

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1.441

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез

Т. Л. Каронова^{1, 2}, К. А. Погосян¹, Л. Г. Яневская¹,
О. Д. Беляева^{1, 2}, Е. Н. Гринева^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
27.10.20 и принята к печати 13.12.20

Резюме

Обзор посвящен анализу взаимосвязей между патологией околощитовидных желез (ОЩЖ) и заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Наличие рецепторов к паратиреоидному гормону (ПТГ) в миокарде и сосудистой стенке делает возможным влияние как ПТГ, так и кальция на ССС и объясняет высокую частоту заболеваний сердца и сосудов среди больных с патологией ОЩЖ. Анализ литературных данных, опубликованных в последние годы, позволяет говорить о наличии не только прямых, но и дополнительных механизмов повреждения сердца и сосудов, реализуемых через инсулинорезистентность, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных первичным гиперпаратиреозом. Вместе с тем снижение уровня кальция и ПТГ при гипопаратиреозе также ассоциировано с увеличением сосудистой жесткости, развитием раннего атеросклероза и нарушениями ритма сердца, что негативно сказывается на качестве жизни этих больных. Понимание патогенетических механизмов повреждения ССС позволит расширить обследование больных с заболеваниями ОЩЖ и обосновать необходимость динамического наблюдения в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Надеемся, что представленная в обзоре информация будет интересна не только эндокринологам и кардиологам, но и врачам смежных специальностей.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, сердечно-сосудистая система, паратгормон, кальций, околощитовидные железы

Для цитирования: Каронова Т. Л., Погосян К. А., Яневская Л. Г., Беляева О. Д., Гринева Е. Н. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):64–72. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72

Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease

T. L. Karonova^{1,2}, K. A. Pogolian¹, L. G. Yanevskaya¹,
O. D. Belyaeva^{1,2}, E. N. Grineva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-51-91.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 27 October 2020;
accepted 13 December 2020.

Abstract

The review provides systematic information on the relation between pathology of parathyroid glands and cardiovascular disease (CVD). Recent studies have shown that actions of parathyroid hormone (PTH) and calcium affect the heart and vasculature through downstream actions of their receptors in the myocardium and endothelial cells, which lead to higher incidence of CVD among patients with parathyroid gland disorders (PGD). The mechanisms underlying this association also include insulin resistance and altered renin-angiotensin-aldosterone axis among patients with primary hyperparathyroidism. However, low calcium and PTH level in hypoparathyroid patients are characterized by higher values of arterial stiffness, electrocardiogram abnormalities, vascular atherosclerosis and remodeling. These factors contribute to low quality of life among those patients. Knowledge of cardiovascular disease pathogenesis in patients with hyper- or hypoparathyroidism could help to improve quality of diagnostic and treatment and decrease the burden of cardiac risk factors. This review will be of interest to endocrinologists and cardiologists, and other specialists.

Key words: hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, cardiovascular system, parathyroid hormone, calcium, parathyroid gland disorders

For citation: Karonova TL, Pogolian KA, Yanevskaya LG, Belyaeva OD, Grineva EN. Parathyroid gland disorders and cardiovascular disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):64–72. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72

Физиологическая роль рецепторов к паратиреоидному гормону и кальцию

Известно, что патология околощитовидных желез (ОЩЖ) у взрослых занимает третье место среди всех заболеваний эндокринной системы [1]. Паратиреоидный гормон (ПТГ) является основным регулятором гомеостаза кальция в организме человека, действуя через специфические рецепторы к ПТГ (ПТГр1 и ПТГр2). Согласно «Атласу белка человека» [2], ПТГр1 в большом количестве экспрессируются в почках, костной ткани и в несколько меньшем количестве — в печени, надпочечниках и кардиомиоцитах. ПТГр1 связаны с двумя подтипами G-белков: Gs и Gq, которые активируют аденилатциклазу (Gs) и приводят к повышению концентрации активной

протеинкиназы А, а также активируют фосфолипазу С (Gq), в результате повышая внутриклеточную концентрацию кальция и активную протеинкиназу С [3]. Известно, что ПТГр1 в костной ткани и в клетках почечных канальцев участвуют в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Необходимо отметить, что активация протеинкиназы С влияет на экспрессию различных генов, процессы клеточной секреции белка, деление клеток, что дополнительно обуславливает анаболический эффект ПТГ [3]. ПТГр2 также представляют собой рецепторы, связанные с G-белком, которые экспрессируются в головном и костном мозге, в слюнных железах, плаценте, поджелудочной железе и яичках (<http://www.proteinatlas.org/>). Необходимо отметить, что, помимо

перечисленных тканей, ПТГр2 в большом количестве обнаруживаются в сосудистой стенке. Связываясь с ними, ПТГ осуществляет прямые хронотропные и косвенные инотропные эффекты и обеспечивает вазодилатацию посредством расслабления гладких мышц [4].

Хорошо изучено, что секреция ПТГ обусловлена активацией кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) ОЩЖ, экспрессия которых представлена во многих тканях и органах человека (почки, кишечник, островки поджелудочной железы, легкие, головной мозг, кожа и сердечно-сосудистая система (ССС)). Если в ОЩЖ основная роль данных рецепторов заключается в поддержании уровня кальция, то в других тканях и органах они являются участниками регуляции молекулярных и клеточных процессов, включая экспрессию гена, трансформирующего опухоли гипофиза (Pituitary Tumor-transforming Gene, PTTG), пролиферацию (эпителия толстой кишки, поверхностного эпителия яичника, фибробластов, остеобластов, кератиноцитов, клеток злокачественных опухолей из клеток Лейдига), дифференцировку (остеобластов, остеокластов, кератиноцитов, бокаловидных клеток, эпителиальных клеток молочных желез) и апоптоз (остеокластов, фибробластов, клеток злокачественных опухолей из клеток Лейдига, клеток рака предстательной железы), а также оказывают влияние на секрецию энтероэндокринных гормонов и развитие легких и нейронов [5, 6]. Доказано, что CaSR также экспрессируются в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клетках, где участвуют в пролиферации гладких мышц и регуляции тонуса кровеносных сосудов [7, 8]. Установлено, что активация CaSR приводит к эндотелийзависимой дилатации через два различных пути, один из которых связан с образованием оксида азота (NO), а другой — с активацией Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов [9]. Существует предположение, что в гладкой мускулатуре сосудистой стенки CaSR выполняют протективную функцию при развитии сосудистой кальцификации, а также участвуют в адаптации миокарда к ишемии. Данная гипотеза подтверждается результатами экспериментальных исследований, выполненных на клеточных культурах миоцитов артерий человека, где при отсутствии экспрессии CaSR или экспрессии измененного CaSR вследствие мутации обнаружено повышение минерализации сосудистой стенки [10].

Патология сердечно-сосудистой системы и гиперпаратиреоз

Таким образом, наличие ПТГр1, ПТГр2 и CaSR в миокарде и сосудистой стенке обуславливает возможность влияния как кальция, так и ПТГ на СССР,

что объясняет высокую встречаемость заболеваний сердца и сосудов среди больных с патологией ОЩЖ.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся автономной избыточной секрецией ПТГ одной или несколькими ОЩЖ [11] при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция [12]. По данным исследований, частота ПГПТ варьирует от 1 до 21 случая на 1000 человек [13], что соответствует в среднем 1 % среди населения младше 55 лет и 2 % среди населения старше 55 лет [14]. В соответствии с данными пилотного исследования, распространенность ПГПТ в Москве составляет 6,8 человек на 1 миллион населения [15]. Известно, что в клинической картине ПГПТ выделяют нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы. Манифестная форма в зависимости от спектра поражения различных систем и органов подразделяется на костную, висцеральную и смешанную. Отечественные исследования показали, что встречаемость нормокальциемической формы ПГПТ составляет лишь 8,2 % (37 из 449 пациентов), асимптомной формы — 30 % (139 из 449 пациентов), и большая часть больных до настоящего времени (69,0 %) — это больные с манифестной формой заболевания [16]. Анализ спектра заболеваний СССР у больных ПГПТ позволяет говорить о высокой встречаемости гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (включая инфаркт миокарда, стенокардию напряжения или нарушения ритма сердца), а также кардиомиопатии различного генеза, имеющие место более чем у 64 % больных [16].

Результаты исследований последних лет подтверждают тот факт, что повышенные уровни ПТГ и кальция, как по отдельности, так и в совокупности, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированы с повышением смертности от сердечно-сосудистой патологии как в общей популяции, так и среди больных ПГПТ [16, 17–21]. В литературе описано несколько патогенетических механизмов, посредством которых ПТГ и гиперкальциемия реализуют негативное влияние на СССР. Замечено, что при увеличении концентрации ПТГ, как правило, наблюдается развитие артериальной гипертензии (АГ) [22]. Повышение артериального давления (АД) в условиях избытка ПТГ можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, несмотря на тот факт, что при физиологической концентрации через ПТГр1 гладкомышечных клеток стенок сосудов ПТГ вызывает вазодилатацию [17], его избыточная секреция ассоциируется с парадоксальным повышением АД вследствие увеличения концентрации эндотелина-1 и интерлейкина-6, а также активации секреции коллагена β -1 и ин-

тегина в гладкомышечных клетках сосудов [23]. Во-вторых, как под влиянием ПТГ, так и в условиях низкой концентрации 25(OH)D, наблюдающейся у этих пациентов, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет связывания ПТГ с ПТГp1 и повышения секреции альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников [24, 25]. Наличие связи между повышенным уровнем ПТГ и активностью РААС было продемонстрировано у больных ПГПТ с нормальными показателями АД, когда на 3-и сутки после паратиреоидэктомии и нормализации уровня ПТГ авторами исследования было отмечено снижение концентрации альдостерона ($p = 0,004$) [26]. Дополнительно к этому считается, что длительно существующая гиперкальциемия стимулирует атеросклеротические изменения артерий [17], а также сопровождается повышением секреции катехоламинов и увеличением чувствительности адренорецепторов сосудистой стенки к прессорным влияниям [27].

Вместе с тем исследование 2006 года показало, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), свойственная АГ, у больных ПГПТ может развиваться независимо от значений АД [28]. Такие изменения ремоделирования миокарда, по мнению экспертов, обусловлены связыванием ПТГ с ПТГp1 и последующей активацией протеинкиназы C, которая, как было отмечено выше, влияет на экспрессию генов — JUN (Jun proto-oncogene), FOS (Fos proto-oncogene), MYC (MYC proto-oncogene), ACTA1 (actin alpha 1), MYH7 (myosin heavy chain 7) [29], процессы клеточной секреции белка и деление клеток [30]. Так, результаты исследования, проведенного K. D. Schlüter и соавторами (1992), показали, что ПТГ, действуя на кардиомиоциты взрослого человека, вызывает усиление синтеза белка, а также увеличивает концентрацию внутриклеточной креатинкиназы, в особенности изоформы BB, что является признаком экспрессии фетальных генов [30]. Предполагается, что именно этот механизм является молекулярной основой развития ГЛЖ у больных ПГПТ. Так, результаты проспективного наблюдения за 199 пациентами с ПГПТ показали, что независимо от наличия АГ у 82 % больных до оперативного лечения имела место ГЛЖ [31]. Также при наблюдении за больными ПГПТ в течение 41 месяца после хирургического вмешательства было отмечено значимое уменьшение величины таких эхокардиографических показателей, как толщина межжелудочковой перегородки (на 6 %) и задней стенки левого желудочка (на 19 %) ($p < 0,05$) [31], что свидетельствует об обратимости выявленных изменений. Похожие результаты были продемонстрированы A. Persson и коллегами (2011), установивши-

ми корреляционные связи между исходным уровнем ПТГ и массой левого желудочка, а также уменьшение (на 11 %) толщины межжелудочковой перегородки после паратиреоидэктомии [32]. S. Silverberg с соавторами (2013) в проспективном исследовании 44 пациентов после паратиреоидэктомии при исходно высоких показателях толщины комплекса интимамедиа и диастолической дисфункции левого желудочка удалось продемонстрировать улучшение значений этих показателей [33]. В другом проспективном контролируемом исследовании у 18 больных ПГПТ с отсутствием анамнестических указаний на патологию ССС были обнаружены более низкая фракция выброса по сравнению с контрольной группой ($57,4 \pm 10,1$ и $62,3 \pm 5,2$ % соответственно) и диастолическая дисфункция левого желудочка [34].

В литературе имеются указания на проведенные исследования, оценивающие эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных ПГПТ как золотой стандарт, отражающий эндотелиальную функцию. Результаты двух из них показали не только наличие исходной эндотелиальной дисфункции, но и ее улучшение после ПТЭ [35, 36]. В то же время результаты исследования A. L. Carrelli и соавторов не продемонстрировали таких закономерностей у больных с асимптомной формой заболевания [37].

Гиперкальциемия, имеющаяся в большинстве случаев у больных ПГПТ, также играет важную роль в развитии патологии ССС. Так, увеличение кальция в крови приводит к укорочению QT-интервала и удлинению PR и QRS-интервалов, что является причиной жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [38]. С другой стороны, гиперкальциемия является причиной кальцификации клапанного аппарата сердца и самого миокарда, что вносит существенный вклад как в нарушение ремоделирования, так и в увеличение смертности больных [17, 30].

Нельзя не упомянуть и о роли инсулинорезистентности как дополнительного фактора риска развития патологии ССС у больных ПГПТ [39]. Установлено, что повышение уровня внутриклеточного кальция приводит к снижению захвата глюкозы инсулинзависимыми тканями [40], а снижение уровня фосфора в сыворотке крови ассоциируется с нарушением энергетического обмена и снижением синтеза аденозинтрифосфорной кислоты [41]. Все это является дополнительными механизмами повреждения сердца и сосудов.

Все описанные выше механизмы повреждения ССС при ПГПТ схематично представлены на рисунке 1.

Рисунок 1. Возможные механизмы развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при первичном гиперпаратиреозе [адаптировано из 53]



Примечание: ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таким образом, представленные изменения в условиях повышенного уровня ПТГ и/или кальция существенно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных ПГПТ. Так, результаты проспективных исследований продемонстрировали увеличение риска АГ на 30 % [42], смертности от всех причин — в 3,13 раза, а смертности от фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий — соответственно в 2,07 и 1,55 раза [43]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и другими исследователями [44, 45]. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что больные ПГПТ представляют собой группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям и нуждаются в своевременном и полноценном обследовании ССС для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф.

Патология сердечно-сосудистой системы и гипопаратиреоз

Если патогенез нарушений ремоделирования сердца и сосудов у больных ПГПТ в большей степени понятен, то механизмы повреждения ССС в условиях низкого уровня кальция и ПТГ остаются малоизученными. В настоящее время гипопаратиреоз (ГипоПТ) относят к орфанным заболеваниям с распространенностью около 30 человек на 100 000 населения. К наиболее частой причине развития ГипоПТ относят хирургические вмешательства на органах шеи. В то же время существует небольшая группа больных, у которых генез ГипоПТ не

связан с хирургическим лечением. Среди причин так называемого нехирургического ГипоПТ (НХ-ГипоПТ) можно выделить аутоиммунные поражения (аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, наличие активирующих антител к CaSR, иммуноопосредованное разрушение ОЦЖ), редкие генетические нарушения (активирующие мутации CaSR, синдром Ди-Джорджа, X-сцепленный или аутосомно-рецессивный ГипоПТ, обусловленный мутацией транскрипционного фактора гена GCMB или сигнальной пептидной последовательности пре-ПТГ, и другие), разрушение ОЦЖ вследствие облучения, болезней накопления или инфильтративных заболеваний (гемохроматоз, болезнь Вильсона, гранулематозные заболевания или метастазы) [46]. Независимо от патогенеза, ГипоПТ характеризуется сниженной продукцией ПТГ, низким или низко нормальным содержанием кальция и повышенным уровнем фосфора в крови [47].

Данные о встречаемости сердечно-сосудистой патологии, а также рисках сердечно-сосудистых заболеваний при ГипоПТ остаются малочисленными. В большинстве случаев они основаны на единичных клинических случаях или результатах ретроспективных исследований, выполненных в рамках дизайна «случай-контроль». В литературе описаны некоторые патофизиологические механизмы развития патологии ССС у больных ГипоПТ. Так, установлено, что низкие уровни ПТГ и кальция у больных ГипоПТ ассоциированы со снижением

сократительной способности миокарда, дилатационной кардиомиопатией [48], удлинением QT-интервала и развитием жизнеугрожающих аритмий [38]. Вместе с тем увеличение кальций-фосфорного произведения у больных ГипоПТ считается одной из причин сосудистой кальцификации [49]. Так, наблюдение за 431 пациентом с ГипоПТ различной этиологии установило следующие закономерности, а именно — увеличение показателей общей смертности в случае превышения уровня фосфора (OR 4,97) и кальций-фосфорного произведения (OR 4,36) выше медианного значения по сравнению с теми больными, у которых данные показатели были ниже медианы [50]. Дополнительно авторами было отмечено, что повышение показателей смертности (OR 3,31) и риска сердечно-сосудистых заболеваний (OR 2,69) ассоциировано с увеличением длительности заболевания.

Механизмы повреждения CCC при ГипоПТ представлены на рисунке 2.

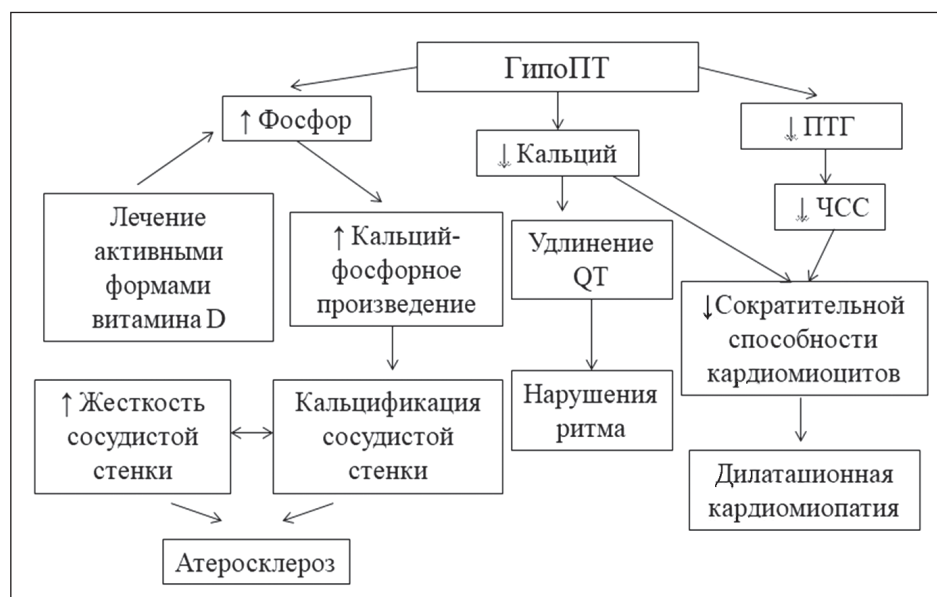
Результаты единичных эпидемиологических исследований, в том числе завершившегося в Дании, показали повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в целом (OR 1,91) и отдельно риска ишемической болезни сердца (OR 2,01) у больных НХ-ГипоПТ. Дополнительно отмечено, что среди этих пациентов были более распространены заболевания почек (OR 3,39) и катаракта (OR 3,39) [51]. Увеличение риска CCC почти в 2 раза (OR 1,88) в течение 4,5 лет наблюдения было обнаружено и при обследовании больных со стойким ГипоПТ после хирургического вмешательства [52]. Вме-

сте с тем результаты исследования, проведенного L. Underbjerg с коллегами (2013), обобщившими данные наблюдений за 688 больными (88 % женщин) с послеоперационным ГипоПТ, не выявили повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (OR 0,89) при наличии повышенного риска патологии почек (OR 3,67) [53]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что, несмотря на схожесть биохимических изменений, качество жизни больных ГипоПТ и спектр осложнений отличаются при различном генезе заболевания, наибольшие изменения характерны для больных НХ-ГипоПТ.

Заключение

Как видно из представленных данных, больные ПГПТ и ГипоПТ имеют высокий риск наличия патологии CCC, развитие которой объясняется не только прямым или опосредованным влиянием ПТГ или кальция на сосудистую стенку или миокард, а также затрагивает ряд других механизмов, требующих уточнения и дальнейшего исследования. Принимая во внимание обратимость изменений со стороны миокарда и сосудов у больных с патологией ОЩЖ, становится очевидной необходимость совершенствования диагностических методик для ранней диагностики и своевременного лечения, а малочисленность наблюдений в данной области создает предпосылки для дальнейших научных и практических исследований. Вместе с тем, учитывая влияние ПТГ и кальция на CCC и относительно высокую распространенность ПГПТ среди населения, при обследовании больных с подозрением на вторич-

Рисунок 2. Возможные механизмы развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при гипопаратиреозе



Примечание: ГипоПТ — гипопаратиреоз; ПТГ — паратиреоидный гормон; ЧСС — частота сердечных сокращений.

ную АГ эндокринного генеза среди прочих причин следует исключать и ПГПТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2: N12–N17.
- The Human Protein Atlas [Internet]. Available from: <http://www.proteinatlas.org/>
- Gardella TJ, Vilardaga JP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors family B G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310–337. doi:10.1124/pr.114.009464
- Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res.* 1998;37(1):34–41. doi:10.1016/s0008-6363(97)00194-6
- Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005;42(1):35–70. doi:10.1080/10408360590886606
- Riccardi D, Kemp PJ. The calcium-sensing receptor beyond extracellular calcium homeostasis: conception, development, adult physiology, and disease. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:271–297. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153318
- Schepelmann M, Yarova PL, Lopez-Fernandez I, Davies TS, Brennan SC, Edwards PJ et al. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;310(3): C193–C204. doi:10.1152/ajpcell.00248.2015
- Schreckenberg R, Schlüter KD. Calcium sensing receptor expression and signalling in cardiovascular physiology and disease. *Vascul Pharmacol.* 2018; S1537–1891(17)30323–3. doi:10.1016/j.vph.2018.02.007
- Greenberg HZ, Shi J, Jahan KS, Martinucci MC, Gilbert SJ, Ho WSV et al. Stimulation of calcium-sensing receptors induces endothelium-dependent vasorelaxations via nitric oxide production and activation of IKCa channels. *Vascul Pharmacol.* 2016;80:75–84. doi:10.1016/j.vph.2016.01.001
- Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2009;81(2):260–268. doi:10.1093/cvr/cvn279
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. doi:10.1038/nrdp.2016.33
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(6):40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY, Kusnezov NS, Pigarova EA et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Probl Endocrinol.* 2016;62(6):40–77. In Russian]. doi:10.14341/probl201662640-77
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145–158. doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
- AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49–54. doi:10.4158/EP.11.1.49
- Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Перетокина Е. В., Ростомян Л. Г., Мирная С. С., Пронин В. С. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(5):16–20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LI, Peretokina EV, Rostomyan LG, Mirnaya VS, Pronin VS et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Probl Endocrinol.* 2012;58(5):16–20. In Russian]. doi:10.14341/probl201258516-20
- Яневская Л. Г., Каронова Т. Л., Слепцов И. В., Борискова М. Е., Бахтиярова А. Р., Ивонова Е. В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(1):19–29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, Boriskova ME, Bakhtiyarova AL, Ivanova EV et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clin Exp Thyroidol.* 2019;15(1):19–29. In Russian]. doi:10.14341/ket10213
- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776–1787. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.010
- Leifsson BG, Ahrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2149–2153. doi:10.1210/jcem.81.6.8964843
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967–973. doi:10.1016/s0895-4356(97)00104-2
- Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765–2771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
- Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, Lima JA et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001278. doi:10.1161/JAHA.114.001278
- Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The parathyroid gland and heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):49–54. doi:10.14797/mdcj-13-2-49
- Yao L, Folsom AR, Pankow JS, Selvin E, Michos ED, Alonso A et al. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. *J Hypertens.* 2016;34(2):196–203. doi:10.1097/HJH.0000000000000794
- Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):490–499. doi:10.1210/jc.2014-3949
- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593–2603. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.508
- Добрева Е. А., Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Реброва О. Ю., Никанкина Л. В., Малышева Н. М. и др. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(6):630–638. [Dobrova EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova OYu, Nikankina LV, Malysheva NM et al. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary

- hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):630–638. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638
27. Vlachakis ND, Fredericks R, Valasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. Hypertension. 1982;4(3):452–458. doi:10.1161/01.hyp.4.3.452
28. Kiernan TJ, O'Flynn AM, McDermott JH, Kearney P. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. Int J Cardiol. 2006;113(3): E89–E92. doi:10.1016/j.ijcard.2006.05.033
29. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. Circulation. 1991;83(1):13–25. doi:10.1161/01.cir.83.1.13
30. Schlüter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. Am J Physiol. 1992;263(6 Pt 2): H1739–H1746. doi:10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1739
31. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(1):106–112. doi:10.1210/jcem.82.1.3666
32. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(2):174–180. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03909.x
33. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013;16(1):14–21. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.005
34. Mishra AK, Agarwal A, Kumar S, Mishra SK. Assessment of cardiovascular system abnormalities in patients with advanced primary hyperparathyroidism by detailed echocardiographic analysis: a prospective study. World J Endocr Sur. 2017;9:46–50. doi:10.5005/jp-journals-10002-1209
35. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. Surgery. 1999;126(6):1049–1055. doi:10.1067/msy.2099.101422
36. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. Cardiovasc Res. 2000;47(4):813–818. doi:10.1016/s0008-6363(00)00130-9
37. Carrelli AL, Walker MD, Di Tullio MR, Homma S, Zhang C, McMahon DJ et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):204–209. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04485.x
38. Hazinski MF, Nadkarni VM, Hickey RW, O'Connor R, Becker LB, Zaritsky A. 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10. 1: Life-threatening electrolyte abnormalities. Circulation. 2005;112(24): IV-121–IV-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166563
39. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism. 2000;49(11):1501–1505. doi:10.1053/meta.2000.17708
40. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(3):175–180. doi:10.1002/dmrr.199
41. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. Eur J Clin Nutr. 2006;60(6):734–739. doi:10.1038/sj.ejcn.1602375
42. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. Int J Cardiol. 2017;227:335–337. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.080
43. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(1):27–34. doi:10.1111/cen.12206
44. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2003;27(2):216–222. doi:10.1007/s00268-002-6541-z
45. Øgard CG, Engholm G, Almdal TP, Vestergaard H. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977–1993 in Denmark. World J Surg. 2004;28(1):108–111. doi:10.1007/s00268-003-7046-0
46. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2317–2337. doi:10.1002/jbmr.483
47. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284–2299. doi:10.1210/jc.2015-3908
48. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy—different mechanisms in adult and pediatric cases. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):2627–2632. doi:10.1210/jc.2013-3352
49. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. J Am Soc Nephrol. 2004;15(12):2959–2964. doi:10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4
50. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. J Bone Miner Res. 2018;33(5):822–831. doi:10.1002/jbmr.3368
51. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1738–1744. doi:10.1002/jbmr.2501
52. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Surgery. 2020;167(1):124–128. doi:10.1016/j.surg.2019.06.056
53. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2277–2285. doi:10.1002/jbmr.1979

Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Погосян Карина Александровна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яневская Любовь Геннадьевна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокрино-

логии, аспирант кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Karina A. Pogolian, MD, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Liubov G. Yanevskaya, MD, Post-Graduate Student, Department of Endocrinology, Junior Researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Leading Researcher, Metabolic Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Endocrinology Institute of the Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.