ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.447-008.61

Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе

Г. Е. Рунова, В. В. Фадеев
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:
Рунова Гюзель Евгеньевна,
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, ул. Погодинская, д. 1, Москва, Россия, 119435.
E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.12.16 и принята к печати 05.02.17.

Резюме

Паратиреоидный гормон (ПТГ), помимо непосредственной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы ПТГ обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов и клубочковой зоны коры надпочечников. Высокая смертность среди больных с манифестным первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) обусловлена прежде всего сердечно-сосудистыми заболеваниями. В большинстве работ, посвященных проблеме бессимптомного ПГПТ, также затрагиваются вопросы патологии сердечно-сосудистой системы, обусловленные непосредственными эффектами ПТГ. Чаще всего встречаются артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция, патология комплекса интима-медиа, повышение жесткости сосудов и эндотелиальная дисфункция, также упоминаются кальцинаты и нарушения проводимости. Тем не менее остается нерешенным вопрос причинно-следственных связей, клинической значимости вышеописанных изменений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность при бессимптомном ПГПТ, а также их обратимость и снижение смертности после хирургического лечения по поводу бессимптомного ПГПТ. В условиях преобладания бессимптомных форм ПГПТ (часто без абсолютных показаний к хирургическому лечению) представляется особенно актуальной клиническая значимость сердечно-сосудистых осложнений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность, а также их обратимость на фоне хирургического лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, патология околощитовидных желез, сердечно-сосудистые заболевания, рецепторы паратиреоидного гормона, поражение органов-мишеней

Для цитирования: Рунова Г. Е., Фадеев В. В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):282–293. ***doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293***

Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology

G. E. Runova, V. V. Fadeev
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:
Gyuzel E. Runova,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
1 Pogoninskaya street, Moscow, 119435 Russia.
E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Received 28 December 2016; accepted 5 February 2017.

Abstract

Parathyroid hormone (PTH) controls regulation of phosphorus-calcium metabolism and affects the cardiovascular system. PTH receptors have been found in the myocardium, smooth muscle cells of the vessels and the glomerular zone of the adrenal cortex. Cardiovascular diseases are the most common cause of high mortality among patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). Moreover, asymptomatic patients also demonstrate cardiovascular involvement due to the direct effects of PTH. The most common are arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction, as well as intima-media complex pathology, vascular stiffness and endothelial dysfunction, calcifications and conduction disorders. Nevertheless, the cause-effect relationship and the impact on cardiovascular and overall mortality in asymptomatic PHPT are unknown. The reversibility of the abnormal changes and reduction in mortality after surgical treatment in asymptomatic PHPT are not well investigated. Regarding the high prevalence of asymptomatic PHPT (often without absolute indications for surgical treatment), cardiovascular complications, their impact on cardiovascular and general mortality, and reversibility after surgical treatment are highly important.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid pathology, cardiovascular diseases, parathyroid hormone receptors, target organ damage

For citation: Runova GE, Fadeev VV. Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial hypertension. 2017;23(4):282–293. ***doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293***

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является распространенным эндокринным заболеванием, известным с 1920 года. На протяжении своей почти 100-летней истории клиническая картина и понимание ПГПТ претерпели существенные изменения. От традиционных форм с тяжелым поражением скелета и почек ПГПТ эволюционировал до так называемых «мягких» или «бессимптомных» вариантов. Широкое внедрение в повседневную врачебную практику исследования кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), а также витамина D сыграли существенную роль в ранней диагностике ПГПТ, доступность генотипирования внесла существенный вклад в понимание генетической структуры заболевания.

Распространенность ПГПТ в популяции составляет 1%, у лиц старше 55 лет достигает 2%. ПГПТ чаще заболевают женщины в постменопаузе. Соотношение мужчин и женщин — 1:3.

До настоящего момента в большинстве клинических рекомендаций сердечно-сосудистая патология не рассматривается в качестве осложнений ПГПТ и, тем более, не является критерием для принятия решения о тактике ведения больного (хирургической или консервативной).

В отношении терминологии при ПГПТ существует некоторая путаница в употреблении терми-

нов «мягкая» и «асимптомная» форма ПГПТ. Ряд авторов использует эти термины в качестве синонимов [2], другие понимают под ними разные варианты ПГПТ [3]. Так, например, согласно рекомендациям Итальянского эндокринологического общества [4], мягкий ПГПТ рассматривается как вариант асимптомного ПГПТ у пациентов, у которых отсутствуют показания для хирургического лечения согласно последним Международным рекомендациям [5]. В проекте Российских клинических рекомендаций предлагается выделение асимптомной и малосимптомной форм мягкого ПГПТ. Так или иначе, целью любой классификации является разделение пациентов на различные группы риска, которым соответствуют различные рекомендации по лечению. С этой точки зрения особый интерес представляет роль бессимптомного ПГПТ в развитии сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) и обоснованности включения АГ в показания к хирургическому лечению ПГПТ.

Патогенез сердечно-сосудистых изменений при ПГПТ

Достаточно давно обнаружено, что ПТГ, помимо непосредственной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Рецепторы ПТГ и паратгормонподобного пептида обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов, клетках крови и клетках печени [6], а также клубочковой зоны коры надпочечников [7]. Влияние ПТГ на кардиомиоциты, пейсмейкерные клетки и эндотелий сосудов достаточно подробно изложено в обзорах Anderson P. (2004) и Воронеко И. В. (2006). В тех же обзорах представлена информация о потенциальном влиянии ПГПТ на массу миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолическую и систолическую функцию, комплекс интима-медиа, жесткость сосудов, эндотелиальную дисфункцию, АГ, а также на формирование кальцинатов и нарушение ритма и проводимости. В отношении большинства изменений, за исключением гипертрофии ЛЖ и жесткости сосудов, получены противоречивые результаты, которые можно объяснить различиями в выборке пациентов (молодые/пожилые), выраженностью клинической картины и длительностью гиперпаратиреоза, степенью повышения уровня кальция и ПТГ в крови.

Как уже упоминалось выше, в отличие от большинства маркеров сердечно-сосудистой патологии (диастолическая и систолическая функция, эндотелиальная дисфункция и т. д.), в отношении которых при ПГПТ были получены противоречивые данные, изменение жесткости сосудистой стенки и развитие гипертрофии ЛЖ стабильно демонстрируется практически во всех работах [10–14].

Патогенез АГ при гиперапаратиреозе изучен не до конца. На определенном этапе снижение уровня магния [15] или повышение уровня катехоламинов [16] рассматривалось как причина повышения артериального давления (АД) при ПГПТ.

В ряде работ при ПГПТ продемонстрирована чрезмерная активация сердечно-сосудистой системы в ответ на введение норадреналина (при этом уровень эндогенного норадреналина находился в пределах нормальных значений или был слегка повышен) [17–20]. В связи с этим высказано предположение, что АГ при ПГПТ может провоцироваться и поддерживаться избыточным ответом на вазоконстрикторы. С другой стороны, реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на поступление норадреналина может быть следствием функциональных или структурных изменений артериального сосудистого русла. При первичном и некоторых формах вторичного гиперпаратиреоза обнаружена повышенная концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах [16, 19–23]. В работе Schiffl H. и Lang S. M. (2011) продемонстрировано значительное повышение концентрации кальция в тромбоцитах пациентов с ПГПТ, гиперкальциемией и АГ, умеренное повышение внутриклеточного кальция у пациентов с АГ и нормокальциемическим ПГПТ [25], а также нормальная концентрация внутриклеточного кальция у пациентов с ПГПТ, гиперкальциемией и нормальным АД [26]. Тем не менее необходимо признать, что результаты, полученные на тромбоцитах, не могут быть экстраполированы на гладкомышечные клетки сосудов. Несмотря на это, во всех работах отмечена выраженная корреляция между концентрацией цитозольного кальция тромбоцитов и показателями АД. Более того, в работе Schiffl H. и Lang S. M. (2011) внутриклеточная концентрация кальция в тромбоцитах у пациентов с ПГПТ нормализовалась после проведения успешной паратиреоидэктомии (ПТЭ).

До настоящего времени остается актуальной версия активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фоне повышения секреции паратгормона [27, 28]. В рамках исследований *in vitro* продемонстрировано, что ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, связываясь со своими рецепторами в клубочковой зоне надпочечников, и что антагонисты рецепторов ПТГ в надпочечниках блокируют этот эффект [7, 8]. В небольших интервенционных исследованиях экзогенное введение ПТГ-подобного пептида приводило не только к увеличению секреции альдостерона и экскреции

тетрагидроальдостерона [29], но и к повышению активности ренина плазмы крови [30]. Так, например, в работе Verheyen N. и соавторов (2016) было продемонстрировано, что ночное повышение АД связано с активностью ренина плазмы, но не с уровнем ПТГ или FGF-23 (фактор роста фибробластов 23). Исследования *in vitro* демонстрируют аналогичную стимуляцию ренина паратгормоном [31, 32], на основании чего можно предположить, что ПТГ может усиливать активность РААС несколькими путями. У пациентов с ПГПТ наблюдается избыточная секреция альдостерона в ответ на введение ангиотензина II [34], и, по крайней мере, в трех исследованиях у пациентов с ПГПТ отмечено развитие сопутствующего первичного гиперальдостеронизма [35–37]. В некоторых из этих случаев ПТЭ приводила к ремиссии гиперальдостеронизма. Тем не менее, необходимо признать, что в ряде наблюдательных исследований не выявлено каких-либо различий в показателях РААС у пациентов с ПГПТ и без него [38]. Также не было получено ожидаемого снижения уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ и АГ при терапии эплереноном в исследовании EPATH (Eplerenonein Primary Hyperparathyroidism), несмотря на клинически значимое снижение АД [39]. С другой стороны, в большом когортном многонациональном исследовании атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA), куда было включено 5668 пациентов без ПГПТ и хронической болезни почек, было продемонстрировано, что высокий уровень альдостерона сопровождается повышением уровня ПТГ, при этом назначение ингибиторов РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАПФ/БРА) сопровождалось снижением уровня ПТГ [40]. Обоюдное влияние ПТГ и альдостерона может приводить к формированию порочного круга при развитии патологии сердечно-сосудистой и костной системы, оказывая стимулирующее действие на секрецию альдостерона при повышении ПТГ и наоборот. В связи с этим можно предположить, что, учитывая плеотропные эффекты ИАПФ/БРА на сердечно-сосудистую и костную систему, ингибитор РААС целесообразно рекомендовать при терапии АГ у больных с ПГПТ.

Еще одна теория объясняет повышение АД при ПГПТ с позиций структурных изменений сосудов. При этом необходимо помнить о том, что изменения сосудов могут быть следствием непосредственно АГ, гиперкальциемии или метаболических изменений, характерных для ПГПТ (дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушений углеводного обмена). Подобные структурные изменения, сопровождающиеся нарушением регуляции тонуса сосудов у пациентов с ПГПТ, могут быть необратимы даже после успешной ПТЭ [41]. Насколько сильно структурные изменения в артериях влияют на поддержание АГ у пациентов с ПГПТ — неизвестно.

На настоящий момент факторы, определяющие нарушение обмена внутриклеточного кальция при АГ на фоне ПГПТ, четко не определены. Имеются веские возражения по поводу гипотезы, что гиперкальциемия сама по себе или ПТГ являются причиной повышения поступления кальция внутрь клетки, и, как следствие, высокой внутриклеточной концентрации кальция. В сущности, гиперкальциемический ПГПТ часто может протекать с нормальными цифрами АД, ставя под сомнение роль избытка кальция или увеличение ПТГ. Кроме того, инкубация тромбоцитов людей с нормальными показателями АД с интактным ПТГ *in vitro* не приводила к изменению концентрации внутриклеточного кальция [42]. В работе R. Z. Lewanczuk (1994) продемонстрировано, что пораженные паращитовидные железы пациентов с АГ и ПГПТ вырабатывают паращитовидный гипертонический фактор (ПГФ), имеющий низкую молекулярную массу [43]. Его концентрация оказалась существенно выше у лиц с ПГПТ и АГ, чем у пациентов с ПГПТ и нормальным АД. В послеоперационном периоде ПГФ не обнаруживался у ранее ПГФ-положительных больных. Молекулярная структура ПГФ до сих пор остается неуточненной.

Также активно обсуждается роль витамина D и фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сердечно-сосудистых осложнениях ПГПТ, в том числе АГ, и возможной взаимосвязи ПГПТ с хронической сердечной недостаточностью. Данной теме посвящено два недавних обзора литературы, в одном из которых проанализированы работы, демонстрирующие зависимость между повышенным уровнем FGF-23 и сердечно-сосудистыми событиями, в том числе АГ, гипертрофией миокарда ЛЖ и сердечно-сосудистой смертностью в исследованиях на животных и в наблюдательных исследованиях на людях [44]. В другом обзоре авторы приходят к заключению, что FGF-23 является частью костно-сердечно-почечной оси, участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, гемодинамических показателей и провоспалительного паракринного сигнального пути регуляции макрофагов. Существует гипотеза, что FGF-23 принимает участие в контроле гемодинамических показателей, являясь антагонистом витамина D [45].

При этом необходимо признать, что, учитывая высокую распространенность как АГ, так и ПГПТ, составляющую 1–2 % [47], высока вероятность случайного сочетания двух заболеваний, никак

не связанных друг с другом, у одного и того же пациента. Этим же можно объяснить противоречивые результаты различных исследований, касающихся маркеров АГ при ПГПТ, а также неоднозначность влияния консервативного и хирургического лечения на показатели АД.

Распространенность АГ при ПГПТ

Согласно различным данным, распространенность АГ при ПГПТ составляет от 40 до 61%. По данным отдельных исследователей, распространенность АГ при ПГПТ достигает 72%. Как и в общей популяции, среди пациентов с ПГПТ с увеличением возраста отмечается тенденция к росту распространенности АГ.

Влияние хирургического лечения ПГПТ на сердечно-сосудистые осложнения

Согласно данным литературы, в большинстве работ не продемонстрировано преимущество ПТЭ в отношении снижения АД [48–49]. В рандомизированном клиническом исследовании J. Bollerslev и соавторов (2009) различий в динамике АД между пациентами с ПТЭ и группой активного наблюдения получено не было [49]. Можно предположить, что максимально раннее проведение ПТЭ является залогом регрессии АГ при ПГПТ, тогда как длительное повышение ПТГ может приводить к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе [13, 51].

Эффективность хирургического лечения у пациентов с бессимптомным ПГПТ в отношении динамики сердечно-сосудистых осложнений, с акцентом на динамику гипертрофии ЛЖ, подробно рассмотрена в метаанализе D. McMahon и соавторов (2015) [51] (табл.).

В работе показано, что ПТЭ приводит к снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 11,6 г/м$^{2.}$ Большая тяжесть ПГПТ, оцениваемая по более высокому предоперационному уровню ПТГ, сопровождалась более выраженным уменьшением гипертрофии ЛЖ. Подобной зависимости не было получено в отношении уровня кальция крови. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что ПТГ, а не кальций, является ведущей причиной гипертрофии ЛЖ при ПГПТ. Тем не менее преимущества ПТЭ наблюдались только в исследованиях с длительностью не более 6 месяцев (рис. 1). Авторы метаанализа предполагают, что преимущества ПТЭ нивелируются со временем, возможно, вследствие воздействия других факторов (старения или развития сопутствующих заболеваний), приводящих к увеличению массы миокарда ЛЖ. Также краткосрочные исследования могут отличаться от исследований с длительным периодом наблюдения дизайном или соответствующими ковариатами. В метаанализе отмечено, что наблюдательные исследования, как правило, демонстрируют большие преимущества ПТЭ, чем рандомизированные контролируемые исследования, что, по мнению авторов обзора, может свидетельствовать о том, что преимущества ПТЭ, полученные в нерандомизированных исследованиях, являются следствием систематической погрешности. С другой стороны, в наблюдательных исследованиях, включенных в метаанализ, отмечен более высокий уровень кальция и ПТГ, который может непосредственно участвовать в гипертрофии миокарда ЛЖ, что частично может объяснить различные результаты наблюдательных и рандомизированных исследований. Учитывая доступные данные, у авторов метаанализа не было возможности отдельно проанализировать различную тяжесть заболевания, дизайн исследования и продолжительность наблюдения.

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы, такие как инотропное действие ПТГ на кардиомиоциты, изменение жесткости артерий, подробно описанные в обзорах Anderson P. (2004) и Вороненко И.В. (2006), рассматривались в метаанализе как причины развития гипертрофии ЛЖ. Принимая во внимание, что АГ, часто наблюдаемая при ПГПТ, сама по себе может приводить к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, в ряде работ продемонстрировано, что при ПГПТ гипертрофия ЛЖ развивается по механизмам, не зависящим от АГ [26, 53].

Исходный уровень АД не влиял на эффективность ПТЭ. Также возникает вопрос клинической значимости достигнутого 12,5-процентного снижения ИММЛЖ, учитывая тот факт, что в большинстве исследований исходный ИММЛЖ находился в пределах нормальных значений. Информация, касающаяся влияния уменьшения выраженности гипертрофии ЛЖ на смертность при других состояниях, ограничена. Снижение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ наблюдается при замене аортального клапана, на фоне антигипертензивной терапии, после проведения бариатрических операций, снижения массы тела и на фоне терапии эритропоэтином у пациентов с хронической болезнью почек. В метаанализе Pierdomenico S.D. и Cuccurullo F. (2010) продемонстрировано снижение развития сердечно-сосудистых событий на 46% на фоне уменьшения гипертрофии ЛЖ [53].

Необходимо признать, что данная работа, как и любой метаанализ, имела несколько ограничений, в том числе применение различных наборов для оценки уровня ПТГ, различных методик, ис-

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ (McMahon D. et al., 2015)

Исследование	Место проведения	Период включения	n	Период наблюдения, месяцы	Оценка ЛЖ	Ж, %	Средний возраст, годы ± SD	Возраст	Кальций, ± SD, мг/дл	Референсный диапазон	ПТГ, ± SD, пг/мл	Значимое снижение массы ЛЖ	Симптоматический ПГПТ
Almqvist et al., 2002	Швеция	Не указан	50	12	ИММЛЖ	92	69 ± 9	> 45	10,5 ± 0,4	10,2–11,8	79,7 ±	нет	+/–
Ambrogini et al., 2007	Италия	2002–2005	31	12	ИММЛЖ	92	65 ± 5	50–75	10,2 ± 0,5	10,3–11,2	112 ±	нет	–
Persson et al., 2011	Скандинавия	1995–2005	49	24	ИММЛЖ	83,7	63 ± 7	50–80	10,6 ± 0,3	10,4–11,4	101,6 ±	нет	–
Pepe et al., 2013	Италия	2009–2011	24	6	ИММЛЖ	100	60 ± 8	45–75	10,8 ± 0,4		81,9 ±	нет	+/–
Dominiczak et al., 1990	Англия	Не указан	12	6–12	ИММЛЖ	82,6	54 ± 14	27–76	10,8 ±		5,8 ±	нет	Непонятно
Sato et al., 1995	Япония	1984–1992	7	12	ИММЛЖ	57,1	47±18	25–67	12,3 ± 1,5		3,4 ± 5,1 нг/мл С-конец	да	Непонятно
Piovesan et al., 1999	Италия	Не указан	21	6	ИММЛЖ	52,8	60 ± 13		11,8 ± 1,3		172,3 ±	нет	+/–
Barletta et al., 2000	Финляндия	1994–1995	10	6		100	61 ± 9	36–71	11,6 ± 1,4	10,5–12,6	193 ±	нет	–
Nappi et al., 2000	Швеция	Не указан	15	2–3	ИММЛЖ	73	61 ± 14	31–81	11,2 ± 0,5		102,8 ±	нет	Непонятно
Nilsson et al., 2000	Швеция	Не указан	30	13	ИММЛЖ	76	64 ± 13	33–80	11,9 ± 0,6	10,8–15,6	148 ±	нет	+/–

Исследование	Место проведения	Период включения	n	Период наблюдения, месяцы	Оценка ЛЖ	Ж, %	Средний возраст, годы ± SD	Возраст	Кальций, ± SD, мг/дл	Референсный диапазон	ПТГ, ± SD, пг/мл	Значимое снижение массы ЛЖ	Симптоматический ПГПТ
Farahnak et al., 2010	США	2006–2008	51	15	ИММЛЖ	58,6	54 ± 9		10,5 ± 0,5		122,6 ±	нет	+/–
Wal ker Agarwal., 2012	Италия	2005–2008	44	24	ИММЛЖ	80	62 ± 8	45–75	10,5 ± 0,7	10,2–11,9	97 ±	нет	+/–
Luigi et al., 2012	Италия	2008–2011	30	12	ИММЛЖ	73,3	56 ± 6		11,2 ± 1,2		122 ±	нет	–
Osto et al., 2012	Италия	Не указан	100	6	ИММЛЖ	80	58 ± 12		11,8 ± 0,4		188,6 ±	да	–
Agarwal. et al., 2013	Индия	2010–2012	56	6	ММЛЖ	50,7	47 ± 14	14–73	11,5 ± 1,3		338,3 ±	да	+

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ПТГ — паратиреоидный гормон; ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

пользующихся для оценки ПТГ. Ряд исследований был исключен из анализа в связи с недоступностью данных. Большинство исследований, включенных в метаанализ, являлись наблюдательными, с соответствующими погрешностями и смещенной выборкой.

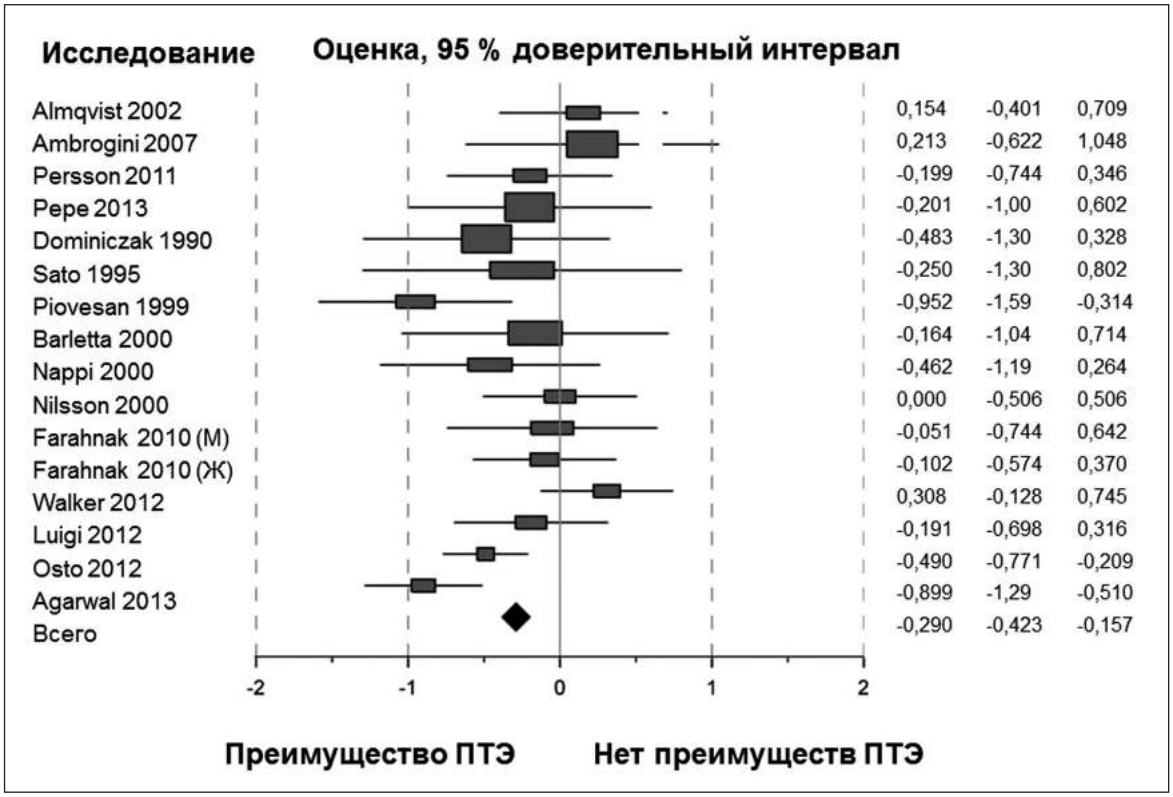
Смертность при бессимптомном ПГПТ

В конечном итоге сердечно-сосудистые осложнения ПГПТ имеют значение прежде всего с точки зрения влияния на продолжительность жизни и общую смертность при ПГПТ, что определяет подходы к принятию решения о необходимости проведения хирургического лечения или возможности активного наблюдения. В условиях преобладания бессимптомных форм ПГПТ (часто без абсолютных показаний к хирургическому лечению) это становится особенно актуальным.

Многие годы высокая сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с ПГПТ считалась фактом, не требующим доказательств. Статистика свидетельствовала о высокой сердечно-сосудистой смертности, особенно наглядно это было продемонстрировано в ряде скандинавских исследований (диагноз ПГПТ пациентам был поставлен в 1950–1970 годах) [55–57]. Более того, высокая сердечно-сосудистая смертность сохранялась даже после успешно проведенных ПТЭ, подтверждая гипотезу о том, что ПГПТ ведет к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе. С течением времени стали появляться публикации о снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с умеренно выраженным повышением уровня кальция крови. В публикации Wermers R.A. (1998) сообщается о низкой частоте сердечно-сосудистой смертности среди больных, у которых ПГПТ был диагностирован в период с 1965 по 1992 годы (отношение рисков 0,6). В этой работе также было показано, что высокий уровень кальция крови являлся независимым предиктором смертности [57]. Различия в смертности могут быть объяснены различиями в клинической картине включенных в исследования больных (с симптоматическим и бессимптомным ПГПТ), появлением многоканального анализатора на момент проведения американского исследования (внедрение в клиническую практику рутинного исследования кальция крови привело к увеличению выявления бессимптомных форм ПГПТ).

Изложенная гипотеза подтверждается шведским исследованием с 30-летним периодом наблюдения 10995 пациентов, перенесших ПТЭ [59]. В то время как в общей когорте наблюдался повышенный риск сердечно-сосудистой смертности, он становился существенно ниже при анализе дан-

Рисунок 1. Влияние хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза на индекс массы миокарда левого желудочка (McMahon D. et al., 2015)



Примечание: ПТЭ — паратиреоидэктомия.

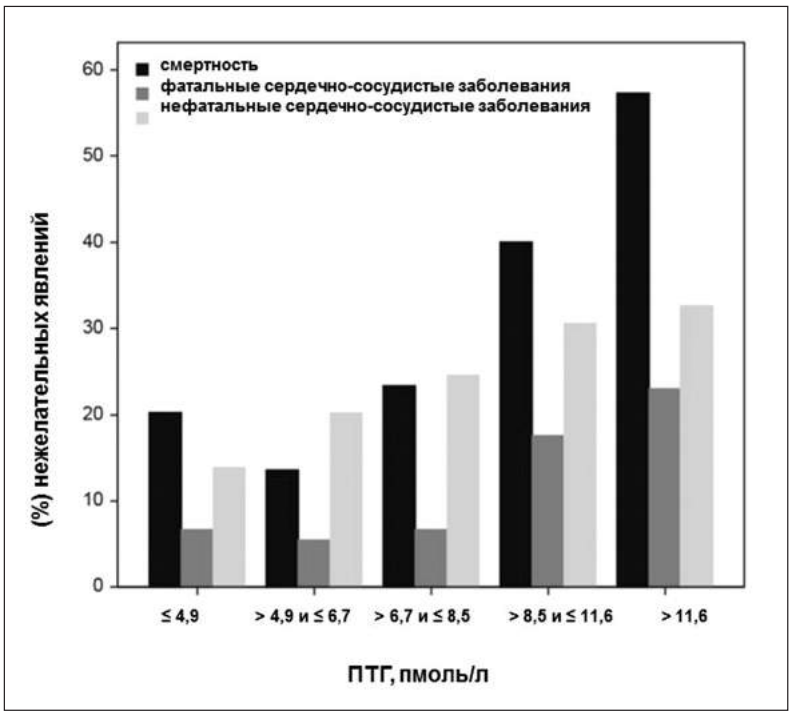
ных больных, включенных в исследование в более поздние сроки и имеющих более низкий уровень кальция крови. В исследованиях Hedback G. и соавторов (1998) и Vestergaard P. и соавторов (2003) продемонстрировано, что среди пациентов, прооперированных относительно недавно, смертность снижается [56, 59]. Снижение смертности происходит параллельно снижению уровня предоперационного кальция [56].

В противоположность этому в проведенном относительно недавно ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании больных ПГПТ со средним уровнем кальция сыворотки крови 10,5 мг/дл (пациенты включались в исследование в период с 1997 по 2006 годы) продемонстрированы высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность по сравнению с соответствующей по полу и возрасту популяцией людей без ПГПТ [61]. Таким образом, в этой работе смертность, в том числе сердечно-сосудистая, была аналогичной смертности при симптоматическом ПГПТ. Уровень кальция не являлся предиктором сердечно-сосудистой смертности, более того, парадокс исследования заключался в том, что сердечно-сосудистая смертность оказалась выше у тех, кто имел более низкий уровень сывороточного кальция. Тем не менее необходимо признать, что работа имеет свои ограничения в виде отсутствия рандомизации и возможности искажений, типичных для наблюдательных исследований и больших баз данных.

В дальнейшем Yu N. и соавторы (2013) при анализе собственных данных показали, что уровень сывороточного кальция, ПТГ, креатинин и щелочная фосфатаза сыворотки крови связаны с общей смертностью от всех причин в краткосрочной (до 1000 дней), но не в долгосрочной перспективе [61]. Отмечена выраженная корреляция ПТГ с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Риск развития осложнений ПГПТ возрастал по мере увеличения концентрации ПТГ и становился наиболее выраженным при достижении концентрации ПТГ более 8,5 пмоль/л, также можно говорить о тенденции повышения риска развития осложнений ПГПТ при концентрации ПТГ более 4,9 пмоль/л (рис. 2). На основании этого исследователи предлагают использовать ПТГ в качестве маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Представляют интерес работы Anderson J. L. и соавторов (2011) и Hagstrom E. и соавторов (2009), где исследовался уровень ПТГ у населения в целом.

Рисунок 2. Частота (%) развития нежелательных явлений в зависимости от уровня паратиреоидного гормона крови (Yu N. et al., 2013)



Примечание: ПТГ — паратиреоидный гормон.

Anderson J. L. и соавторы (2011) продемонстрировали, что при уровне ПТГ более 75 пг/мл наблюдается значимое повышение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости в общей популяции [61]. Отмечена слабая корреляция ПТГ с уровнем витамина D ($r = –0.15$, $p < 0,05$) и умеренная — со скоростью клубочковой фильтрации ($r = –0.36$, $p < 0,05$). Стандартные факторы риска, а также нарушение функции почек с переменным успехом влияли на полученный результат, тем не менее после проведения многофакторного анализа зависимость сохранялась, что позволило авторам сделать вывод о том, что ПТГ является новым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В работе Hagstrom E. и соавторов (2009) получены аналогичные результаты, за исключением того, что повышение сердечно-сосудистой смертности наблюдалось даже у лиц с ПТГ в пределах нормального диапазона [63].

В заключение необходимо добавить, что на настоящий момент популяционных исследований по оценке смертности среди больных бессимптомным ПГПТ, соответствующих по масштабам исследованиям с манифестным ПГПТ, не проводилось.

Заключение

В большинстве работ, посвященных проблеме ПГПТ, в том числе бессимптомного, демонстрируется поражение сердечно-сосудистой системы, напрямую обусловленное эффектами ПТГ. Чаще всего встречаются АГ, гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция, патология комплекса интима-медиа, повышение жесткости сосудов и эндотелиальная дисфункция, также упоминаются кальцинаты и нарушения проводимости. Тем не менее остается нерешенным вопрос причинно-следственных связей, клинической значимости вышеописанных изменений, их влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность при бессимптомном ПГПТ, а также перспектив их обратимости и снижения смертности при проведении ПТЭ по поводу бессимптомного ПГПТ.

В отношении АГ при ПГПТ сохраняется вероятность случайного сочетания двух достаточно распространенных заболеваний. Это может объяснить противоречивые результаты различных исследований, касающихся маркеров сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ, а также оценки влияния консервативного и хирургического лечения на показатели АД.

В отличие от ранних работ, рассматривающих уровень кальция в качестве маркера тяжести ПГПТ, в большинстве поздних исследований ПТГ являлся маркером сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, ПТГ может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, в том

числе у людей без ПГПТ, принимая во внимание его положительные ино- и хронотропные эффекты, влияние на эндотелиальную функцию, гипертрофию ЛЖ, а также наличие рецепторов ПТГ на гладкомышечных клетках сосудов.

Подводя итоги, можно сказать, что, несмотря на неуклонно увеличивающийся объем данных по проблеме ПГПТ, растет количество противоречивых результатов. Эти противоречия можно объяснить гетерогенностью обследуемой популяции (возраст, длительность заболевания), гетерогенностью самого ПГПТ (манифестные и субклинические формы, различная генетическая структура заболеваний), ошибочным включением вторичного гиперпаратиреоза, семейной гиперкальциемической гипокальциурии, отсутствием в ранних работах исследования витамина D, FGF-23, скорости клубочковой фильтрации и так далее. В связи с этим требуется проведение тщательно спланированных исследований по оценке общей и сердечно-сосудистой смертности, а также влияния ПТЭ на сердечно-сосудистые заболевания при ПГПТ, которые впоследствии могут послужить основой для обновления клинических рекомендаций (решение вопроса о ПТЭ/активном наблюдении, а также дополнительных исследованиях, таких как эхокардиография и так далее, с учетом сердечно-сосудистых заболеваний).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Вороненко И. В., Сыркин А. Л., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. Остеопороз и остеопатии. 2006;2:33–41. [Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. Hyperparathyreosis and cardiovascular pathology. Ostheoporosis and Ostheopathy. 2006;2:33–41. In Russian].

2. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2011;165(6):851–64. doi:10.1530/EJE-11–0589

3. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, Gianotti L, Pellegrino M, Borretta G. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. J Endocrinol Invest. 2016;39 (3):349–54.

4. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2015;38 (5):577–93. doi:10.1007/s40618–015–0261–3

5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561–9. doi:10.1210/jc.2014–1413

6. Schlüter K-D. PTH and PTHrP: Similar structures but different functions. News Physiol Sci. 1999;14:243–249.

7. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. Endocrinology. 1991;129(1):489–95.

8. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280 (2): E209–13.

9. Anderson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. Europ Heart J. 2004;25(20):1776–1787.

10. Cansu GB, Yılmaz N, Özdem S, Balcı MK, Süleymanlar G, Arıcı C et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(1):39–47.

11. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. Atherosclerosis. 2011;218(1):96–101.

12. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2010;162(5):925–33.

13. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R et al. Silverberg. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94 (10):3849–56.

14. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85 (10):3515–9.

15. Sangal AK, Kevwitch M, Rao DS, Rival J. Hypomagnesemia and hypertension in primary hyperparathyroidism. South Med J. 1989;82(9):1116–8.

16. Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Role of haemodynamics, catecholamines and renin in acute hypercalcaemic hypertension in man. Clin Sci (Lond). 1980;59 (Suppl 6): 369s-71s.

17. Schiffl H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? Int J Endocrinol. 2011;2011:974647. doi:10.1155/2011/974647

18. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. Miner Electrolyte Metab. 1995;21(1–3):77–81.

19. Vlachakis ND, Frederics R, Velasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. Hypertension. 1982;4(3):452–458.

20. 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.

21. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. N England J Med. 1984;310(17):1084–1088.

22. Poch E, Fernandez-Llama P, Botey A, Gaya J, Darnell A, Rivera F et al. Parathyroid hormone and platelet cytosolic calcium concentration in essential hypertension. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(3):366–371.

23. Schiffl H, Fricke H, Sitter T. Hypertension secondary to early-stage kidney disease: the pathogenetic role of altered cytosolic

calcium (Ca) homeostasis of vascular smooth muscle cells. Am J Kidney Dis. 1993;21(2):51–57.

24. Camilletti A, Moretti N, Giacchetti G, Faloia E, Martarelli D, Mantero F et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. Am J Hypertens. 2001;14(4–1):382–386.

25. Fardella C, Rodriguez-Portales JA. Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primaryhyperparathyroidism and essential hypertension. J Endocr Invest 1995;18(11):827–832.

26. Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, Dargie HJ, Boyle IT, Tune TT et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism. Clinical Science. 1990;78 (2):127–132.

27. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, antihypertensive medications, and risk of incident primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100 (6):2396–2404.

28. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. Metabolism. 2014;63(1):20–31. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.016

29. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. J Clin Hypertens. 1986;2(4):360–70.

30. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75 (4):988–92.

31. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Meinitzer A, Belyavskiy E, Wetzel J et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. J Hypertens. 2016. 34(9):1778–86. doi:10.1097/HJH.0000000000001004

32. Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche T et al. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. Clin Sci (Lond). 1993;84(1):11–9.

33. Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. Endocrinology. 1991;129(3):1233–42.

34. Fallo F, Rocco S, Pagotto U, Zangari M, Luisetto G, Mantero F. Aldosterone and pressor responses to angiotensin II in primary hyperparathyroidism. J Hypertens Suppl. 1989;7(6): S192–3.

35. Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. Hypertension. 2011;58(3):341–6.

36. Chau K, Holmes D, Melck A, Chan-Yan C. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma. Am J Hypertens. 2015;28(2):280–2. doi:10.1093/ ajh/hpu102

37. Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, Yeshurun D, Blum I. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. J Clin Endocrinol Metab. 1980;51(1):144–7.

38. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. Metabolism. 1999;48 (3):298–300.

39. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinotzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. J Hypertens. 2016;34(7):1347–1356. doi:10.1097/HJH.0000000000000927

40. 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

41. Neunteufl T, Heher S, Prager G, Katzenschlager R, Abela C, Niederle B et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study. Clinic Endocrin. 2000;53(2):229–233.

42. Poch E, Fernandez-Llama P, Botey A, Gaya J, Darnell A, Rivera F et al. Parathyroid hormone and platelet cytosolic calcium concentration in essential hypertension. Nephrol Dial Transplant. 1995;10(3):366–371.

43. Lewanczuk RZ, Resnick LM, Ho MS, Benishin CG, Shan J. Pang PKT. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. J Hypertens Suppl. 1994;12(1):11–16.

44. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016;23(6):423–429.

45. Han X, Quarles LD. Multiple faces of fibroblast growth factor-23. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(4):333–42.

46. AACE/AAES position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract. 2005;11(1):49–54. doi:10.4158/EP.11.1.49

47. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. Surgery. 2009;146(6):1042–1047. PMCID: 2845911.

48. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1982;55 (2):303–6.

49. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2255–2261.

50. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. Eur J Surg. 1996;162 (3):171–6.

51. McMahon D, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ et al. Effect of parathyroidectomy on LV mass. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4399–4407.

52. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. Clin Endocrinol. 1999;50(3):321–328.

53. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2010;23(8):876–881.

54. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for PHPT. World J Surg. 1990;14(6):829–835.

55. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmer M, Rastad J, Akerstrom G. Longitudinal studies of mild PHPT. J Bone Miner Res. 1991;6(Suppl 2):11–16.

56. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from PHPT — an update. Eur J Clin Invest. 1998;28(4):271–276.

57. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. Am J Med. 1998;104(2):115–122.

58. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe nationwide

cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. J Bone Miner Res. 2002;17(2):68–74.

59. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer 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.

60. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol. 2010;73(1):30–34.

61. Yu N, Leese GP, Donnan PT What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol. 2013;79(1):27–34.

62. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? Am Heart J. 2011;162(2):331–339.

63. Hagstrom 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.

64. Lumachi F, Ermani M, Luisetto G, Nardi A, Basso SM, Camozzi V. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. Eur J Endocrinol 2002;146(5):643–647.

65. Uden P, Chan A, Duh QY, Siperstein A, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery. World J Surg. 1992;16(4):791–7; discussion 798.

66. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium regulatory hormones. J Hum Hypertens. 2015;29(9):515–521.

67. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94 (10):3849–56.

68. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. Surgery. 2001;130(6):986–90.

69. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. EMBO Mol Med. 2014;6(6):744–759.

70. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(4):485–493.

71. Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006;21(1): 171–7.

72. Chiavistelli S, Bilezikian J. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism? IBMS BoneKEy. 2013;10:314.

73. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1122–1129. doi:10.1210/jc.2012–4022

74. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2013;36(2):123–126.

75. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2013;6:69–74. doi:10.4137/CMED.S13147

Информация об авторах:

Рунова Гюзель Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России;

Фадеев Валентин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой эндокринологии, директор клиники эндокринологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Author information

Gyuzel E. Runova, MD, PhD, Endocrinologist, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Head, Endocrinology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.