-рениновое соотношение.

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 ($r=0,645$, $p=0,017$).

Учитывая высокую встречаемость АГ в спектре ССЗ у больных ПГПТ, отдельно были проанализированы клинико-лабораторные показатели в группах больных с ПГПТ и АГ и ПГПТ без АГ (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных первичным гиперпаратиреозом в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

Параметры	АГ+ (n=35) Ме [Q25;Q75]	АГ- (n=22) Ме [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	65 [58; 68]	44 [30; 57]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,7 [22,5; 32,3]	22,6 [19,7; 27,4]	0,004
ПТГ, пг/мл	179,9 [118,5; 333,6]	185,4 [18,0; 295,1]	0,95
Са общ., ммоль/л	2,84 [2,69; 2,98]	2,79 [2,65; 2,91]	0,66
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,9]	5,1 [4,9; 5,2]	0,008
Инсулин, пг/мл	99,3 [51,3; 152,6]	60,1 [38,7; 80,6]	0,08
НОМА-IR	3,57 [2,06; 6,49]	1,95 [1,12; 2,65]	0,010
НОМА-В, %	141,1 [66,5; 221,8]	109,2 [100,6; 160,8]	0,80
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,1]	5,2 [4,6; 5,9]	0,44
ОПГ, пмоль/л	4,17 [2,22; 5,74]	2,98 [2,26; 3,83]	0,12
Ренин, пг/мл	22,1 [6,9; 77,2]	16,1 [10,5; 21,9]	0,35
Альдостерон, пг/мл	102,0 [66,9; 172,7]	117,8 [66,0; 138,2]	0,76
АРС	4,7 [1,7; 22,4]	8,6 [4,2; 11,8]	0,27
Лептин, нг/мл	18,8 [5,0; 30,4]	9,5 [2,2; 19,5]	0,19
Адипонектин, мг/л	9,00 [5,62; 16,21]	9,60 [5,00; 11,47]	0,54

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций сыворотки крови; НОМА-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; НОМА-В – индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОХС – общий холестерин; ОПГ – остеопротегерин; АРС – альдостерон-рениновое соотношение.

Так, группа больных ПГПТ с АГ в сравнении с группой больных без АГ были старше (65 и 44 года соответственно, $p<0,001$) и также имели больший показатель ИМТ (27,7 и 22,6 кг/м² соответственно, $p=0,004$). Кроме того, больные ПГПТ с АГ имели более высокие уровни глюкозы (5,5 и 5,1 ммоль/л соответственно, $p=0,008$) и НОМА-IR (3,57 и 1,95 соответственно, $p=0,010$). Необходимо отметить тот факт, что большинство пациентов ПГПТ и АГ получали антигипертензивную медикаментозную терапию, которая может оказывать влияние на активность РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или сартаны – 13 человек, диуретики – 4 человека, комбинацию иАПФ/сартанов и мочегонных – 4 человека), в связи с чем как показатели кальций-фосфорного обмена, так и состояние РААС оценивались на фоне проводимой терапии.

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 (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у женщин с первичным гиперпаратиреозом и женщин группы контроля

Параметры	Больные ПГПТ (n=53) Ме [Q25;Q75]	Группа контроля (n=53) Ме [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	58 [49; 66]	58 [47; 66]	0,91
ИМТ, кг/м ²	26,3 [21,8; 30,1]	26,8 [21,6; 30,0]	0,72
Са общ., ммоль/л	2,83 [2,66; 2,97]	2,33 [2,29; 2,43]	<0,001
25(OH)D, нг/мл	25,0 [14,1; 36,5]	23,8 [17,6; 34,6]	0,86
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,6; 6,0]	5,3 [4,5; 6,0]	0,91
Инсулин, пмоль/л	63,2 [49,6; 111,7]	71,1 [48,9; 104,1]	0,88
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,7]	5,4 [4,9; 5,8]	0,51
HOMA-IR	2,5 [1,8; 4,1]	3,0 [2,2; 4,4]	0,12
HOMA-B, %	130,8 [84,3; 216,8]	108,5 [66,4; 133,1]	0,13
Лептин, нг/мл	17,2 [4,0; 24,4]	13,3 [4,3; 19,0]	0,54
Адипонектин, нг/мл	9,6 [5,6; 13,3]	9,9 [7,3; 13,3]	0,48

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; Са общ. – общий кальций сыворотки крови; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОХС – общий холестерин; ОПГ – остеопротегерин; АРС – альдостерон-рениновое соотношение.

Согласно данным таблицы 8, в группах женщин с ПГПТ и женщин группы контроля различий в лабораторных показателях, помимо значимой разницы в уровне общего кальция крови, выявлено не было.

Параметры ремоделирования сердца у больных ПГПТ (результаты эхокардиографии)

При проведении анализа показателей ЭХОКГ учитывались имеющиеся гендерные различия. 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) (таблица 9).

Таблица 9 – 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 [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
Е/А	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-систолический 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-систолический объем ЛЖ; иКСО – индекс КСО; УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; Е/А – соотношение скорости волны Е к волне А; РДЛА – расчетное давление в легочной артерии.

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).

Параметры ремоделирования сердца в зависимости от клинической формы ПГПТ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Параметры эхокардиографии у женщин с первичным гиперпаратиреозом с асимптомным и манифестным течением заболеванием

Параметры	Манифестная форма (n=37) Ме [Q25;Q75]	Асимптомная форма (n=16) Ме [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	58 [46; 66]	61 [51; 67]	0,63
ИМТ, кг/м ²	23,7 [20,4; 27,5]	29,9 [24,5; 34,6]	0,009
ЛП, мм	37 [30; 39]	42 [36; 45]	0,040
оЛП, мл	40 [29; 52]	46 [36; 51]	0,06
иоЛП, мл/м ²	23,9 [19,1; 34,5]	29,8 [26,8; 35,0]	0,07
КДР ЛЖ, мм	44 [41; 48]	46 [44; 54]	0,053
КСР ЛЖ, мм	27 [25; 30]	30 [29; 33]	0,11

Продолжение Таблицы 10

Параметры	Манифестная форма (n=37) Ме [Q25;Q75]	Асимптомная форма (n=16) Ме [Q25;Q75]	p
МЖП, мм	9 [7; 11]	10 [9; 12]	0,22
ЗС, мм	9 [7; 10]	9 [8; 10]	0,53
ММ ЛЖ, г	109 [78; 153]	141 [115; 200]	0,036
ИММ ЛЖ, г/м ²	69,4 [51,1; 87,0]	81,7 [70,6; 133,3]	0,026
КДО ЛЖ, мл	81 [78; 100]	96 [82; 121]	0,056
иКДО ЛЖ, мл/м ²	50,6 [45,1; 57,5]	54,9 [47,8; 62,0]	0,35
КСО ЛЖ, мл	31 [28; 36]	40 [32; 48]	0,07
иКСО ЛЖ, мл/м ²	18,9 [16,6; 22,2]	21,1 [17,2; 23,9]	0,55
УО ЛЖ, мл	56 [50; 67]	63 [50; 73]	0,25
ФВ, %	61 [59; 65]	60 [60; 66]	0,93
Е/А	0,92 [0,67; 1,14]	0,86 [0,76; 1,26]	0,65
ПП, мм	44 [41; 47]	47 [46; 52]	0,056
РДЛА, мм рт.ст.	25 [21; 29]	29 [24; 34]	0,053

Примечание: ЛП – левое предсердие; оЛП – объем ЛП; иоЛП – индекс объема ЛП; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический 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 ЛЖ – индекс КДО ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; иКСО ЛЖ – индекс КСО ЛЖ; УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; Е/А – соотношение скорости волны Е к волне А; ПП – правое предсердие; РДЛА – расчетное давление в легочной артерии.

Как видно из представленных данных, группа больных с асимптомным течением ПГПТ отличалась большими линейными размерами левого предсердия (ЛП), массой миокарда и индексом массы миокарда сравнении с пациентами с манифестным течением ПГПТ при отсутствии различий в объемах ЛП и ЛЖ. Такие результаты, вероятнее всего, имеют место в связи с большим значением ИМТ у больных с асимптомным ПГПТ. Встречаемость ГЛЖ, диастолической дисфункции, дилатации предсердий и кальциноза клапанов в группах не различалась.

Дополнительно, проанализированы показатели ЭХОКГ у больных с ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика показателей эхокардиографии у женщин с первичным гиперпаратиреозом в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний

Параметры	ССЗ+ (n=35) Ме [Q25;Q75]	ССЗ- (n=18) Ме [Q25;Q75]	p
ЛП, мм	38,5 [34,8; 26,1]	32,0 [28,3; 39,0]	0,028
оЛП, мл	43,5 [39,0; 60,0]	30,0 [28,0; 43,0]	0,097
иоЛП, мл/м ²	27,1 [23,9; 37,7]	21,6 [17,9; 32,2]	0,046
КДР ЛЖ, мм	45,5 [42,8; 51,3]	45,0 [40,8; 47,8]	0,35

Продолжение Таблицы 11

Параметры	ССЗ+ (n=35) Ме [Q25;Q75]	ССЗ- (n=18) Ме [Q25;Q75]	p
КСР ЛЖ, мм	30,0 [27,0; 33,0]	27,0 [27,0; 31,0]	0,47
МЖП, мм	10,0 [9,0; 11,5]	7,4 [7,0; 8,5]	0,002
ЗС, мм	9,0 [8,0; 10,5]	7,0 [6,0; 8,5]	0,013
ММ ЛЖ, г	142,8 [116,5; 195,0]	78,2 [70,5; 141,8]	0,050
ИММ ЛЖ, г/м ²	85,2 [70,0; 123,0]	57,0 [46,2; 87,0]	0,020
КДО ЛЖ, мл	94 [80; 133]	87 [78; 99]	0,40
иКДО ЛЖ, мл/м ²	53,6 [46,2; 60,0]	52,9 [48,2; 56,8]	0,72
КСО ЛЖ, мл	33 [27; 40]	32 [30; 37]	0,88
иКСО ЛЖ, мл/м ²	20,4 [15,9; 22,5]	19,4 [18,3; 22,3]	0,70
УО ЛЖ, мл	60 [50; 72]	58 [50; 61]	0,38
ФВ, %	62 [60; 66]	61 [56; 64]	0,25
Е/А	0,8 [0,7; 1,0]	1,2 [1,1; 1,4]	0,001
ПП, мм	46 [44; 49]	44 [39; 45]	0,09
четырехкамерная позиция ПЖ, мм	31,0 [30,0; 33,0]	29,0 [20,3; 31,5]	0,08
передняя стенка ПЖ, мм	4,3 [4,0; 5,0]	3,0 [2,8; 4,3]	0,014
РДЛА, мм рт.ст.	28 [24; 34]	25 [21; 29]	0,10
TAWS, см/с	10,0 [10,0; 12,0]	12,5 [12,0; 16,0]	0,024

Примечание: ЛП – размер левого предсердия; ОЛП – объем левого предсердия; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка ЛЖ; ЗС – задняя стенка ЛЖ; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛД; ПКДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; иКДО ЛЖ – индекс КДО ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; иКСО ЛЖ – индекс КСО ЛЖ; УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; Е/А – соотношение скорости волны Е к волне А; ПП – размер правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; РДЛА – расчетное давление в легочной артерии; TAVS – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Согласно результатам, представленным в таблице 11, большая часть показателей ЭХОКГ у больных ПГПТ с и без ССЗ значимо отличались. Как и ожидалось, для женщин с ПГПТ и ССЗ были характерны более высокие показатели толщины стенок миокарда и более низкие показатели диастолической функции и сократимости правого желудочка.

Отдельно были проанализированы показатели ЭХОКГ у женщин с ПГПТ в группах с наличием АГ и без АГ (таблица 12).

По результатам анализа было установлено, что у женщин с ПГПТ и АГ были выявлены более высокие значения ИММ ЛЖ и толщины стенок миокарда, как и более низкие показатели диастолической функции ЛЖ и сократимости правого желудочка.

Таблица 12 – Характеристика показателей эхокардиографического исследования у женщин с первичным гиперпаратиреозом в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

Параметры	АГ+ (n=32) Ме [Q25;Q75]	АГ- (n=21) Ме [Q25;Q75]	p
ЛП, мм	38 [34; 46]	37 [29; 42]	0,20
оЛП, мл	46 [37; 57]	40 [29; 50]	0,23
иоЛП, мл/м ²	27,0 [23,8; 37,3]	23,8 [18,8; 34,6]	0,24
КДР ЛЖ, мм	45 [42; 52]	46 [43; 48]	0,59
КСР ЛЖ, мм	30 [27; 32]	30 [27; 32]	0,88
МЖП, мм	11 [9; 12]	8 [7; 9]	<0,001
ЗС, мм	10 [8; 11]	8 [7; 9]	0,012
ММ ЛЖ, г	150,4 [111,6; 209,1]	116,5 [77,0; 153,7]	0,049
ИММ ЛЖ, г/м ²	89,4 [69,7; 128,1]	69,4 [51,1; 86,1]	0,021
КДО ЛЖ, мл	91 [80; 116]	90 [79; 100]	0,44
иКДО ЛЖ, мл/м ²	54,3 [44,5; 60,9]	51,8 [48,1; 57,0]	0,62
КСО ЛЖ, мл	32 [27; 41]	33 [31; 40]	0,61
иКСО ЛЖ, мл/м ²	19,6 [15,8; 22,0]	20,2 [18,0; 23,5]	0,33
УО ЛЖ, мл	60 [50; 73]	59 [48; 61]	0,25
ФВ, %	62 [60; 66]	60 [55; 65]	0,17
Е/А	0,80 [0,68; 1,01]	1,18 [1,03; 1,34]	<0,001
ПП, мм	46 [44; 48]	44 [40; 48]	0,22
четырехкамерная позиция ПЖ, мм	31 [30; 33]	31 [27; 32]	0,17
передняя стенка ПЖ, мм	4,3 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,5]	0,049
РДЛА, мм рт.ст.	28 [24; 34]	26 [22; 30]	0,26
TAWS, см/с	10 [10; 11]	12 [12; 15]	0,019

Примечание: ЛП – размер левого предсердия; оЛП – объем левого предсердия; иоЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ); КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка ЛЖ; ЗС – задняя стенка ЛЖ; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛД; ПКДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; иКДО ЛЖ – индекс КДО ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ; иКСО ЛЖ – индекс КСО ЛЖ; УО ЛЖ – ударный объем ЛЖ; ФВ – фракция выброса; Е/А – соотношение скорости волн Е к волне А; ПП – размер правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; РДЛА – расчетное давление в легочной артерии; TAWS – скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана.

Необходимо отметить, что из всех пациентов, включенных в исследование, у шести по результатам ЭХОКГ выявлена кальцификация аортального клапана (n=6), включая одного пациента с поражением как аортального, так и митрального клапанов. Различий в клинических и лабораторных характеристиках больных с кальцификацией клапанов, в основном, выявлено не было, за исключением возраста больных и уровня ОПГ (таблица 13).

Таблица 13 – Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у больных первичным гиперпаратиреозом с кальцификацией клапанов и без

Параметры	Кальцификация (+) (n=6) Мe [Q25;Q75]	Кальцификация (–) (n=51) Мe [Q25;Q75]	p
Возраст, лет	68 [63; 70]	61 [54; 66]	0,045
ИМТ, кг/м ²	30,7 [24,1; 35,9]	27,9 [21,9; 32,0]	0,35
норма, n (%)	1 (16,7%)	22 (45,8%)	
избыточная масса, n (%)	2 (33,3%)	16 (33,3%)	0,85
1 степень, n (%)	2 (33,3%)	8 (16,7%)	
2 степень, n (%)	1 (16,7%)	2 (4,2%)	
ПТГ, пг/мл	168,6 [128,8; 254,2]	180,8 [136,0; 354,6]	0,63
Са общ., ммоль/л	2,85 [2,64; 2,98]	2,84 [2,72; 2,97]	0,91
iCa, ммоль/л	1,36 [1,33; 1,58]	1,42 [1,38; 1,49]	0,55
Степень гиперкальциемии:			
Легкая, n (%)	3 (50%)	23 (47,9%)	0,78
Средняя, n (%)	3 (50%)	15 (31,3%)	
Тяжелая, n (%)	-	3 (6,3%)	
Фосфор, ммоль/л	0,84 [0,79; 0,95]	0,97 [0,85; 1,08]	0,18
Креатинин, мкмоль/л	73,0 [65,3; 83,0]	65,0 [62,0; 75,5]	0,17
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	77 [66; 87]	86 [68; 96]	0,36
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,3; 6,1]	5,3 [4,1; 6,4]	0,69
Глюкоза, ммоль/л	5,37 [5,05; 6,00]	5,39 [5,00; 5,89]	0,93
25(OH)D, нг/мл	28,5 [12,0; 51,0]	28,0 [11,6; 35,3]	0,85
Обеспеченность витамином D:			
Норма, n (%)	1 (16,7%)	26 (54,2%)	
Недостаточность, n (%)	3 (50,0%)	8 (16,7%)	0,11
Дефицит, n (%)	2 (33,3%)	14 (29,2%)	
ОПГ, пмоль/л	5,29 [4,09; 6,11]	3,31 [2,20; 4,26]	0,034
Лептин, нг/мл	25,3 [10,2; 31,7]	14,0 [3,7; 23,1]	0,37
Адипонектин, мг/л	8,41 [2,48; 12,50]	9,61 [5,74; 13,6]	0,29

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI; ОХС – общий холестерин; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; ОПГ – остеопротегерин.

Как видно из представленных данных, больные ПГПТ с кальцификацией клапанов были старше (68 и 61 год соответственно, p=0,045) и имели более высокий уровень ОПГ (p=0,034). ROC-анализ продемонстрировал, что уровень ОПГ может рассматриваться как фактор риска кальцификации клапанов сердца (рисунок 7).

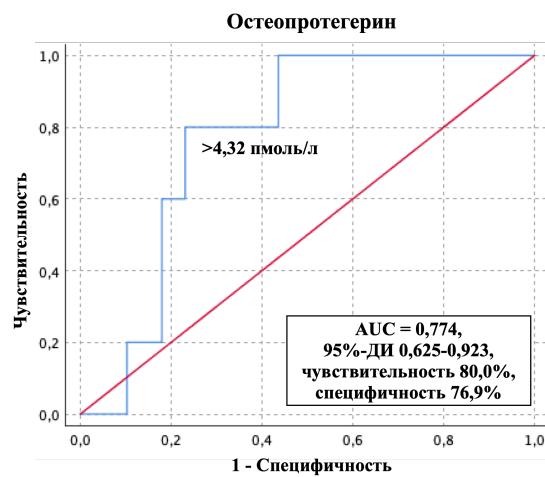


Рисунок 7 – ассоциация уровня остеопротегерина с развитием кальцификации клапанов сердца у больных первичным гиперпаратиреозом по данным проспективного исследования (ROC-анализ)

Корреляционный анализ не показал наличие связей между параметрами ЭХОКГ и показателями кальций-фосфорного 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 ЛП коррелировал с инсулином ($r=0,453$; $p=0,039$), индексом HOMA-IR ($r=0,502$; $p=0,002$) и уровнем лептина ($r=0,508$; $p=0,037$).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что наличие ССЗ у больных ПГПТ ассоциировано с возрастом, повышением ИМТ, нарушениями углеводного и липидного обменов и более высоким уровнем ОПГ. В то же время, нами не удалось установить связи между наличием ССЗ и показателями кальций-фосфорного обмена, а также активностью РААС.

Результаты ЭХОКГ не выявили особенностей ремоделирования сердца в сравнении с контрольной группой. При этом, сравнение групп больных ПГПТ с манифестной и асимптомной формами заболевания показало более высокий индекс массы миокарда у больных с асимптомной формой ПГПТ, однако объемные показатели ЛП и ЛЖ, как и индексы объема были сопоставимы в группах. Стоит отметить, что показатели ИМТ в группе асимптомного ПГПТ были выше ($p=0,009$), с чем могут быть связаны данные результаты.

В группе больных ПГПТ и ССЗ в сравнении с больными ПГПТ без ССЗ были

выявлены закономерные изменения. Лишь у незначительной части больных была выявлена кальцификация клапанов сердца и не зависела от степени гиперкальциемии и уровня ПТГ.

Показатели ХМКГ и данные СПВкф у больных ПГПТ

Оценка суточного мониторирования ЭКГ проведена у 55 больных ПГПТ в рамках предоперационной подготовки. Учитывая влияние гиперкальциемии на проводимость сердца, целенаправленно выполнен анализ интервала PQ и корректированного интервала QT (QTс) полученных при проведении ХМКГ.

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 (рисунок 8). 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 QTс встречались у 5 больных, укорочения интервала QTс в данной обследованной группе не наблюдалось. Медиана возраст пациентов с НРС составил 63 года, с нарушением проводимости – 59 лет.

При сравнении результатов ХМКГ у больных с манифестной и асимптомной формами ПГПТ значимых различий в параметрах выявлено не было. Помимо этого, были проанализированы показатели ХМКГ у больных ПГПТ с ССЗ и без ССЗ. Были выявлены значимые различие в количестве одиночных предсердных экстрасистол (23 и 6 в сутки соответственно, $p=0,003$), а также в длительности минимального интервала PQ за день (116 и 138 мс, $p=0,015$).

При проведении корреляционного анализа зависимости длительности интервала как PQ, так и QTс от показателей кальций-фосфорного обмена выявлено не было. В то же время, имели место положительные корреляционные связи между значением максимального QTс за сутки и уровнем альдостерона и ($r=0,618$;

$p=0,014$). Однако уровень общего кальция был ассоциирован с показателями ЧСС днем ($r=0,563$; $p<0,001$) и ночью ($r=0,447$; $p=0,007$).



Рисунок 8 – пример АВ-блокады II степени Мобитц 1 у больной С. 27 лет с первичным гиперпаратиреозом

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 сравнении полученных данных у больных ПГПТ и у женщин группы контроля значимых различий между показателями получено не было (6,9 и 7,8 м/с соответственно, $p=0,61$). Вместе с тем, для больных ПГПТ и ССЗ было характерно большее значение СПВкф в сравнении с пациентами с ПГПТ без ССЗ (7,6 и 5,7 м/с соответственно, $p<0,001$). При проведении корреляционного анализа показатель СПВкф был ассоциирован с уровнем общего кальция ($r=0,627$; $p<0,001$) сыворотки крови.

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

Проведенный ROC-анализ выявил факторы, связанные с наличием ССЗ у больных ПГПТ (рисунок 9).

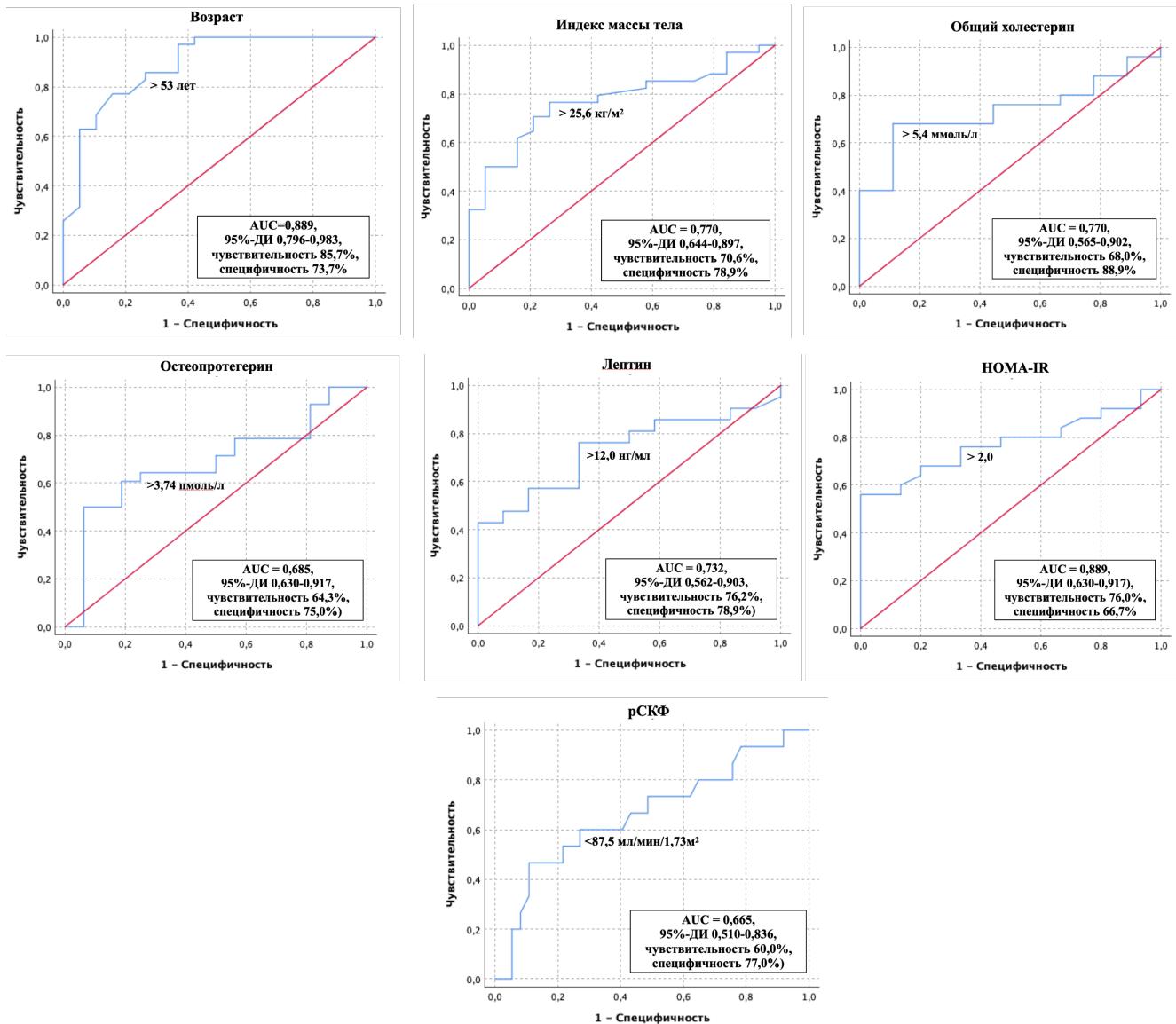


Рисунок 9 – Факторы риска, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ROC-анализ)

Отрезными точками, повышающими риск выявления у больного ПГПТ клинических проявлений, стали:

- возраст старше 53 лет (AUC = 0,889, 95%-ДИ 0,796-0,983) при чувствительности 85,7% и специфичности 73,7%;

- индекс массы тела выше $25,6 \text{ кг/м}^2$ (AUC = 0,770, 95%-ДИ 0,644-0,897) при чувствительности 70,6% и специфичности 78,9%;
- индекс НОМА-IR выше 2,0 (AUC = 0,773, 95%-ДИ 0,630-0,917) при чувствительности 76,0% и специфичности 66,7%;
- уровень общего холестерина выше 5,4 ммоль/л (AUC = 0,733, 95%-ДИ 0,565-0,902) при чувствительности 68,0% и специфичности 88,9%;
- расчетная СКФ менее 87,5 мл/мин/1,73м2, (AUC = 0,665, 95%-ДИ 0,510-0,836) при чувствительности 60,0% и специфичности 77,0%;
- уровень остеопротегерина выше 3,74 пмоль/л (AUC = 0,773, 95%-ДИ 0,630-0,917) при чувствительности 64,3% и специфичности 75,0%;
- уровень лептина выше 12,0 нг/мл (AUC = 0,732, 95%-ДИ 0,562-0,903) при чувствительности 76,2% и специфичности 78,9%.

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

3.3 Показатели сердечно-сосудистого ремоделирования у больных первичным гиперпаратиреозом в различные сроки после проведенной селективной паратиреоидэктомии

3.3.1 Клинико-лабораторные параметры у больных первичным гиперпаратиреозом через 2 недели после паратиреоидэктомии

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

Результаты гистологического исследования подтвердили наличие одиночной аденомы ОЩЖ в 82,5% случаев. Множественные аденомы были выявлены у 10 больных (17,5%). Размер аденомы варьировал от 0,8 см до 5 см и в среднем составил 1,5 см. Размер аденомы по результатам корреляционного анализа коррелировал с уровнями ПТГ ($r=0,479$; $p<0,001$), $i\text{Ca}$ ($r=0,509$; $p<0,001$), Са общ. ($r=0,677$; $p<0,001$).

В ранний послеоперационный период у всех больных отмечалось снижение уровня ПТГ более чем на 50%. У пяти больных 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 14).

Таблица 14 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных первичным гиперпаратиреозом до и через 2 недели после паратиреоидэктомии

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
ПТГ, пг/мл	181,2 [120,3; 295,1]	42,2 [15,4; 63,3]	<0,001
Са общ., ммоль/л	2,83 [2,68; 2,97]	2,25 [2,20; 2,40]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,95 [0,82; 1,08]	1,21 [1,01; 1,38]	0,002
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	84 [68; 92]	70 [56; 81]	0,014
Ренин, пг/мл	19,23 [8,1; 47,0]	17,6 [11,6; 58,7]	0,050

Продолжение Таблицы 14

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
Альдостерон, пг/мл	113,4 [66,2; 168,]	114,4 [87,7; 171,1]	0,97
АРС	5,38 [2,27; 17,32]	7,90 [2,65; 13,14]	0,60
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	4,70 [3,98; 5,46]	0,029
Инсулин, пг/мл	98,2 [49,6; 156,9]	74,8 [56,8; 116,2]	0,68
HOMA-IR	2,9 [1,5; 3,9]	2,20 [1,75; 3,43]	0,35
HOMA-B, %	114,1 [70,4; 201,3]	229,1 [152,4; 412,9]	0,025
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,89]	4,26 [3,07; 5,57]	0,94
Лептин, нг/мл	14,46 [3,34; 24,8]	7,83 [2,1; 18,8]	0,78
Адипонектин, мг/л	9,54 [5,29; 13,43]	10,21 [8,40; 12,25]	0,43

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон; iCa – ионизированный кальций, Ca общ. – общий кальций; 25(OH)D – 25-гидрокси-витамин D; АРС – альдостерон-рениновое соотношение; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности «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, несмотря на ожидаемое снижение уровня ПТГ, общего и ионизированного кальция, изменений в показателях альдостерона, АРС и ОПГ в послеоперационном периоде не произошло. Имела место тенденция к снижению уровня ренина через 2 недели после ПТЭ (p=0,05). Уровень инсулина также не подвергся изменениям, однако уровень глюкозы плазмы крови значимо снизился в раннем послеоперационном периоде (5,2 и 4,6 ммоль/л, p=0,029), а индекс HOMA-B значимо повысился (114,1% и 229,1% соответственно, p=0,025).

Учитывая результаты предыдущих исследований, отдельно проанализирована группа больных без ССЗ (n=17) и исходные исследуемые параметры были сопоставлены с данными, полученными через 2 недели после ПТЭ (таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных первичным гиперпаратиреозом без сердечно-сосудистых-заболеваний до и через 2 недели после паратиреоидэктомии

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
ПТГ, пг/мл	181,6 [105,0; 290,2]	29,5 [13,2; 57,1]	0,001
Са общ., ммоль/л	2,76 [2,64; 2,90]	2,30 [2,21; 2,38]	0,002
Фосфор, ммоль/л	1,01 [0,73; 1,11]	1,20 [0,96; 1,50]	0,08
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	89 [71; 107]	79 [75; 116]	0,50
Ренин, пг/мл	17,1 [7,1; 37,3]	10,2 [7,9; 18,0]	0,33
Альдостерон, пг/мл	126,1 [64,6; 166,2]	116,5 [66,4; 149,2]	0,14

Продолжение Таблицы 15

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
АРС	8,74 [4,20; 21,56]	8,55 [3,32; 17,57]	0,48
Глюкоза, ммоль/л	5,10 [4,97; 5,26]	4,40 [4,05; 5,11]	0,17
Инсулин, пг/мл	60,1 [43,5; 73,8]	77,1 [41,2; 133,2]	0,52
НОМА-IR	1,80 [1,17; 2,13]	2,50 [1,13; 3,53]	0,75
НОМА-В, %	105,3 [89,0; 131,5]	246,7 [127,4; 492,9]	0,35
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,89]	3,98 [2,81; 4,65]	0,69
Лептин, нг/мл	7,8 [2,1; 18,8]	12,2 [2,6; 22,5]	0,60
Адипонектин, мг/л	9,54 [4,48; 11,38]	10,21 [8,30; 13,29]	0,24

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

Анализ данных больных ПГПТ без ССЗ показал, что вне зависимости от снижения показателей кальций-фосфорного обмена, динамики показателей активности РААС, углеводного обмена и ОПГ получено не было.

Вместе с тем, отдельно была проанализирована группа больных ПГПТ и ССЗ, а исходные исследуемые параметры данной группы также были сопоставлены с данными, полученными через 2 недели после ПТЭ (таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика клинических и лабораторных параметров у больных первичным гиперпаратиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями до и через 2 недели после паратиреоидэктомии

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
ПТГ, пг/мл	180,0 [127,6; 354,6]	42,2 [15,4; 63,3]	<0,001
Са общ., ммоль/л	2,84 [2,72; 3,00]	2,25 [2,20; 2,40]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	0,94 [0,84; 1,07]	1,24 [1,00; 1,38]	0,004
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	82 [67; 90]	60 [48; 80]	0,005
Ренин, пг/мл	24,8 [8,19; 66,6]	17,6 [11,6; 58,7]	0,12
Альдостерон, пг/мл	96,7 [67,2; 171,7]	114,4 [87,7; 171,1]	0,19
АРС	4,51 [1,81; 15,9]	7,90 [2,65; 13,14]	0,21
Глюкоза, ммоль/л	5,38 [4,84; 5,83]	4,70 [3,98; 5,46]	0,08
Инсулин, пг/мл	98,2 [49,6; 156,9]	74,8 [56,8; 116,2]	0,68
НОМА-IR	3,50 [1,93; 6,72]	2,20 [1,75; 3,43]	0,35
НОМА-В, %	141,7 [68,9; 216,8]	223,0 [154,2; 412,9]	0,048
ОПГ, пмоль/л	4,09 [2,39; 5,75]	4,26 [3,07; 5,57]	0,94

Продолжение Таблицы 16

Параметры	Исходно Ме [Q25;Q75]	Через 2 недели после ПТЭ Ме [Q25;Q75]	p
Лептин, нг/мл	20,7 [6,5; 30,9]	20,7 [9,7; 34,3]	0,47
Адипонектин, мг/л	9,31 [5,96; 15,55]	10,1 [5,5; 12,6]	0,78

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

Корреляционный анализ, проведенный на полученных показателях через 2 недели после паратиреоидэктомии, показал наличие ассоциаций 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.

3.3.2 Клинико-лабораторные и инструментальные параметры у больных первичным гиперпаратиреозом через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии

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 ($n=3$). Результаты обследования в этот период наблюдения были сопоставлены с исходными данными и результатами обследования больных через 2 недели.

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. Данные обследования больных представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Лабораторные параметры больных первичным гиперпаратиреозом через 6-12 после паратиреоидэктомии (n=38)

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
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,]	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

Продолжение Таблицы 17

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*
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; 24,8]	7,83 [2,1; 18,8]	17,3 [8,8; 27,7]	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 инсулинорезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; HOMA-B - индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОПГ – остеопротегерин, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Как видно из таблицы 17, через 6-12 месяцев после ПТЭ отмечалось повышение уровня 25(OH)D в сравнении с исходными данными, а также снижение значения индекса HOMA-B в сравнении с показателями, поученными через 2 недели после ПТЭ. Однако, в точке 6-12 месяцев после ПТЭ индекс HOMA-B был значимо выше в сравнении с исходными значениями. Показатели активности РААС, показатели углеводного обмена, а также уровень адипоцитокинов и остеопротегерина не изменились.

В период через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии ЭХОКГ и ХМКГ было проведен у 38 больных ПГПТ. 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, имевшаяся ранее у 10 человек, отсутствовала у шестерых. Транзиторная СА-блокада, имевшая место у одной пациентки, также не была выявлена в послеоперационном периоде. Анализ медикаментозной терапии больных показал, что лишь у одного больного удалось

отменить антигипертензивную терапию после проведенной ПТЭ с сохранением нормального уровня артериального давления.

При сравнении результатов обследования больных без ССЗ получены схожие данные (таблица 18).

Таблица 18 – Показатели кальций-фосфорного обмена и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до паратиреоидэктомии, через 2 недели и через 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом без сердечно-сосудистых заболеваний (n=11)

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	181,6 [105,0; 290,2]	29,5 [13,2; 57,1]	44,2 [37,1; 57,0]	p1=0,001; p2=0,002; p3=0,14
Са общ., ммоль/л	2,76 [2,64; 2,90]	2,30 [2,21; 2,38]	2,36 [2,21; 2,43]	p1=0,002; p2=0,002; p3=0,66
Фосфор, ммоль/л	1,01 [0,73; 1,11]	1,20 [0,96; 1,50]	1,38 [1,13; 1,43]	p1=0,08; p2=0,06; p3=0,32
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	89 [71; 107]	79 [75; 116]	101 [98; 108]	p1=0,50; p2=0,29; p3=0,67
Ренин, пг/мл	17,1 [7,1; 37,3]	10,2 [7,9; 18,0]	14,9 [6,7; 44,8]	p1=0,33; p2=0,32; p3=0,31
Альдостерон, пг/мл	126,1 [64,6; 166,2]	116,5 [66,4; 149,2]	95,9 [63,7; 100,3]	p1=0,14; p2=0,34; p3=0,35
АРС	8,74 [4,20; 21,56]	8,55 [3,32; 17,57]	6,80 [1,84; 10,27]	p1=0,48; p2=0,65; p3=0,69
Глюкоза, ммоль/л	5,10 [4,97; 5,26]	4,40 [4,05; 5,11]	4,91 [4,50; 5,32]	p1=0,17; p2=0,72; p3=0,66
Инсулин, пг/мл	60,1 [43,5; 73,8]	77,1 [41,2; 133,2]	68,2 [41,3; 93,4]	p1=0,52; p2=0,27; p3=0,07
HOMA-IR	1,80 [1,17; 2,13]	2,50 [1,13; 3,53]	2,00 [1,35; 3,10]	p1=0,75; p2=0,59; p3=0,11
HOMA-B, %	105,3 [89,0; 131,5]	246,7 [127,4; 492,9]	148,3 [93,0; 232,4]	p1=0,35; p2=0,07; p3=0,47

Продолжение Таблицы 18

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*
ОПГ, пмоль/л	3,74 [2,33; 4,89]	3,98 [2,81; 4,65]	4,16 [3,18; 5,71]	p1=0,69; p2=0,14; p3=0,19
Лептин, нг/мл	7,8 [2,1; 18,8]	12,2 [2,6; 22,5]	7,5 [1,3; 22,7]	p1=0,60; p2=0,14; p3=0,18
Адипонектин, мг/л	9,54 [4,48; 11,38]	10,21 [8,30; 13,29]	12,33 [8,43; 13,94]	p1=0,24; p2=0,89; p3=0,47

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

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон; iCa – ионизированный кальций, Са общ. – общий кальций; АРС – альдостерон-рениновое соотношение; НОМА-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; НОМА-В – индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОПГ – остеопротегерин.

Как видно из представленных данных, у больных ПГПТ без ССЗ уровни НОМА-В и фосфора крови до и после ПТЭ не изменились. Также отсутствовали значимые изменения в показателях углеводного, липидного обмена, а также активности РААС.

В сравнении, у больных с ПГПТ и ССЗ имело место повышение уровня фосфора крови в послеоперационном периоде, а также повышение показателя НОМА-В. Однако, динамика в показателях углеводного, липидного обмена и активности РААС также отсутствовала (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели кальций-фосфорного обмена и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и через 2 недели и 6-12 месяцев после паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

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	180,0 [127,6; 354,6]	42,2 [15,4; 63,3]	44,2 [37,1; 57,0]	p1<0,001; p2=0,005; p3=0,038

Продолжение Таблицы 19

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*
Са общ., ммоль/л	2,84 [2,72; 3,00]	2,25 [2,20; 2,40]	2,36 [2,21; 2,43]	p1<0,001; p2=0,002; p3=0,91
Фосфор, ммоль/л	0,94 [0,84; 1,07]	1,24 [1,00; 1,38]	1,22 [1,16; 1,29]	p1=0,004; p2=0,008; p3=0,35
рСКФ, мл/мин/1,73М ²	82 [67; 90]	60 [48; 80]	86 [72; 97]	p1=0,005; p2=0,96; p3=0,11
Ренин, пг/мл	24,8 [8,19; 66,6]	17,6 [11,6; 58,7]	14,9 [6,7; 44,8]	p1=0,12; p2=0,06; p3=0,18
Альдостерон, пг/мл	96,7 [67,2; 171,7]	114,4 [87,7; 171,1]	95,9 [63,7; 100,3]	p1=0,19; p2=0,40; p3=0,41
АРС	4,51 [1,81; 15,9]	7,90 [2,65; 13,14]	6,80 [1,84; 10,27]	p1=0,21; p2=0,65; p3=0,69
Глюкоза, ммоль/л	5,38 [4,84; 5,83]	4,70 [3,98; 5,46]	4,91 [4,50; 5,32]	p1=0,08; p2=0,15; p3=0,22
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=0,33; p3=0,44
НОМА-IR	3,50 [1,93; 6,72]	2,20 [1,75; 3,43]	2,00 [1,35; 3,10]	p1=0,35; p2=0,11; p3=0,58
НОМА-В, %	141,7 [68,9; 216,8]	223,0 [154,2; 412,9]	168,1 [90,3; 219,7]	p1=0,048; p2=0,16; p3=0,074
ОПГ, пмоль/л	4,09 [2,39; 5,75]	4,26 [3,07; 5,57]	4,16 [3,18; 5,71]	p1=0,94; p2=0,14; p3=0,19
Лептин, нг/мл	20,7 [6,5; 30,9]	20,7 [9,7; 34,3]	21,8 [13,7; 31,2]	p1=0,47; p2=0,59; p3=0,50
Адипонектин, мг/л	9,31 [5,96; 15,55]	10,1 [5,5; 12,6]	8,92 [4,21; 12,87]	p1=0,78; p2=0,14; p3=0,50

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

Примечание: ПТГ – паратиреоидный гормон; iCa – ионизированный кальций, Са общ. – общий кальций; АРС – альдостерон-рениновое соотношение; НОМА-IR – индекс инсулинерезистентности «Homeostasis model assessment of insulin resistance»; НОМА-В – индекс функциональной активности β -клеток «Homeostasis model assessment»; ОПГ – остеопротегерин.

Таким образом, несмотря на нормализацию кальция и ПТГ через 6-12 месяцев после ПТЭ, нами не было выявлено существенной динамики лабораторных и инструментальных показателей. Однако, было отмечено повышение уровня фосфора и индекса НОМА-В.

У подавляющего большинства больных ПГПТ сохранялась необходимость продолжения кардиотропной терапии. Отмена антигипертензивной терапии была возможна лишь у одного молодого мужчины в период 6 месяцев после ПТЭ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ПГПТ занимает третье место среди эндокринной патологии, уступая сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы [220]. Совершенствование диагностических скрининговых методов позволяет в ряде стран выявлять заболевание на уровне лабораторных изменений без поражения органов и тканей. В то же время, многообразие симптомов и клинических форм ПГПТ нередко обуславливает трудности в диагностике и лечении.

По данным ранее проведенных исследований среди больных ПГПТ соотношение мужчин и женщин correspondовало примерно 1:3-4 [156, 220]. Результаты проведенного ретроспективного анализа больных с установленным диагнозом ПГПТ подтвердили преобладание женщин (93,1%) в данной популяции пациентов с соотношением мужчин и женщин равным 1:13. Эти результаты остаются схожими как с Российским регистром пациентов с ПГПТ, где женщины составляют 92,3% от всего числа больных [10], так и с результатами международных исследований [168].

Необходимо отметить и тот факт, что ПГПТ – заболевание, чаще всего диагностируемое в возрасте старше 50 лет, за исключением наследственных форм, которые характерны для лиц молодого возраста [81]. Результаты проведенного исследования продемонстрировали преобладание больных в возрасте старше 55 лет, количество которых составило 65,5% со средним возрастом больных 59 лет.

По данным литературы обсуждается встречаемость ПГПТ в рамках генетических синдромов, которая составляет около 10% [81]. ПГПТ в основном в рамках синдрома МЭН 1 типа нами был выявлен у 18 из 449 больных, что составило всего 4,2%. Более низкий процент с нашей точки зрения можно объяснить отсутствием результатов молекулярно-генетических исследований у части больных с подозрением на генетические синдромы.

Если в странах Северной Америки и Европы в течение нескольких десятилетий асимптомная форма ПГПТ вышла на первый план [168, 220], в России все еще доминирует манифестная форма заболевания [10, 97]. Так, при анализе

данных 429 больных со спорадическим вариантом ПГПТ, включенных в ретроспективную часть настоящего исследования, манифестная форма была характерна для 56,4% пациентов. Известно, что манифестная форма ПГПТ сопровождается поражением почек в виде нефролитиаза или нефрокальциноза (почечная форма), поражением костей скелета в виде патологических переломов или фиброзно-кистозного остеита (костная форма) или их сочетанием [6, 116]. Также, для больных ПГПТ характерны эрозивные поражения верхних отделов ЖКТ [6, 116]. Данные о встречаемости различных клинических форм ПГПТ весьма противоречивы. Так, согласно некоторым исследованиям, проведенным в Бразилии, поражение почек при ПГПТ встречалось в 20-23% случаев [89, 97]. В то же время, по результатам британских исследований данная клиническая форма выявлена лишь у 13,9% больных [153]. Поражения костной системы при ПГПТ относится к поздним проявлениям заболевания. По результатам бразильского исследования распространенность остеопороза у больных ПГПТ составила более 70% случаев [25]. При этом, в Австралии встречаемость остеопороза была описана лишь в 45% случаев больных ПГПТ [222], а в Великобритании – в 48,4% случаев [89]. Распространенность костной формы ПГПТ с патологическими переломами или ФКО, по данным литературы, нередко зависит от региона проживания. Так, патологические переломы вне зависимости от уровня кальция крови были описаны у 11-12% больных ПГПТ [69, 174], в то же время, встречаемость «бурых опухолей» варьировала от 25%, по данным F. Bandeira и соавторов [89] до 6,1%, по данным других исследователей [83]. Следует отметить, что в последние 10 лет в странах Европы и Северной Америки описаны лишь единичные случаи ФКО [69, 174]. В нашем исследовании остеопороз был выявлен у 43,9% больных, патологические переломы имели место у 10,2% пациентов, а фиброзно-кистозный остеит – у 1,6% больных.

Следует отметить, что нами были выявлены некоторые гендерные различия в клинических формах ПГПТ. Так, для мужчин было более характерно поражение мочевыделительной системы в виде нефрокальциноза или нефролитиаза, а для женщин – нарушения со стороны костной системы. Описанные особенности

клинических форм ПГПТ среди мужчин и женщин в литературе встречаются не часто, однако, данные единичных работ свидетельствуют о более частом поражении почек у мужчин с ПГПТ [90]. Так, согласно данным группы исследователей во главе с Д.С. Рогозиным установлено, что среди больных с уролитиазом у мужчин в 58,2% случаев встречался ПГПТ, в то время как у женщин он был выявлен в 41,8% случаев [12]. Объяснением таких закономерностей, вероятно, может быть более выраженная кальциурия, характерная для мужчин по сравнению с женщинами [209]. Преобладание остеопороза и остеопении, как варианта клинической формы ПГПТ, у женщин, в первую очередь, может быть связано с возрастом больных и наличием менопаузы, где повышения ПТГ, как дополнительного фактора, негативно оказывало влияние на скорость костного ремоделирования, приводя к быстрой потере костной ткани [90]. Так, по данным исследования G. El-Hajj Fuleihan и соавторов на фоне ПГПТ было установлено увеличение скорости костного ремоделирования, о чем свидетельствовали как повышение уровня маркеров костного обмена, так и результаты костной гистоморфометрии, продемонстрировавшие увеличение площади эрозированных, остеоидных и минерализующих поверхностей [59].

В последние десятилетия активно обсуждаются неклассические клинические проявления ПГПТ, включая метаболические нарушения, патологию со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Целью настоящего исследования являлась оценка состояния сердечно-сосудистой системы для уточнения механизмов, посредством которых гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ участвуют в формировании заболеваний сердца и сосудов и обратимость этих изменений после достижения ремиссии заболевания. В связи с этим, были отобраны современные лабораторные маркеры, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы, а также инструментальные методы, позволяющие комплексно оценить ремоделирование сердца и сосудов. Нами установлено, что среди 429 больных патология сердечно-сосудистой системы имела место у 285 пациентов (66,4%) и наиболее часто среди всех заболеваний встречалась АГ. Так, на долю больных с АГ пришлось 88,4%. В то же время, ИБС, нарушения ритма и

проводимости в обследованной популяции встречались реже. Такие данные соответствуют ранее опубликованным и демонстрирующим спектр ССЗ среди пациентов ПГПТ [8]. Необходимо отметить, что встречаемость патологии сердца и сосудов не зависела от клинической формы ПГПТ и с одинаковой частотой была представлена в группе больных с манифестным и асимптомным течением заболевания (69,8% и 62,0% соответственно), в отличии от данных Е.А. Добревой, где ССЗ были выявлены чаще у больных с манифестной формой ПГПТ (46,0%), чем у больных с асимптомным вариантом течения болезни (37,9%) [3].

Следует подчеркнуть, что исследования о встречаемости ССЗ при ПГПТ немногочисленны. Так, встречаемость АГ у больных ПГПТ по данным ряда исследований оценивается от 40% до 60% случаев, а встречаемость ИБС – от 7% до 22% случаев [8, 104]. Дополнительно, согласно исследованию, проведенному группой во главе с О. Koubaitu, повышенный индекс кальцификации коронарных артерий был выявлен у 21% больных ПГПТ [14]. Данные о распространенности нарушений ритма и проводимости при ПГПТ также малочисленны [18]. В исследовании K. Sonoda и соавт. показано, что по данным ЭКГ у 30% больных с гиперкальциемией имеется J-волна, наличие которой свидетельствует о нарушении процессов реполяризации и возможном возникновении желудочковых нарушений ритма, и которая исчезает после достижения нормокальциемии у 73% больных [18].

Патогенез нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ПГПТ до конца остается не ясным, хотя в настоящее время выделяют ряд факторов, способствующих их формированию. Лишь немногие исследователи доказывают непосредственную связь между уровнем ПТГ и кальция с патологией сердца и сосудов [148, 150, 216]. В то же время, в большинстве случаев обсуждается вклад таких факторов как возраст, наличие ожирения, дисбаланс адипоцитокинов, нарушение углеводного обмена и инсулинерезистентность, повышение активности РААС, а также изменения концентрации маркеров костного ремоделирования [30, 32, 54, 56, 58, 72, 73, 87, 113, 118, 143, 172, 203]. При анализе данных больных ПГПТ в ретроспективной части исследования, без проведения специфических методов исследования, нами были установлены классические факторы риска ССЗ в виде

возраста, повышенного ИМТ и снижения рСКФ. Так, средний возраст больных ПГПТ с сердечно-сосудистой патологией составил 62 года, ИМТ – 31,8 кг/м², а показатель рСКФ – 74 мл/мин/1,73м². Эти параметры значимо отличались от показателей больных без патологии сердца и сосудов. Сниженный уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выявлен как дополнительный неклассический фактор риска ССЗ у больных ПГПТ. Нами установлено, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 16,4 нг/мл ассоциирован с наличием ССЗ. В то же время, нами не было получено доказательства прямой связи между показателями кальция и ПТГ и параметрами ремоделирования сердца и сосудов, что демонстрирует их опосредованное участие в формировании ССЗ.

Хорошо известно, что распространенность ожирения, как классического фактора риска ССЗ, неуклонно растет во всем мире из года в год. Согласно программе исследования национального здоровья и питания в США каждый третий человек страдает от избыточной массы тела, а двое из пяти – ожирением [210]. В Европе повышение массы тела отмечается более чем у 60% взрослых [221]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, в 2017 году встречаемость ожирения составила 27,9% среди мужчин и 31,8% среди женщин [1, 9].

В нашем исследовании ожирение или избыточная масса тела была выявлена у 57,4% больных ПГПТ, что соответствует имеющимся данным о распространенности ожирения в общей популяции. Вместе с тем, установлено, что ИМТ у больных с манифестным вариантом ПГПТ ниже в сравнении с данным показателем у больных с асимптомной формой ПГПТ, что может быть обусловлено более высоким уровнем ПТГ и кальция крови в случае манифестной формы заболевания. При оценке массы тела у больных в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ установлено, что для больных с ПГПТ и ССЗ был характерен более высокий ИМТ в сравнении с больными ПГПТ без ССЗ, что соответствует данным, полученным в общей популяции [101]. Таким образом, избыточная масса тела и ожирение представляют собой классический фактор риска ССЗ как в общей популяции, так и у больных ПГПТ (ОШ 6,2, ДИ 1,6 – 23,4, $p=0,005$).

Как известно, увеличение количества жировой ткани сопровождается дисбалансом адипоцитокинов и проявляется повышением уровня лептина и снижением адипонектина [134]. При изучении уровня лептина и адипонектина у больных ПГПТ в зависимости от формы заболевания и наличия ССЗ было установлено, что изучаемые параметры были сопоставимы с данным показателями в группе контроля, и не коррелировали с уровнем ПТГ и кальция крови. Дополнительно, концентрация лептина и адипонектина была одинакова у больных ПГПТ с манифестной и асимптомной формами заболевания. Однако, для больных ПГПТ с наличием ССЗ был характерен более высокий уровень лептина в сравнении с группой больных ПГПТ без ССЗ. Проведенный нами ROC-анализ показал, что уровень лептина выше 12 нг/мл является фактором риска развития ССЗ, что согласуется с некоторыми результатами ранее проведенных исследований [54, 172]. Необходимо отметить тот факт, что у больных ПГПТ и ССЗ нами была выявлена прямая зависимость между уровнем адипонектина и 25(OH)D, что схоже с результатами, найденными в исследованиях, проведенных S.N. Karras [20] и M. Rashidmayvan [74].

Нарушения углеводного обмена у больных ПГПТ описаны в некоторых ранее проведенных исследованиях [50]. Например, R. Luboshitzky и соавторы продемонстрировали более высокий уровень глюкозы и инсулина крови у больных ПГПТ в сравнении с данными показателями в группе контроля, а также прямую корреляционную зависимость между индексом HOMA-IR и уровнем кальция крови, а также щелочной фосфатазы [50]. В нашем исследовании значимых различий в уровне инсулина, глюкозы плазмы крови, значениях индексов HOMA-IR и HOMA-B у больных ПГПТ и контрольной группы получено не было. Также, нами не было выявлено различий в параметрах углеводного обмена при сравнении больных с асимптомным и манифестным вариантами течения ПГПТ. Результаты проведенного корреляционного анализа показали наличие ассоциации между уровнем глюкозы плазмы крови и ионизированного кальция. Похожие ассоциации были получены и в исследовании T. Yamaguchi и соавторов [181]. В то же время, индекс инсулинерезистентности HOMA-IR у больных ПГПТ и ССЗ был выше, чем

у больных с отсутствием ССЗ. Результаты ROC-анализа показали, что значение индекса инсулинерезистентности HOMA-IR выше 2,0 ассоциировано с наличием ССЗ у больных ПГПТ, что аналогично данным уже существующих исследований, проведенных в общей популяции [114].

Обсуждение влияния снижения витамина D на формирование заболеваний сердца и сосудов активно продолжается на протяжении последних десятилетий. Как известно, недостаточность и дефицит витамина D имеют широкую распространенность как в общей популяции во всем мире, так и у больных ПГПТ [5]. Доказательная база, накопленная к настоящему времени, свидетельствует, что данный нутриент необходим не только для поддержания нормального кальций-фосфорного обмена, но и его дефицит может негативно сказываться на массе тела, параметрах углеводного обмена, активности РААС, показателях артериального давления и работе других органов и систем [116, 140, 182, 212, 215]. В ретроспективной части исследования снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл было характерно для 61,8% больных ПГПТ. Похожие результаты нами были получены и при проведении в дальнейшем проспективной части исследования. Необходимо подчеркнуть тот факт, что несмотря на необходимость оценки уровня обеспеченности витамином D у больных ПГПТ, согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям [214, 217], исследование данного параметра было выполнено лишь у четверти включенных в исследование пациентов.

Зависимость активности РААС от параметров кальций-фосфорного обмена широко обсуждается в литературе. Предполагается как прямое воздействие ПТГ на секрецию альдостерона, так и опосредованное через повышение уровня кальция крови [149, 201]. Вместе с тем, имеются единичные данные о влиянии ПТГ и кальция крови на секрецию ренина, однако результаты большинства исследований весьма противоречивы [37, 38, 98]. Результаты проведенного нами исследования не выявили повышение активности РААС у больных ПГПТ. Также, концентрация альдостерона и ренина плазмы не зависела от наличия или отсутствия ССЗ у больных ПГПТ, что согласуется с данными некоторых ранее проведенных

исследований [23, 100]. Выявленная корреляционная связь между уровнем альдостерона плазмы и показателем суточной кальциурии у больных ПГПТ и ССЗ схожа с данными, полученными группой ученых во главе с V. Chhokar [133]. Противоречивость имеющихся в литературе результатов о повышении активности РААС в условиях гиперкальциемии и повышенного уровня ПТГ диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Исследования последних лет показали, что маркер костного ремоделирования – остеопротегерин – может быть связан с развитием патологии сердечно-сосудистой системы [60, 167]. При оценке данного параметра у больных ПГПТ нами не было выявлено повышения его концентрации и зависимости от уровня ПТГ и кальция крови. В то же время, больные ПГПТ и ССЗ отличались более высоким значением данного показателя по сравнению с больными без ССЗ. Проведенный ROC-анализ позволил установить пороговое значение ОПГ, ассоциированное с наличием ССЗ у больных ПГПТ, составившее 3,74 пмоль/л. Дополнительно, нами выявлено, что уровень ОПГ выше 4,32 пмоль/л ассоциирован с кальцификацией клапанов сердца. Исследования по оценке ОПГ у больных ПГПТ единичны, а данные, представленные у больных с ССЗ, демонстрируют увеличении концентрации ОПГ при прогрессировании ИБС, развитии атеросклероза и кальцификации артерий [141, 167]. Более вероятно, ОПГ имеет кардиопротективные свойства благодаря связыванию с RANKL и торможению процессов кальцификации сосудов [60, 167].

Результаты инструментального исследования больных ПГПТ, включенных в настоящее исследование, позволили проанализировать параметры ремоделирования сердца и сосудов в зависимости от варианта течения основного заболевания, а также в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ. Как известно, больные ПГПТ могут характеризоваться большими линейными и объемными показателями ЭХОКГ [27, 127, 223]. Однако, значимых различий в параметрах ЭХОКГ между больными ПГПТ и группой контроля нами получено не было. Схожие результаты можно встретить в литературе, в частности в исследованиях, проведенных группами авторов во главе G. Barletta и V.Nuzzo [49, 202]. Вместе с

тем, у больных с асимптомной формой ПГПТ показатели массы миокарда и индекса массы миокарда, КДО и КСО ЛЖ были больше, чем у больных с манифестной формой заболевания. Однако, при оценке индексов КДО и КСО ЛЖ значимых отличий получено не было. В связи с чем мы полагаем, что данные результаты у больных с асимптомной формой, вероятно, связаны с более высоким значением ИМТ в данной группе пациентов. Как и ожидалось, для больных ПГПТ и ССЗ была характерна большая толщина МЖП и задней стенки миокарда ЛЖ, масса и индекс массы миокарда ЛЖ, также меньшее значение соотношения Е/А, чем у больных без ССЗ. Такое ремоделирование сердца у больных ПГПТ может быть ассоциировано как с классическими факторами риска, такими как возраст больных, наличие ожирения или избыточной массы тела, артериальной гипертензии или инсулинерезистентности, так и с возможно необратимыми изменениями на фоне нарушений кальций-fosфорного обмена [101].

Дополнительно, проведенное обследование позволило диагностировать кальцификацию клапанов сердца у 6 больных ПГПТ, что составило 10,5% от всех включенных в исследование больных и соответствует данным, полученным в общей популяции [82]. Необходимо отметить, что для данной группы больных был характерен более старший возраст, а также более высокий уровень ОПГ при сравнении с группой больных без кальцификации клапанов сердца. Проведенный ROC-анализ позволил уточнить уровень ОПГ крови, связанный с риском ССЗ, который составил 4,32 пмоль/л.

Проведенное ХМКГ у больных ПГПТ позволило выявить нарушения ритма сердца у 12 больных (21,1% от всей выборки), нарушения проводимости в виде АВ-блокады у 10 больных (17,5% от всей выборки) и СА-блокады у одного пациента (1,8% от всей выборки). В сравнении по данным диссертационного исследования Е.А. Добревой нарушения ритма сердца фиксировались в 11,8% случаев в старшей возрастной группе и в 9,3% в более младшей возрастной группе, а нарушения проводимости в 17,5% случаев в старшей возрастной группе и в 9,5% в более младшей возрастной группе [3]. Как известно, гиперкальциемия может приводить к укорочению интервала QT и удлинению интервала PQ [51, 121]. Однако, в

литературе чаще всего у больных ПГПТ приводится именно укорочение интервала QT, а не нарушения проводимости [208]. Анализ результатов ХМКГ показал, что у больных ПГПТ и ССЗ выявлено большее количество одиночных предсердных экстрасистол и большая длительность минимального интервала PQ за день, чем у больных без ССЗ. В то же время, полученная положительная корреляционная связь между значением максимального QTc за сутки и уровнем альдостерона, вероятно, свидетельствует в пользу непосредственного воздействия альдостерона на миокард, независимо от уровня ПТГ и кальция [24]. В то же время, выявленная положительная ассоциация между значением ЧСС в течение дня и ночи и уровня общего кальция ранее описывалась в литературе [176].

Дополнительно, при оценке СПВкф методом апланационной тонометрии позволило выявить прямую связь между значением СПВкф и уровнем общего кальция крови, что может быть связано с активацией рецепторов CaSR в гладкомышечных клетках сосудов и вазоконстрикцией на фоне повышения уровня кальция крови [204].

В настоящее время активно обсуждается вопрос возможной регрессии изменений миокарда и сосудов после достижения ремиссии ПГПТ путем проведения ПТЭ. Как известно, часть исследователей, анализируя параметры ЭХОКГ, ХМКГ и биохимические маркеры у больных ПГПТ после наступления ремиссии заболевания, говорят о снижении активности РААС, снижении показателей углеводного обмена, лептина, повышении адипонектина, а также уменьшение индекса массы миокарда и регрессии процессов ремоделирования сердца и сосудов [32, 87, 172, 185, 198]. Однако, параллельно с этим имеется достаточное количество работ, свидетельствующих об отсутствии динамики показателей на протяжении до полутора лет [3, 210].

Наши результаты не выявили изменений показателей ЭХОКГ после проведенного хирургического лечения, что согласуется с частью опубликованных ранее исследований [3, 210]. Вместе с тем, анализ данных ХМКГ после ПТЭ выявил исчезновение нарушений ритма у 58% больных и нарушений проводимости у 72,7% больных ПГПТ, имевших данные нарушения до оперативного лечения.

Похожие результаты получены в исследовании J. Pere и коллег, в котором было показано исчезновение предсердных экстрасистол, а также снижение количества желудочковых экстрасистол после ПТЭ [160]. Оценивая активность РААС, уровень адипоцитокинов, ОПГ, а также динамику массы тела, мы также не выявили значимой динамики после ПТЭ. Вместе с тем, при оценке параметров углеводного обмена в период через 2 недели после ПТЭ было обнаружено снижение уровня глюкозы плазмы крови и повышение индекс НОМА-В, что согласуется с ранее опубликованными данными [32], и вероятно, ассоциировано со снижением уровня кальция крови. Однако, в период 6-12 месяцев после ПТЭ, уровень глюкозы плазмы крови был идентичен исходному до оперативного лечения, в то время как показатель НОМА-В оставалось выше в сравнении и сходными данными. Наши результаты могут подтверждать версию о снижении функциональной активности бета-клеток у больных с длительным повышение уровня ПТГ и кальция крови и возможности восстановления после достижения ремиссии заболевания [71, 72, 198].

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-фосфорного 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 инсулинерезистентности НОМА-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 НОМА-В.

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 инсулинерезистентности НОМА-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 HOMA-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 элеектрокардиографии, 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-фосфорного 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 СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH) ₂ D	– кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D
24,25(OH) ₂ D	– кальцитроевая кислота, 24,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D	– кальцидиол, 25- гидроксивитамин D
β-клетка	– бета-клетка
AUC	– area under curve, площадь под кривой
Ca*P	– кальций-фосфорное произведение
Са общ.	– общий кальций сыворотки крови
CaSR	– кальций-чувствительные рецепторы
GLUT	– белок-переносчик глюкозы
E/A	– соотношение ранней и поздней скорости трансмитрального кровотока
E/Em	– соотношение скорости волны E к максимальной скорости движения кольца митрального клапана
HOMA-B	– homeostatic model assessment to quantify beta-cell function, индекс функциональной активности β-клеток
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, индекс инсулинорезистентности HOMA
iCa	– ионизированный кальций сыворотки крови
PQ	– интервал от зубца P до зубца Q
PPAR-γ	– Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
RANK	– Receptor activator of nuclear factor kappa-B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета
RANKL	– Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета
ROC	– receiver operating characteristic, кривая операционных характеристик

QT	– интервал от зубца Q до зубца T
QTc	– интервал от зубца Q до зубца T, корректированный по формуле Bazett
TAVS	– скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана
АВ-блокада	– атрио-вентрикулярная блокада
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АРС	– альдостерон-рениновое соотношение
ВГПТ	– вторичный гиперпаратиреоз
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИММ	– индекс массы миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	- конечно-диастолический размер
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
МЭН	– множественная эндокринная неоплазия
НРС	– нарушения ритма сердца
ОШ	– отношение шансов
ОЩЖ	– околощитовидные железы
ОПГ	– остеопротегерин
ОХС	– общий холестерин
ПГПТ	– первичный гиперпаратиреоз
ПТГ	– паратиреоидный гормон

ПТГпП	– ПТГ-подобный пептид
ПТГр1	– рецепторы к паратиреоидному гормону 1 типа
ПТГр2	– рецепторы к паратиреоидному гормону 2 типа
ПТЭ	– паратиреоидэктомия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
СА-блокада	– синоатриальная блокада
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СПВ	– скорость распространения пульсовой волны
СПВкф	– кардиофеморальная скорость распространения пульсовой волны
ФВ	– фракция выброса
ФКО	– фиброзно-кистозный остеит
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХМКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦАМФ	– циклический аденоzinмонофосфат
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфёрова, В.И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – vol. 19, № 1. – Р. 96-105
2. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №10. – С. 63-69.
3. Добрева, Е.А. Основы формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: специальность 3.1.19. «Эндокринология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Добрева Екатерина Александровна. – Москва, 2023. – 180 с.
4. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. – С. 32.
5. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D / Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, К.А. Головатюк, [и др] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 20-28.
6. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия / Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, С.С. Мирная, [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 94-124.
7. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая, Л.К. Дзеранова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84
8. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза в Тюменской области: ретроспективные данные трехлетнего наблюдения / В.А. Авдеева, Л.А. Суплотова, В.В. Тарасенко [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 24-30.

9. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 6. – С. 123-130.
10. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н.Г. Мокрышева, С.С. Мирная, Е.А. Добрева, [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65, №5. – С. 300-310.
11. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации / Н.Г. Мокрышева, Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №4. – С. 4-7.
12. Рогозин, Д.С. Скрининг первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, А.А. Рогозина // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 56-58.
13. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженным и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе / И.В. Вороненко, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – Т.55, №3. – С. 25-29.
14. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics / A.K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder, [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2019. – vol. 234, № 10. – P. 16812-16823. doi: 10.1002/jcp.28350.
15. Abedin, M. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications / M. Abedin, Y. Tintut, L.L. Demer // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2004. – vol. 24, № 7. – P. 1161-1170.
16. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // International Journal of Molecular Sciences. – 2017 – vol. 18 № 6. – P. 1321.
17. Activation of the extracellular calcium-sensing receptor initiates insulin secretion from human islets of Langerhans: involvement of protein kinases / E. Gray, D. Muller, P.E. Squires, [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2006. – vol. 190, № 3. – P. 703-710.

18. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary 27 calcification / K.E. Watson, M.L. Abrolat, L.L. Malone, [et al.] // Circulation – 1997. – vol. 96. – P. 1755–1760.
19. Adipocytokines: Are they the Theory of Everything? / P.S. Maximus, Z. Al Achkar, P.F. Hamid, [et al.] // Cytokine. – 2020. – vol. 133. – P. 155144. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155144
20. Adiponectin and vitamin D-binding protein concentrations are independently associated in apparently healthy women but not men: a validation cohort / S.N. Karras, S.A. Polyzos, X. Tsekmekidou, [et al.] // Hormones (Athens). – 2019. – vol. 18, № 1. – P. 99-102
21. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C.M. Kusminski, P.E. Scherer // Circulation Research. – 2021. – vol. 128, № 1. – P. 136-149.
22. Adiponectin reverses β -Cell damage and impaired insulin secretion induced by obesity / A.C. Munhoz, J.D.C. Serna, E.A. Vilas-Boas, [et al.] // Aging Cell. – 2023. – vol. 22, № 6. – P. e13827. doi: 10.1111/acel.13827.
23. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / R. Pacifici, H.M. Perry 3rd, W. Shieber, [et al.] // Calcified Tissue International. – 1987. – vol. 41, № 3. – P. 119-123.
24. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension / T. Dartsch, R. Fischer, A. Gapelyuk, [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – vol. 164, № 2. – P. 170-178
25. Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism / U.E. Oliveira, M.N. Ohe, R.O. Santos, [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2007. – vol. 40, № 4. – P. 519-526.
26. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism / S. Iwata, M.D. Walker, M.R. Di Tullio, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – vol. 97, № 1. – P. 132-137.

27. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results / P. Luigi, F.M. Chiara, Z. Laura, [et al.] – // International Journal of Endocrinology. – 2012. – P. 408295. doi: 10.1155/2012/408295.
28. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 / H. Al Ghorani, F. Götzinger, M. Böhm, [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2022. – vol. 32, № 1. – P. 21-31.
29. 12. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan, [et al.] // Circulation. – 2010. – vol. 121, №4. – P. 505-511.
30. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism / M.R. Rubin, M.S. Maurer, D.J. McMahon, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – vol. 90, № 6. – P. 3326-3330.
31. Arrhythmia Resolution After Successful Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. O.A. Arowojolu, J. Fong, L. Shane, [et al.] // Ear, Nose & Throat Journal. – 2023. – vol. 27. – P. 1455613231186051. doi: 10.1177/01455613231186051
32. Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy / S. Nikooei Noghani, N. Milani, M. Afkhamizadeh, [et al.] // Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2021. – vol.4, №4. – e00294. doi: 10.1002/edm2.294.
33. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis / M.J. Bolland, A.B. Grey, G.D. Gamble, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – vol. 90, № 3. – P. 1525-1530.
34. Association Between Secondary Hyperparathyroidism and Body Composition in Pediatric Patients With Moderate and Advanced Chronic Kidney Disease / V. Karava, A. Kondou, J. Dotis, [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – vol. 9. – P. 702778. doi: 10.3389/fped.2021.702778

35. Association between Vitamin D and Adiponectin and Its Relationship with Body Mass Index: The META-Health Study / A. Bidulescu, A.A. Morris, N. Stoyanova, [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2014. – vol. 2. – P. 193.
36. Atchison, D.K. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin / D.K. Atchison, W.H. Beierwaltes // *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. – 2013. – vol. 465, № 1. – P. 59-69.
37. 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 // *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2010. – vol. 299, № 4. – R. 1020-1026.
38. 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 // *Hypertension*. – 2011. – vol. 58, № 4. – P. 604-610.
39. Atrioventricular nodal dysfunction secondary to hyperparathyroidism / A. Vosnakidis, K. Polymeropoulos, P. Zarogoulidis, [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – vol. 5, № 3. – P. E90-E92. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.06
40. Bjerregaard, P. Short QT interval in clinical practice / P. Bjerregaard, H. Nallapaneni, I. Gussak // *Journal of Electrocardiology*. – 2010. – vol. 43, № 5. – P. 390-395.
41. Billington, E.O. Parathyroid hormone reflects adiposity and cardiometabolic indices but not bone density in normal men / E.O. Billington, G.D. Gamble, I.R. Reid // *BoneKEy Reports*. – 2016 – vol. 5. – P. 852. doi: 10.1038/bonekey.2016.85
42. Biochemical characteristics and clinical manifestation of normocalcemic primary hyperparathyroidism / I. Yankova, L. Lilova, D. Petrova, [et al.] // *Endocrine*. – 2024. – vol. 85, № 1. – P. 341-346.
43. Boyce, B.F. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin / B.F. Boyce, L. Xing // *Arthritis Research & Therapy*. – 2007. – vol. 9, Suppl 1. – P. S1. doi: 10.1186/ar2165.

44. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells / M.U. Alam, J.P. Kirton, F.L. Wilkinson, [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2009. – vol. 81, №2. – P. 260-268
45. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action / L. Hénaut, C. Boudot, Z.A. Massy, [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2014. – vol. 101. – P. 256–265.
46. Calcium-Sensing Receptor (CaSR)-Mediated Intracellular Communication in Cardiovascular Diseases / H. Chu, Z. Qin, J. Ma, [et al.] // *Cells*. – 2022. – vol. 11, № 19. – P. 3075.
47. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism / M.D. Walker, J.B. Fleischer, M.R. Di Tullio, [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – vol. 95, № 5. – P. 2172-2179.
48. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – vol.177, №6. – P. R297-R308.
49. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism / G. Barletta, M.L. De Feo, R. Del Bene, [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2000. – vol. 85, №5. – P. 1815-1821.
50. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism / R. Luboshitzky, Y. Chertok-Schaham, I. Lavi, [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2009. – vol. 32. – P. 317–321.
51. Cardiovascular Risk in Patients with Primary Hyperparathyroidism / S. Tournis, K. Makris, E. Cavalier, [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2020. – vol. 26, №43. – P. 5628-5636.
52. Carey, R.M. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension / R.M. Carey // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2015. – vol. 22, № 3. –P. 204-210.
53. Cifuentes, M. Calcium-sensing receptor expression in human adipocytes / M. Cifuentes, C. Albala, C. Rojas // *Endocrinology*. – 2005. – vol. 146, № 5. – P. 2176-2179.

54. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism / E. Delfini, L. Petramala, C. Caliumi, [et al.] // Metabolism. – 2007. – vol. 56, № 1. – P. 30-36.
55. Chang, E. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes / E. Chang, S.S. Donkin, D. Teegarden // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2009. – vol. 307, №1-2. – P. 77-82.
56. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism / S.K. Bhadada, A. Bhansali, V.N. Shah, [et al.] // Singapore Medical Journal. – 2011. – vol. 52, № 12. – P. 890-893
57. Chen, Y. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization / Y. Chen, X. Zhao, H. Wu // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2020. – vol. 40, № 5. – P. 1078-1093.
58. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects / H.N. Hulter, J.C. Melby, J.C. Peterson, [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 1986. – vol. 2. – P. 360–370.
59. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism / G. El-Hajj Fuleihan, M. Chakhtoura, C. Cipriani, [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – vol. 37, № 11. – P. 2330-2350.
60. Collin-Osbody, P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin / P. Collin-Osbody // Circulation Research. – 2004. – vol. 95, № 11. – P. 1046-1057.
61. Comparison between Second- and Third-Generation PTH Assays during Minimally Invasive Parathyroidectomy (MIP) / M.H. Gannagé-Yared, N. Younès, A.S. Azzi, [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2020. – vol. 2020. – P. 5230985. doi: 10.1155/2020/5230985.
62. Comparison of normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism in a hypercalciuric renal stone population / C. Halimi, C. Bor, R. Chieze, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2024. – vol. 109, № 10. – P. 2553-2560.

63. Complete Atrioventricular Nodal Block Due to Malignancy-Related Hypercalcemia / S. Thotakura, J. Stafford, B. Barnett, [et al.] // *Federal Practitioner*. – 2016. – vol. 33, № 3. – P. 23-25
64. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? / H. Mori, S. Torii, M. Kutyna, [et al.] // *Cardiovascular Imaging*. – 2018. – vol. 11, № 1. – P. 127-142
65. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / E.A. Streeten, K. Munir, S. Hines, [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2008. – vol. 14, № 2. – P. 155-161.
66. Coronary artery disease is more severe in patients with primary hyperparathyroidism / O. Koubaty, D. Mandry, P.L. Nguyen-Thi, [et al.] // *Surgery*. – 2020. – vol. 167, № 1. – P. 149-154.
67. Correlation between serum parathyroid hormone levels and coronary artery calcification in patients without renal failure / G.Y. Wu, B.D. Xu, T. Wu, [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2016 – vol. 5, № 5. – P. 601–606.
68. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism / J. Shi, J. Fan, Q. Su, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – vol. 10. – P.703.
69. Danish Primary Hyperparathyroidism Study Group. Primary hyperparathyroidism and fracture probability / J.A. Kanis, N.C. Harvey, E. Liu, [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2023. – vol. 34, № 3. – P. 489-499.
70. Demer, L.L. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease / L.L. Demer, Y. Tintut // *Circulation*. – 2008. – vol. 117, № 22. – P. 2938-2948.
71. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat / T.B. Usdin, T.I. Bonner, G. Harta, [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – vol. 137, № 10. – P. 4285-4297.
72. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets / G.Z. Fadda, M. Akmal, L.G. Lipson, [et al.] // *American Physiological Society Journal*. – 1990. – vol. 258, № 6 Pt 1 – P. E975-E984.

73. Does PTH influence leptin concentration in haemodialysed uraemic patients? / F. Kokot, J. Chudek, H. Karkoszka, [et al.] // Nephron. – 1999. – vol. 82, № 4. – P. 372-373.
74. Double blind control trial of vitamin D fortified milk on the expression of lncRNAs and adiponectin for patients with metabolic syndrome / M. Rashidmayvan, R. Sahebi, A. Avan, [et al.] // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2023. – vol. 15, № 1. – P. 9. doi: 10.1186/s13098-023-00979-1
75. Editorial: Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D / P. Pludowski, W.B. Grant, J. Konstantynowicz, [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – vol. 10. – P. 341.
76. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance / R. Putnam, D.P. Dhibar, S. Varshney, [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2016. – vol. 2, № 6. – P. 784-789.
77. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis / D.J. McMahon, A. Carrelli, N. Palmeri, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – vol. 100, № 12. – P. 4399-4407.
78. El-Sherif, N. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis / N. El-Sherif, G. Turitto // Cardiology Journal. – 2011. – vol. 18, № 3. – P. 233-45.
79. English, K.A. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism / K.A. English, K.E. Lines, R.V. Thakker // Hormones (Athens). – 2024. – vol. 23, № 1. – P. 3-14.
80. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone / K. Olgaard, E. Lewin, S. Bro, [et al.] // Mineral and electrolyte metabolism. – 1994. – vol. 20, № 5. – P. 309-314.
81. Epidemiology, Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome / E. Mamedova, N. Mokrysheva, E. Vasilyev [et al.] // Endocrine Connections. – 2017. – vol. 6, № 8. – P. 557-565.

82. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian, F. Beyersdorf, F. Praz, [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – vol. 43, № 7. – P. 561-632
83. Eufrazino, C. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil / C. Eufrazino, A. Veras, F. Bandeira // Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. – 2013 – vol. 6. – P. 69-74.
84. Evaluation of coronary calcium score in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism / P.N. Mesquita, A.P. Dornelas Leão Leite, S.D. Chagas Crisóstomo, [et al.] // Vascular Health and Risk Management. – 2017. – vol. 13. – P. 225-229.
85. Evaluation of left ventricular functions in patients with primary hyperparathyroidism: is there any effect of parathyroidectomy? / A. Kepez, M. Yasar, M. Sunbul, [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – 2017. – vol. 129, № 9-10. – P. 329-336.
86. Exercise cessation in active older adults: Effects on inflammatory markers and adiponectin / I. Esain, A. Rodriguez-Larrad, I. Bidaurrazaga-Letona, [et al.] // Geriatrics & Gerontology International. – 2020. – vol. 20, № 5. – P. 494-499.
87. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / E.G. Almqvist, A.G. Bondeson, L. Bondeson, [et al.] // Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2012. – vol. 72, № 2. – P. 92-99.
88. Fang, H. Adiponectin Regulation and Function / H. Fang, R.L. Judd // Comprehensive Physiology. – 2018. – vol. 8, № 3. – P. 1031-1063.
89. From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience / F. Bandeira, L. Griz, G. Caldas, [et al.] // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. – 2006. – vol. 50, № 4. – P. 657-63.
90. Gender differences in the presentation, course and outcomes of primary hyperparathyroidism / T. Dadon, G. Tsvetov, S. Levi, [et al.] // Maturitas. – 2021. – vol. 145. – P. 12-17.

91. Hajimohammadi, M. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials / M. Hajimohammadi, S. Shab-Bidar, T.R. Neyestani // European Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – vol. 71, № 10. – P. 1144-1153.
92. Harahap, I.A. Interrelationship between Vitamin D and Calcium in Obesity and Its Comorbid Conditions / I.A. Harahap, J.F. Landrier, J. Suliburska // Nutrients. – 2022. – vol. 14, № 15. – P. 3187.
93. Hashim, Z.R. The Association of Serum Calcium and Vitamin D with Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction among People with Type 2 Diabetes / Z.R. Hashim, Q.A. Qasim, M.H. ALabood // Archives of Razi Institute. – 2022. – vol. 77, № 5. – P. 1593-1600.
94. Hedbäck, G. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism / G. Hedbäck, A. Odén, L.E. Tisell // World Journal of Surgery. – 1991. – vol. 15, № 3. – P. 399-405.
95. High Frequency of Early Repolarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypercalcemia / K. Sonoda, H. Watanabe, T. Hisamatsu, [et al.] // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2016. – vol. 21, № 1. – P. 30-40.
96. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score / J. Pepe, D. Diacinti, E. Fratini, [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2016. – vol. 175, № 2. – P. 95-100.
97. High Rate of Occult Urolithiasis in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism / A.L.P. Lemos, S.R.L. Andrade, L.L.H. Pontes, [et al.] // Kidney and Blood Pressure Research. – 2019. – vol. 44, № 5. – P. 1189-1195.
98. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism / A.M. Richards, E.A. Espiner, M.G. Nicholls, [et al.] // Journal of Hypertension. – 1988. – vol. 6, № 9. – P. 747-752.
99. Huang, C. Association of plasma parathyroid hormone with metabolic syndrome and risk for cardiovascular disease / C. Huang, S.A. Shapses, X. Wang // Endocrine Practice. – 2013. – vol. 19, № 4. – P. 712-717.

100. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy / A.K. Salahudeen, T.H. Thomas, L. Sellars, [et al.] // Clinical Science. – 1989. – vol. 76, № 3. – P. 289-296.
101. Iacobellis, G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases / G. Iacobellis // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2023. – vol. 78. – P. 27-33.
102. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: A narrative review / S. Frey, É. Mirallié, B. Cariou, [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2021. – vol. 31, № 4. – P. 981-996.
103. Impact of Parathyroid Hormone Level on Intracoronary Calcification and Short- and Long-Term Outcomes in Dialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / T. Kobayashi, H. Kitahara, K. Kato, [et al.] // Circulation Journal. – 2023. – vol. 87, № 2. – P. 247-255.
104. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism / P.D. Broulik, A. Brouliková, S. Adámek, [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2011. – vol. 2011. – P. 309068. doi: 10.1155/2011/309068.
105. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years / E. Lundgren, L. Lind, M. Palmér, [et al.] // Surgery. – 2001. – vol. 130, № 6. – P. 978-985.
106. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism / V. Nuzzo, L. Tauchmanovà, F. Fonderico, [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2002. – vol. 147, № 4. – P. 453-459.
107. 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, S. Pilz, E. Ritz, [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2010. – vol. 411, № 17-18. – P. 1354-1360.

108. Independent effects of blood pressure and parathyroid hormone on aortic pulse wave velocity in untreated Chinese patients / Y.B. Cheng, L.H. Li, Q.H. Guo, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2017. – vol. 35, № 9. – P. 1841-1848.
109. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette, [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2014. – vol. 105, № 2. – P. 141-150.
110. Involvement of calcium-sensing receptor in inhibition of lipolysis through intracellular cAMP and calcium pathways in human adipocytes / Y. He, H. Zhang, J. Teng, [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2011. – vol. 404, № 1. – P. 393-399.
111. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. / M.A. Hill, Y. Yang, L. Zhang, [et al.] // Metabolism. – 2021. – vol. 119. – P. 154766. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
112. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism / F. Tassone, M. Maccario, L. Gianotti, [et al.] // Endocrine. – 2013. – vol. 44, № 3. – P. 812-814.
113. Insulin resistance is more severe in patients with primary hyperparathyroidism / A. Al-Jehani, F. Al-Ahmed, P.L. Nguyen-Thi, [et al.] // Surgery. – 2022. – vol. 172, № 2. – P. 552-558.
114. Insulin resistance quantified by the value of HOMA-IR and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes / I.M. Vladu, M. Fortofoiu, D. Clenciu, [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2022. – vol. 23, № 1. – P. 73. doi: 10.3892/etm.2021.10996.
115. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems / F.D. Grant, S.J. Mandel, E.M. Brown, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1992. – vol. 75, № 4. – P. 988-992.
116. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop / J.P. Bilezikian, A.A. Khan, S.J. Silverberg, [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – vol. 37, № 11. – P. 2293-2314.

117. Johnson, R.C. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications / R.C. Johnson, J.A. Leopold, J. Loscalzo // Circulation Research. – 2006. – vol. 99, № 10. – 1044-1059.
118. Kamycheva, E. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study / E. Kamycheva, J. Sundsfjord, R. Jorde // European Journal of Endocrinology. – 2004. – vol. 151, № 2. – P. 167-72.
119. Kamycheva, E. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study / E. Kamycheva, J. Sundsfjord, R. Jorde // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. – 2004. – vol. 11, № 1. – P. 69-74.
120. Kalra, S.S. Vascular calcification and hypertension: cause and effect / S.S. Kalra, C.M. Shanahan // Annals of Medicine. – 2012. – vol. 44, Suppl 1. – P. S85-S92. doi: 10.3109/07853890.2012.660498.
121. Khederlou, H. Complete heart block associated with paraneoplastic hypercalcemia: a case report / H. Khederlou // European Heart Journal - Case Reports. – 2023. – vol. 18, №7. – P. ytac492. doi: 10.1093/ehjcr/ytac492
122. Kumar, A. Parathyroidectomy Ameliorates Glucose and Blood Pressure Control in a Patient with Primary Hyperparathyroidism, Type 2 Diabetes, and Hypertension / A. Kumar, S. Singh // Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. – 2015. – vol. 8. – P. 63-66.
123. Kurtom, S. Primary Hyperparathyroidism: Part One: Evaluation / S. Kurtom, S.E. Carty // Surgical Clinics of North America. – 2024. – vol. 104, №4. – P. 791-798.
124. Kyriazis, J. Intradialytic and interdialytic effects of treatment with 1.25 and 1.75 Mmol/L of calcium dialysate on arterial compliance in patients on hemodialysis / J. Kyriazis, D. Stamatiadis, A. Mamouna // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – vol. 35, № 6. – P. 1096-1103.
125. Lello, S. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update / S. Lello, A. Capozzi, G. Scambia // Gynecological Endocrinology. – 2015. – vol. 31, № 8. – P. 590-594.

126. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz, A.A. Oktay, M.H. Stewart, [et al.] // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2020. – vol. 63, № 1. – P. 10-21.
127. Left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death / G. Giamouzis, A. Dimos, A. Xanthopoulos, [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2022. – vol. 27, № 2. – P. 711-724.
128. Leptin signaling and hyperparathyroidism: clinical and genetic associations / D. Hoang, N. Broer, S.A. Roman, [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2014. – vol. 218, № 6. – P. 1239-1250.
129. Liu, F. Bradycardia secondary to primary hyperparathyroidism / F. Liu, Z. Xin, Y. Xia, [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2019. – vol. 47, № 5. – P. 2309-2311.
130. Long-term effects of parathyroideectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension / J.J. Sancho, J. Rouco, R. Riera-Vidal, [et al.] // World Journal of Surgery. – 1992. – vol. 16. – P. 732–736.
131. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients / M.J. Budoff, L.J. Shaw, S.T. Liu, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – vol. 49. – P. 1860–1870.
132. Longitudinal changes of the serum calcium levels and accelerated progression of arterial stiffness with age / K. Kimura, H. Tomiyama, C. Matsumoto, [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – vol. 243, № 2. – P. 486-492.
133. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism / V.S. Chhokar, Y. Sun, S.K. Bhattacharya, [et al.] // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. – 2004 – vol. 287, № 5. – P. H2023-H2026. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2004
134. Mac-Way, F. Arterial stiffness and dialysis calcium concentration / F. Mac-Way, A. Leboeuf, M. Agharazii // International Journal of Nephrology. – 2011. Vol. 2011. – P. 839793. doi: 10.4061/2011/839793.

135. Marlatt, K.L. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings / K.L. Marlatt, E. Ravussin // Current Obesity Reports. – 2017. – vol. 6, № 4. – P. 389-396.
136. Meta-analysis on the Effect of Mild Primary Hyperparathyroidism and Parathyroidectomy Upon Arterial Stiffness / S. Bernardi, F. Giudici, V. Barbato, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – vol. 106, № 6. – P. 1832-1843.
137. Mortality associated with primary hyperparathyroidism / P.B. Clifton-Bligh, M.L. Nery, R. Supramaniam, [et al.] // Bone. – 2015. – vol. 74. – P. 121-124.
138. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A Mosterd, A.W. Hoes // Heart. – 2007. – vol. 93. – P. 1137-1146.
139. Non classical complications of primary hyperparathyroidism / I. Chiodini, E. Cairoli, S. Palmieri, [et al.] // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – vol. 32, №6. – P. 805-820.
140. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis / M. Pereira-Santos, P.R. Costa, A.M. Assis, [et al.] // Obesity Reviews. – 2015. – vol. 16, № 4. – P. 341-349.
141. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis / J. Wu, X. Li, F. Gao, [et al.] // Bioscience Reports. – 2020. – vol. 40, № 10. – P. BSR20202156. doi: 10.1042/BSR20202156.
142. Osteoprotegerin and osteopontin levels, but not gene polymorphisms, predict mortality in cardiovascular diseases / J.F. Lin, S. Wu, J.J. Juang, [et al.] // Biomarkers in Medicine. – 2019. – vol. 13, № 9. – P. 751-760.
143. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases / M. Dutka, R. Bobiński, W. Wojakowski, [et al.] // Heart Failure Reviews. – 2022. – vol. 27, № 4. – P. 1395-1411.
144. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis / C. Bosworth, M.C. Sachs, D. Duprez, [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2013. – vol. 79, № 3. – P. 429-436.

145. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: the atherosclerosis risk in communities study / L. Yao, A.R. Folsom, J.S. Pankow, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2016. – vol. 34, № 2. – P. 196–203
146. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase / S. Larsson, H.A. Jones, O. Göransson, [et al.] // Cellular Signalling. – 2016. – vol. 28, № 3. – P. 204-213.
147. Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes / O.C. Hedesan, A. Fenzl, A. Digruber, [et al.] // International Journal of Obesity. – 2019. – vol. 43, № 6. – P. 1319-1324
148. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography / S. Pilz, A. Tomaschitz, C. Drechsler, [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – vol. 31, №13. – P. 1591-1598.
149. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell / C.M. Isales, P.Q. Barrett, M. Brines, [et al.] // Endocrinology. – 1991. – vol. 129. – P. 489-495.
150. Parathyroid hormone-stimulation of Runx2 during osteoblast differentiation via the regulation of lnc-SUPT3H-1:16 (RUNX2-AS1:32) and miR-6797-5p / B. Arumugam, M. Vishal, S. Shreya, [et al.] // Biochimie. – 2019. – vol. 158. – P. 43-52.
151. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor density modulates activation of phospholipase C and phosphate transport by PTH in LLC-PK1 cells / J. Guo, A. Iida-Klein, X. Huang, [et al.] // Endocrinology. – 1995. – vol. 136, №9. – P. 3884-3891.
152. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community / E. Hagström, E. Ingelsson, J. Sundström, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2010. – vol. 12, № 11. – P. 1186-1192.
153. Predictors of Nephrolithiasis, Osteoporosis, and Mortality in Primary Hyperparathyroidism / L.J. Reid, B. Muthukrishnan, D. Patel, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – vol. 104, № 9. – P. 3692-3700.
154. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018 / C.M. Hales, M.D. Carroll, C.D. Fryar, [et al.] // – Текст : электронный //

NCHS Data Brief. – 2020. – vol. 360. – P. 1-8. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db360-h.pdf> (дата обращения: 12.05.2024)

155. Primary and Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism - Findings From the German Conn's Registry / E. Asbach, M. Bekeran, A. König, [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2020. – vol. 128, № 4. – P. 246-254.

156. Primary hyperparathyroidism / J.P. Bilezikian, N.E. Cusano, A.A. Khan, [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2016. – vol. 12. – P. 16033.

157. Primary hyperparathyroidism is associated with decreased insulin receptor binding and glucose intolerance / R. Prager, G. Schernthaner, J. Kovarik, [et al.] // Calcified Tissue International. – 1984. – vol. 36, № 3. – P. 253-258.

158. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla, P. Krishnamoorthy, A. Gopalakrishnan, [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – vol. 227. – P. 335-337.

159. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy / T. Stefenelli, H. Mayr, J. Bergler-Klein, [et al.] // The American Journal of Medicine. – 1993. – vol. 95, № 2. – P. 197-202.

160. Primary Hyperparathyroidism Is Associated With Shorter QTc Intervals, but Not Arrhythmia / L.A. Stewart, G.K. Steinl, B.L. Huang, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – vol. 107, № 4. – P. e1689-e1698. doi: 10.1210/clinem/dgab820.

161. Progression of coronary artery calcification in living kidney donors: a follow-up study / S. Alagoz, D. Cebi, C. Akman, [et al.] // Nephron Clinical Practice. – 2014. – vol. 126, № 3. – P. 144-150. doi: 10.1159/000362169.

162. Proudfoot, D. Calcium Signaling and Tissue Calcification / D. Proudfoot // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2019. – vol. 11, № 10. – P. a035303. doi: 10.1101/cshperspect.a035303.

163. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells / G. Mazzocchi, F. Aragona, L.K. Malendowicz, [et al.] // American

Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2001. – vol. 280, №2. – P. E209-E213

164. PTH/PTHrP Receptor Signaling, Allostery, and Structures / I. Sutkeviciute, L.J. Clark, A.D. White, [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2019. – vol. 30, № 11. – P. 860-874.

165. PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer / S. Kir, H. Komaba, A.P. Garcia, [et al.] // Cell Metabolism. – 2016. – vol. 23, № 2. – P. 315-323.

166. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy / J. Rosa, I. Raska Jr, D. Wichterle, [et al.] // Hypertension Research. – 2011. – vol. 34, № 3. – P. 296-300.

167. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANKL-BMP4-dependent pathway / S. Panizo, A. Cardus, M. Encinas, [et al.] // Circulation Research. – 2009. – vol. 104, № 9. – P. 1041-1048.

168. Rao, S.D. Epidemiology of parathyroid disorders / S.D. Rao // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018 – vol. 32, №6. – P. 773-780.

169. Reversible complete heart block due to hypercalcaemia / V. Ramakumar, S.S. Kothari, S. Seth, [et al.] // BMJ Case Reports. – 2021. – vol. 14, № 1. – P. e238537. doi: 10.1136/bcr-2020-238537

170. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging / C. Marini, M. Giusti, R. Armonino, [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2010. – vol. 37, № 12. – P. 2256-2263.

171. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring / J. Pepe, C. Cipriani, M. Curione, [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2018. – vol. 179, №2. – P. 117-124.

172. Relation of leptin and adiponectin with cardiovascular risk factors, intact parathormone, and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism /

D.A. de Luis, G.D. Soto, R. Conde, [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2012. – vol. 26, № 5. – P. 398-402.

173. Riccardi, D. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease / D. Riccardi, P.J. Kemp // Annual Review of Physiology. – 2012. – vol. 74. – P. 271-297.

174. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta- analysis / H. Ejlsmark-Svensson, L. Rolighed, T. Harsløf, [et al.] // Osteoporosis International. – 2021. – vol. 32, № 6. – P. 1053-1060.

175. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A.L. Durham, M.Y. Speer, M. Scatena, [et al.] // Cardiovascular Research. – 2018. – vol. 114, № 4. – P. 590-600.

176. Salsbury, D.J. Effect of parenteral calcium treatment on blood pressure and heart rate in neonatal hypocalcemia / D.J. Salsbury, D.R. Brown // Pediatrics. – 1982. – vol. 69, № 5. – P. 605-609

177. Schlüter, K.D. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide / K.D. Schlüter, H.M. Piper // Cardiovascular Research. – 1998. – vol. 37, №1. – P. 34-41.

178. Schlüter, K.D. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes / K.D. Schlüter, H.M. Piper // American Physiological Society Journal. – 1992. – vol. 263, № 6. – P. H1739-H1746.

179. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects / A. Bellia, C. Garcovich, M. D'Adamo, [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2013. – vol. 8. – P. 33–40.

180. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian 107 Diabetes, Obesity and Lifestyle study) / C. Gagnon, Z.X. Lu, D.J. Magliano [et al.] // Diabetes care. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 1133-1138.

181. Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2

diabetes mellitus / T. Yamaguchi, I. Kanazawa, S. Takaoka, [et al.] // Metabolism. – 2011. – vol. 60, № 9. – P. 1334-1339.

182. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, R. Ziae [et al.] // Obesity Reviews. – 2021. – vol. 22, № 2. – P. e13134. doi: 10.1111/obr.13134.

183. Silverberg, S.J. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism / S.J. Silverberg // Journal of Bone and Mineral Research. – 2007. – vol.22, Suppl 2. – P. 100-104.

184. Social Phenotyping for Cardiovascular Risk Stratification in Electronic Health Registries / R. Ibrahim, H.N. Pham, S. Ganatra [et al.] // Current Atherosclerosis Reports. – 2024. – vol. 26. – P. 485-497.

185. Stimulation of cell proliferation in skeletal tissues of the rat by defined parathyroid hormone fragments / D. Somjen, K.-D. Schluter, E. Wingender, [et al.] // Biochemical Journal. – 1991. – vol. 277. – P. 863-868.

186. Subramanian, R. Hyperparathyroid crisis manifesting as respiratory and heart failure / R. Subramanian, R. Khardori // Endocrine Practice. – 1999. – vol. 5, № 6. – P. 350-353.

187. Sumbul, H.E. The Abdominal Aortic Intima-Media Thickness Increases in Patients with Primary Hyperparathyroidism / H.E. Sumbul, A.S. Koc // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2019. – vol. 127, №6. – P. 387-395

188. Sundararaman, S.S. Calcium-Sensing Receptor (CaSR), Its Impact on Inflammation and the Consequences on Cardiovascular Health / S.S. Sundararaman, E.P.C. van der Vorst // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – vol. 22, №5. – P. 2478.

189. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism / J.A. Söreide, J.A. van Heerden, C.S. Grant, [et al.] // Surgery. – 1997. – vol. 122, № 6. – P. 1117-1123.

190. Szymczak-Pajor, I. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska // Nutrients. – 2019. – vol. 11, № 4. – P. 794.
191. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice / Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2010. – vol. 120, № 12. – P. 4342-4352.
192. Tay Donovan, Y.K., Interactions between PTH and adiposity: appetizing possibilities / Y.K. Tay Donovan, J.P. Bilezikian // Journal of Bone and Mineral Research. – 2024. – vol. 39, № 5. – P. 536-543.
193. Taylor, W.H. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives / W.H. Taylor // Diabetic Medicine. – 1991. – vol. 8, № 7. – P. 683-687.
194. Thakker, R.V. The calcium-sensing receptor: And its involvement in parathyroid pathology / R.V. Thakker // Annales d'Endocrinologie. – 2015. – vol. 76, № 2. – P. 81-83.
195. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism / S.M. Wilhelm, T.S. Wang, D.T. Ruan, [et al.] // JAMA Surgery. – 2016. – vol. 151, № 10. – P. 959-968.
196. The assessment of left ventricular systolic asynchrony in patients with primary hyperparathyroidism / A. Kırış, C. Erem, G. Kırış, [et al.] // Echocardiography. – 2011. – vol. 28, № 9. – P. 955-960.
197. The calcium-sensing receptor promotes adipocyte differentiation and adipogenesis through PPAR γ pathway / Y.H. He, Y. He, X.L. Liao, [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2012. – vol. 361, № 1-2. – P. 321-328.
198. The calcium-sensing receptor and β -cell function / P.E. Squires, P.M. Jones, M.Y. Younis, [et al.] // Vitamins and Hormones. – 2014. – vol. 95. – P. 249-267.
199. The CaSR/TRPV4 coupling mediates pro-inflammatory macrophage function / X. Chen, W. Lu, C. Lu, [et al.] // Acta Physiologica. – 2023. – vol. 237, № 4. – P. e13926. doi: 10.1111/apha.13926.

200. The Human Protein Atlas [Электронный ресурс].

URL: <http://www.proteinatlas.org> (дата обращения 03.05.2024).

201. The Importance of Correlation between Aldosterone and Parathyroid Hormone in Patients with Primary Hyperparathyroidism / B. Milicic Stanic, B. Ilincic, R. Zeravica, [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2022. – vol. 2022. – P. 3804899. doi: 10.1155/2022/3804899.

202. The preliminary study on cardiac structure and function in Chinese patients with primary hyperparathyroidism / R. Chen, A. Song, O. Wang, [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – vol. 14. – P. 1083521. doi: 10.3389/fendo.2023.1083521.

203. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function / L. Rochette, A. Meloux, E. Rigal, [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – vol. 20, № 3. – P. 705.

204. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure / M. Schepelmann, P.L. Yarova, I. Lopez-Fernandez, [et al.] // American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2016. – vol. 310, №3. – P. C193-C204.

205. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus / T.B. Usdin, S.R. Hoare, T. Wang, [et al.] // Nature Neuroscience. – 1999. – vol. 2, №11. – P. 941-943.

206. Transmembrane residues together with the amino terminus limit the response of the parathyroid hormone (PTH) 2 receptor to PTH-related peptide / P.R. Turner, S. Mefford, T. Bambino, [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – vol. 273, №7. – P. 3830-3837.

207. Treatment With Cinacalcet Increases Plasma Adiponectin Concentration in Hemodialyzed Patients With Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism / P. Kuczera, M. Adamczak, G. Machnik, [et al.] // Endocrine Practice. – 2015. – vol. 21, № 7. – P. 743-749.

208. Twenty-four hour Holter ECG in normocalcemic and hypercalcemic patients with hyperparathyroidism / J. Pepe, A. Magna, C. Sonato, [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2024 – vol. 47, № 6. – P. 1499-1504.

209. Urinary Parameters as Predictors of Primary Hyperparathyroidism in Patients With Nephrolithiasis / M.D. Sorensen, Q.Y. Duh, R.H. Grogan, [et al.] // Journal of Urology. – 2012. – vol. 187, № 2. – P. 516–521.
210. Usefulness of parathyroid hormone as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction / H. Altay, A. Zorlu, M. Bilgi, [et al.] // Biomarkers. – 2012. – vol. 17, № 5. – P. 447-454.
211. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases / F.F. Han, Y.L. Lv, L.L. Gong, [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2017. – vol. 16, № 1. – P. 157.
212. Vitamin D Deficiency and the Presentation of Primary Hyperparathyroidism: A Mini Review / N. Yedla, H. Kim, A. Sharma, [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2023. – vol. 2023. – P. 1169249. doi: 10.1155/2023/1169249
213. Vitamin d deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium, dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women / S. Ferreira Tda, T.M. Rocha, M.R. Klein, [et al.] // Nutrición Hospitalaria. – 2015. – vol. 31, № 4. – P. 1491-1498.
214. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation / M.D. Walker, E. Cong, J.A. Lee, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – vol. 100, № 9. – P. 3443-3451.
215. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review / B.E. Alathari, A. Sabta, C.A. Kalpana [et al.] // Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. – 2020. – vol. 19. – P. 1701-1729.
216. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study / R. Deo, R. Katz, M.G. Shlipak, [et al.] // Hypertension. – 2011. – vol. 58, № 6. – P. 1021-1028.
217. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study / R. Acharya, M. Kopczynska, C. Goodmaker, [et al.] //

The Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2022. – vol. 104, № 1. – P. 41-47.

218. Walker, M.D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism / M.D. Walker, S.J. Silverberg // Journal of Endocrinological Investigation. – 2008. – vol. 31, № 10. – P. 925-931.

219. Walker, M.D. Primary hyperparathyroidism / M.D. Walker, S.J. Silverberg // Nature Reviews Endocrinology. – 2018. – vol. 14, № 2. – P. 115-125.

220. Walker, M.D. Primary hyperparathyroidism: recent advances / M.D. Walker, J.P. Bilezikian // Current Opinion in Rheumatology. – 2018. – vol. 30, №4. – P. 427-439.

221. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe / Текст : электронный // 2022. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf> (дата обращения: 12.05.2024)

222. Wu, K.C.J. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: is nephrolithiasis more common than osteoporosis? / K.C.J. Wu, M. Anpalahan // Internal Medicine Journal. – 2023. – vol. 53, № 1. – P. 112-118.

223. Zhang, Y. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis / Y Zhang, D.Z. Zhang // Clinica Chimica Acta. – 2018. – vol. 482. – P. 40-45.