

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 617.73:617-7

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43

Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза

И.А. Баранова, Т.А. Зыкова, А.В. Баранов

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Цель: изучить частоту и особенности клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ историй болезней 48 пациентов, которые получали стационарное лечение по поводу ПГПТ в эндокринологических или хирургических отделениях двух крупных клинических больниц Архангельска с 2005 по 2015 гг. **Результаты:** среди выявленных случаев ПГПТ наиболее часто выявлялась манифестная форма ПГПТ (88%). В процессе анализа зафиксирована высокая частота артериальной гипертензии (АГ) (69%), с более тяжёлым течением на фоне смешанной формы ПГПТ. Пациенты с АГ имели более высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) по сравнению с пациентами без АГ на фоне ПГПТ ($p = 0,008$). Гипертрофия левого желудочка была выявлена в 60% у пациентов со смешанной формой ПГПТ, при мягкой форме это осложнение не наблюдалось. Отмечена связь уровня общего кальция крови и ПТГ с толщиной межжелудочковой перегородки по результатам эхокардиографии ($p = 0,036$ и $p = 0,012$). Выявлена обратная зависимость длительности интервала QT от уровня ионизированного кальция крови ($p = 0,022$). **Выводы:** изменения фосфорно-кальциевого обмена на фоне ПГПТ оказывают влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, что предопределяет необходимость повышенного внимания со стороны специалистов различного профиля к этому виду осложнений ПГПТ, назначения своевременного лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кальциемия, нарушения ритма и проводимости

Для цитирования: Баранова И.А., Зыкова Т.А., Баранов А.В. Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43.

Контактное лицо: Баранова Ирина Александровна, baranova.irina2601@gmail.com

Cardiovascular pathology in different forms of primary hyperparathyroidism

I.A. Baranova, T.A. Zyкова, A.V. Baranov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Objective: To study the frequency and features of the clinical course of cardiovascular pathology in patients with different clinical forms of primary hyperparathyroidism (PHPT). **Materials and Methods:** A retrospective analysis of case histories of 48 patients who received inpatient treatment for PHPT in the endocrinological or surgical departments of two large hospitals in Arkhangelsk from 2005 to 2015 was performed. **Results:** Among the revealed cases of PHPT, the symptomatic form of PHPT was the most common (88%). The analysis showed a high frequency of arterial hypertension (AH) (69%) with a more severe course in patients with a mixed form of PHPT. The level of parathyroid hormone (PTH) was higher in patients with AH compared with patients without hypertension and PHPT ($p = 0.008$). Left ventricular hypertrophy was detected in 60% of patients with a mixed form of PHPT. In a mild form, this complication was not observed. The relationship between the level of total blood calcium and PTH and the interventricular septum thickness was revealed by the results of echocardiography ($p = 0.036$ and $p = 0.012$). The inverse relationship between the duration of the QT interval and the level of ionized blood calcium was shown ($p = 0.022$). **Conclusions:** Changes in phosphorus-calcium metabolism provoked by PHPT affect the state of the cardiovascular system, which determines the need for increased attention of various specialists to this type of complications in PHPT, timely indication of treatment, and improvement of the quality of patient's life.

Keywords: primary hyperparathyroidism, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, calcifications, rhythm and conduction disturbances

For citation: Baranova I.A., Zyкова T.A., Baranov A.V. Cardiovascular pathology in different forms of primary hyperparathyroidism. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-36-43.

Corresponding author: Irina A. Baranova, baranova.irina2601@gmail.com

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с верхнормальным или повышенным уровнем кальция крови (Са) вследствие развития аденомы или гиперплазии (ПЩЖ) [1]. С начала 1970-х гг. во многих странах благодаря внедрению рутинного анализа на уровень Са крови ПГПТ из разряда редких тяжелых заболеваний перешел в категорию распространенных эндокринных патологий с частотой 1% в популяции, а после 55 лет риск его развития повышается до 2% [1,2]. В настоящее время большинство случаев ПГПТ составляют мягкие формы (80 – 90%), однако в России ПГПТ остается редким заболеванием с преобладанием манифестных форм, требующих оперативного лечения [2, 3].

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о повышенном риске смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ПГПТ, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [3, 4, 5]. Относительный риск смерти от ССЗ при ПГПТ может составлять 1,17 – 1,85 [6]. Результаты ряда исследований показывают, что на фоне ПГПТ повышена частота артериальной гипертензии [5, 6 – 9], гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [10 – 12], отмечаются нарушение диастолической функции левого желудочка [7, 13, 14], кальцинаты в миокарде и клапанах сердца [4, 7, 14], нарушения ритма и проводимости [13, 15 – 17]. Тем не менее, наличие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ в настоящий момент не относится к абсолютным показаниям для хирургического лечения в соответствии с международными рекомендациями по лечению ПГПТ (2014 г.) [18].

Причиной возникновения структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы может быть непосредственное повышение ПТГ или Са крови. ПТГ широко известен как гормон с сердечными и сердечно-сосудистыми свойствами [19]. Рецепторы ПТГ обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудов, клетках крови, печени и др. [20]. ПТГ может оказывать прямое действие на кардиомиоциты через активацию протеинкиназы С, что приводит к их гипертрофическому росту [7]. Одним из эффектов ПТГ является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, по данным исследований *in vitro*, ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, связываясь со своими рецепторами в клубочковой зоне надпочечников [21]. Повышенный уровень ПТГ при связывании с рецепторами пейсмейкерных клеток может оказывать положительный хронотропный эффект [22]. Повышение Са вызывает отклонения на электрокардиограмме в виде укорочения интервала QT, удлинения интервалов PR и QRS [3]. Гиперкальциемия может привести к развитию поздних постдеполяризаций, а также к укорочению рефрактерного периода и индукции механизма реентри [3]. Однако многие причинно-следственные связи и аспекты патогенеза ССЗ на фоне ПГПТ остаются малоизученными на настоящий момент.

Исследование патологии сердечно-сосудистой системы на фоне ПГПТ в настоящее время является акту-

альным в связи с высоким уровнем смертности и повышенной частотой ССЗ при этом заболевании, что может ухудшать прогноз и качество жизни пациентов.

Цель исследования – изучить частоту и особенности клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ 48 историй болезней пациентов (сплошная выборка), находившихся на стационарном лечении с окончательным диагнозом ПГПТ в эндокринологических и хирургических отделениях ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» и ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» с 2005 по 2015 гг. Критериями включения в исследование являлись возраст (от 18 лет) и окончательный диагноз ПГПТ у пациента, получавшего стационарное лечение по поводу ПГПТ в период с 2005 по 2015 г. За десятилетний период рассчитывалась первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ по количеству госпитализаций по поводу впервые установленного ПГПТ за исследуемый год. Диагноз ПГПТ устанавливался при выявлении повышенного уровня Са крови при двукратном измерении в сочетании с повышением уровня ПТГ. Критериями исключения являлись вторичный и третичный гиперпаратиреоз. При оценке историй болезни изучались анамнез заболевания, жалобы при поступлении, клиническая картина, результаты физикального осмотра, лабораторных анализов и инструментального обследования (электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), холтер-мониторирования). Диагноз манифестной (смешанной, висцеральной, костной) или мягкой формы ПГПТ и показания к оперативному лечению устанавливались на основе международных рекомендаций по лечению ПГПТ (2014 г.) [18].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, 2013). Количественные признаки представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Сравнение двух групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, нескольких групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При анализе частот значений признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса для сравнения двух групп. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$) с применением поправки Бонферрони.

Результаты

Первичная госпитальная заболеваемость ПГПТ в Архангельской области до 2010 г. составляла 2 – 3 случая на 1 млн населения в год, а после 2012 г. отмечалось незначительное увеличение заболеваемости до 11 случаев на 1 млн населения в год. Среди выявленных пациентов с ПГПТ за десятилетний период ($n = 48$) медиана и квартили возраста составили 56,5 [53; 61] лет (min 22 года, max 75 лет), пик заболеваемости наблюдался в возрасте старше 50 лет. Пациенты женского пола составили 96% случаев (46/48), из них в периоде постменопаузы находились

76% пациенток (35/46). Соотношение пациентов мужского и женского пола составило в среднем 1:23.

Среди всех случаев ПГПТ манифестная форма (смешанная, костная и висцеральная) была выявлена в 88% (42/48), мягкая форма – в 12 % случаев (6/48), нормокальциемического варианта ПГПТ не зафиксировано (рис. 1).

Изменения состояния фосфорно-кальциевого обмена и повышение ПТГ на фоне смешанной формы были более выражены в сравнении с другими формами ПГПТ (табл. 1). При клиническом обследовании у пациентов со смешанной формой ПГПТ наблюдались такие редкие осложнения ПГПТ, как коралловидный нефролитиаз, фиброзно-кистозный остеоит и рецидивирующие переломы, а также острый деструктивный панкреатит на фоне тяжелой степени гиперкальциемии. Мягкая форма являлась самой редкой, однако за исследуемый период мы выявили, что частота случаев мягкой формы ПГПТ до 2011 г. составляла 7%, а после 2012 г. увеличилась более чем в 2 раза и достигла 15% случаев.

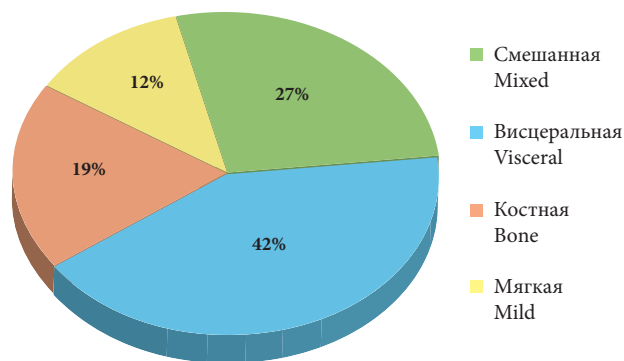


Рисунок 1. Распределение клинических форм ПГПТ по данным ретроспективного анализа в Архангельской области (n = 48), %.

Figure 1. Distribution of clinical forms of PHPT according to the data of a retrospective analysis in the Arkhangelsk region (n = 48), %.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена и частоты артериальной гипертензии среди пациентов с различными формами ПГПТ
Comparative characteristics of phosphorus-calcium metabolism and the frequency of arterial hypertension among patients with different forms of PHPT

	Смешанная <i>Mixed</i> (1)	Костная <i>bone</i> (2)	Висцеральная <i>visceral</i> (3)	Мягкая <i>mild</i> (4)	Уровень <i>Level</i> <i>P*</i>
n	13	9	20	6	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	58 [54; 61]	61 [49; 65]	56 [51; 62]	55 [50; 58]	NS
Менопауза, % (абс.) <i>menopause</i>	77% (10)	78% (7)	70% (14)	66% (4)	NS
Са общий, ммоль/л <i>Ca total</i>	3,01 [2,65; 3,33]	2,89 [2,77; 3,24]	2,78 [2,6; 2,98]	2,5 [2,37; 2,7]	1-4=0,003
Са++, ммоль/л	1,53 [1,4; 1,73]	1,46 [1,36; 1,6]	1,41 [1,27; 1,55]	1,25 [1,17; 1,47]	NS
ПТГ, пг/мл <i>parathyroid hormone</i>	538 [153; 1174]	175 [128; 580]	234 [172; 376]	166 [116; 316]	NS
Фосфор крови, ммоль/л <i>blood phosphorus</i>	0,8 [0,56; 0,94]	0,85 [0,7; 1,01]	0,84 [0,7; 0,92]	1,0 [0,64; 1,15]	NS
Курение, % (абс.) <i>smoking</i>	15% (2)	11% (1)	10% (2)	16% (1)	NS
Частота АГ, % <i>frequency of AH</i>	92% (12)	67% (6)	60% (12)	50% (3)	NS
Степень повышения АД (I/II/III), абс. <i>the degree of increase in blood pressure</i>	6/3/3	5/1/0	11/1/0	3/0/0	NS
Частота АГ терапии, % <i>frequency of AH</i>	75% (9)	83% (5)	75% (9)	67% (2)	NS

Примечание: NS – незначимые отличия. Сравнение количественных данных в нескольких группах у пациентов с ПГПТ проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения между группами производились при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, сравнения частот – с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. 1 – 4 – Сравнение между смешанной и мягкой формами. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,0085$.

Notes: NS – not significant differences. * Comparison of quantitative data in several groups in patients with PGPT was performed using the Kruskal-Wallis criterion. Aposteriori pairwise comparisons between the groups were made using the Mann-Whitney criterion with the Bonferroni correction, frequency comparisons were made using the χ^2 criterion with the Yates correction. 1 – 4 – Comparison between mixed and soft forms. The statistically significant level of P in pairwise comparisons was assumed to be the level of $P < 0.0085$.

При изучении состояния сердечно-сосудистой системы у группы пациентов с ПГПТ наиболее часто наблюдалась АГ, которая была диагностирована в 69% случаев (33/48) [23], у пациентов с манифестной формой ПГПТ частота ее составила 71% (30/42), а с мягкой формой – 50% (3/6), без статистически значимых отличий ($p = 0,55$) [24]. На фоне смешанной формы заболевания АГ была диагностирована у 92% пациентов (12/13), у четырех пациентов из них наблюдалось стойкое повышение АД до 3-й степени (табл. 1), что не было выявлено при других формах. Антигипертензивную терапию по данным историй болезни получали 69,6% пациентов с АГ на фоне ПГПТ (23/33), статистически значимых отличий в её частоте среди различных форм ПГПТ не обнаружено. Комбинированная трёхкомпонентная терапия была назначена 26% пациентов (6/23), большинство из них имели смешанную форму ПГПТ (4/6), а у пациентов с мягкой формой использовалась только однокомпонентная терапия ингибиторами АПФ (3/6) [23]. Уровень ПТГ был статистически значимо выше среди пациентов с ПГПТ и АГ в сравнении с пациентами без АГ (табл. 2).

Гипертрофия левого желудочка по результатам ЭхоКГ была диагностирована у 60% обследованных пациентов (9/15) по данным историй болезни [24]. Медиана и квартили толщины межжелудочковой перегородки (МЖП)

составили 10,5 мм [9; 13], задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) 11 мм [9; 13]. Отмечено, что среди пациентов с установленной ГЛЖ ($n = 9$) медиана и квартили возраста составили 61 лет [57; 70], все пациенты имели женский пол, смешанную форму ПГПТ и АГ в анамнезе. Пациенты без ГЛЖ ($n = 7$) также имели женский пол, у них наблюдалась манифестная форма ПГПТ (смешанная – 29%, костная – 29%, висцеральная – 42%) и АГ в анамнезе в 57% случаев (4/7), медиана и квартили возраста составили 56 лет [47; 61], без значимых отличий с группой пациентов с ГЛЖ. По результатам корреляционного анализа выявлена зависимость толщины МЖП с уровнем Са общего и ПТГ у обследованных пациентов ($r = 0,303$, $p = 0,036$ и $r = 0,444$, $p = 0,012$, $n = 15$).

Кальцинаты в области аортального клапана и задней створки митрального клапана по данным ЭхоКГ выявлены в двух случаях (13%) – на фоне смешанной формы ПГПТ (2/15) и гиперкальциемии > 3 ммоль/л.

По результатам ЭКГ медиана и квартили интервала QT составили 0,36с [0,34; 0,38] ($n = 48$), выявлена зависимость длительности интервала QT от уровня Са⁺⁺ крови ($r = -0,381$, $p = 0,022$, $n = 48$, тест Спирмена) [23]. АВ-блокада I степени наблюдалась в небольшом проценте случаев (4%) у пациентов со смешанной формой на фоне гиперкальциемии средней степени тяжести

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии
Comparative characteristics of indicators of phosphorus-calcium metabolism in patients with PGPT, depending on the presence or absence of arterial hypertension

	Наличие АГ <i>The presence of AH</i>	Отсутствие АГ <i>Absence AH</i>	Уровень <i>Level</i> p^*
n	33	15	
Возраст, лет <i>Age, years</i>	57 [54; 61]	50 [46; 61]	NS
ИМТ, <i>body mass index kg/m²</i>	27,9 [24,6; 33,4]	24,7 [22,7; 31,2]	NS
Женщины в менопаузе <i>menopausal woman</i>	79% (26)	60% (9)	NS
Са общий, ммоль/л Гиперкальциемия <i>hypercalcemia</i> :	2,88 [2,65; 3,2]	2,75 [2,6; 3,01]	NS
1 степени (< 3 ммоль/л)	21 (64%)	12 (80%)	
2 степени ($3 - 3,5$ ммоль/л)	6 (18%)	3 (20%)	
3 степени ($> 3,5$ ммоль/л)	6 (18%)	0 (0%)	
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,53 [1,4; 1,73]	1,46 [1,36; 1,6]	NS
ПТГ, пг/мл <i>parathyroid hormone</i>	247 [172; 799]	148 [103; 229]	$P=0,008$
Фосфор крови, ммоль/л <i>blood phosphorus</i>	0,81 [0,66; 0,92]	0,89 [0,71; 0,99]	NS

Примечание: NS – не значимые отличия. * Сравнение количественных данных в группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, сравнения частот проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимым уровнем P при попарных сравнениях принимался уровень $P < 0,05$.

Notes: NS – not significant differences. * Comparison of quantitative data in groups was carried out using the Mann-Whitney criterion, frequency comparisons were carried out using the χ^2 criterion with the Yates correction. The statistically significant level of P in pairwise comparisons was assumed to be the level of $P < 0.05$.

(Са общий >3 ммоль/л). Нарушения проведения по правой ножке пучка Гиса зарегистрированы в 8% случаев (4/48), по левой ножке пучка Гиса (передней ветви) – в 6% случаев (3/48), полная блокада левой ножки пучка Гиса не была выявлена ни в одном из случаев. Суправентрикулярные нарушения ритма наблюдались в 6% случаев (3/48) на фоне манифестной формы ПГПТ, желудочковая экстрасистолия – в 15% случаев (7/48) у 5 пациентов с манифестной формой ПГПТ и двух пациентов с мягкой формой.

Острые коронарные события наблюдались в анамнезе у 6% пациентов с манифестной формой ПГПТ (3/48), трое пациентов перенесли инфаркт миокарда, двое из них имели в анамнезе ишемический инсульт (4%) [24]. Также нами были оценены некоторые метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ, которые могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ. Была отмечена высокая частота выявления избыточной массы тела или ожирения (62,5%), дислипидемии (73%) и сахарного диабета 2 типа (20%).

Обсуждение

Обнаруженная низкая заболеваемость ПГПТ и преобладание манифестных форм (почти 90%) показывают, что ПГПТ в Архангельской области остается редким заболеванием, выявляемым на поздних стадиях с тяжелыми осложнениями, что связано с отсутствием исследования кальция крови в рутинной биохимической практике в России. По данным эпидемиологических исследований мира заболеваемость ПГПТ составляет от 4 до 188 случаев на 100 тыс. населения в год, а 80 – 90% случаев ПГПТ составляют мягкие формы без клинических симптомов заболевания [2, 25]. В группе выявленных пациентов с ПГПТ наблюдалось преобладание женщин в постменопаузальном периоде, которые относятся к основной группе риска развития ПГПТ, что совпадает с данными других исследователей [25]. Соотношение мужчин и женщин по результатам нашего исследования составило 1:23, тогда как в странах Западной Европы и США на 1 мужчину приходится 3 – 5 женщин с ПГПТ [26].

Высокая частота АГ у пациентов с ПГПТ в нашем исследовании сходна с результатами других исследований, где её частота составляла от 40 до 65% в основном среди пациентов с клинически выраженным ПГПТ [4,8,12]. Пациенты с АГ имели статистически значимо более высокий уровень ПТГ, который может иметь влияние развитие этого сердечно-сосудистого осложнения на фоне ПГПТ, о чём сообщают и другие авторы. Наиболее высокая частота АГ (93%) и повышения АД до 3-й степени наблюдались на фоне смешанной формы ПГПТ, по нашему мнению, в связи с более высокими уровнями ПТГ и Са крови на фоне этой формы и более тяжёлым клиническим течением. Однако, несмотря на более выраженные изменения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с манифестной формой ПГПТ, значимых отличий по частоте АГ по сравнению с мягкой формой на фоне легкой гиперкальциемии получено не было, что наблюдалось в других работах. По данным российского исследования с участием 65 пациентов с ПГПТ частота АГ составила 54,8% на фоне манифестной формы (первая группа) и 50% – на фоне мягкой формы (вторая группа), без значи-

мых различий [13]. Однако авторы отметили, что в первой группе преобладали пациенты с АГ II степени повышения АД (71%), а во второй группе – с АГ I степени (65%). Tordjman К.М. и соавт. [8] обнаружили одинаковую частоту АГ как у пациентов с гиперкальциемией на фоне манифестной формы ПГПТ, так и при нормокальциемическом варианте ПГПТ, что требует дальнейших исследований для изучения механизмов развития АГ на фоне этой патологии.

Среди пациентов, у которых была проведена ЭхоКГ, была выявлена достаточно высокая частота ГЛЖ, одного из основных предикторов риска смерти от ССЗ. По результатам Stefanelli Т. и соавт. было выявлено ещё более частое развитие ГЛЖ на фоне ПГПТ: в 82% случаев наблюдалась гипертрофия МЖП, в 78% – гипертрофия ЗС ЛЖ [11, 13], хотя другие авторы сообщают о более низкой частоте этого осложнения [12]. Все пациенты с ГЛЖ нашей группы имели АГ в анамнезе, тем не менее некоторые исследователи отмечают высокую частоту ГЛЖ на фоне ПГПТ даже при отсутствии АГ. Piovesan А. и соавт. продемонстрировали значительно больший индекс массы миокарда ЛЖ среди пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля, без различий по возрасту, полу и уровню АД [27]. Ряд исследований показали положительный эффект хирургического лечения ПГПТ в виде уменьшения ГЛЖ у пациентов после снижения уровня Са и ПТГ [11,13,28], что в дальнейшем может снизить смертность от ССЗ у пациентов с ПГПТ.

В ряде клинических исследований обнаружена высокая частота выявления кальцинатов при выполнении ЭхоКГ у пациентов с ПГПТ [11 – 13]. В одном из них кальцинаты в аортальном клапане зафиксированы в 63% случаев, в митральном клапане – в 49% случаев, значимо превышая частоту их выявления в контрольной группе (12% и 15% соответственно) [11]. По данным Langle F. и соавт. кальцинаты в клапанных структурах или в миокарде наблюдались в 78% случаев, а также отмечена связь между степенью выраженности кальцинатов и ГЛЖ ($p=0,005$) [12]. По нашим данным, частота выявления кальцинатов оказалась намного ниже результатов литературных данных, что, вероятнее всего, связано с небольшим числом выполненных ЭхоКГ исследований ($n=15$).

Исследований, посвящённых изучению нарушений ритма и проводимости на фоне ПГПТ, мы обнаружили не так много. По нашим данным выявлена невысокая частота нарушений проводимости сердца у пациентов с ПГПТ в сравнении, например, с данными Вороненко И.В. (2009), где частота АВ-блокады I-й степени составила 25,8% среди пациентов с манифестным ПГПТ и 8,8% – с мягкой формой, частота блокады правой ножки пучка Гиса – 9,7% и 8,8% соответственно, частота блокады передней ветки левой ножки пучка Гиса – 22,6% и 8,8% соответственно [13]. Данные о нарушениях ритма сердца на фоне ПГПТ встречаются в основном в виде отдельных клинических случаев [15, 16]. Электрофизиологические механизмы, которые лежат в основе нарушений ритма при ПГПТ, ещё до конца не изучены, но, несомненно, гиперкальциемия может вызывать жизнеугрожающие нарушения ритма и требовать хирургического вмешательства для их предотвращения [3].

Практически две трети пациентов с ПГПТ в нашем исследовании имели избыточную массу тела или ожирение различных степеней, дислипидемию, а в 20% случаев наблюдались нарушения углеводного обмена, что отмечается другими авторами и может увеличивать риск развития ССЗ, оказывая негативное влияние на долгосрочный прогноз жизни пациентов с ПГПТ.

Среди исследуемой группы паратиреоидэтомия была проведена у 90% (43/48) пациентов (37 пациентов с манифестными формами и 6 пациентов с мягкой формой ПГПТ). В соответствии с гистологической структурой в 42 случаях (97%) наблюдалась аденома ПЩЖ, в одном случае (3%) – гиперплазия ПЩЖ, случаев рака зафиксировано не было. В пяти случаях операция не была выполнена по причине направления в центральные медицинские научные центры (n = 4) или отказа пациента (n = 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2010. – Т.13(1). – С. 13-18. DOI: 10.14341/osteo2010113-18
2. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2010. – Т.13, №3. – С.13-18. eLIBRARY ID: 16972569
3. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. // *Остеопороз и остеопатия*. – 2006. – Т.9, №2. – С.33-41. eLIBRARY ID: 12881459
4. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raim O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – V. 177(6). – P. R297–R308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485
5. Walker M.D., Silverberg S.J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. // *J Endocrinol Invest*. – 2008. – V. 31(10). – P. 925–931. DOI: 10.1007/BF03346443
6. Hedbäck G., Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. // *Eur J Clin Invest*. – 1998. – V. 28(4). – P. 271-6. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x
7. Anderson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. // *Europ Heart J*. – 2004. – V.25 (20). – P. 1776–1787. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
8. Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E., Osher E., Shenkerman G., et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – V. 162. – P. 925–933. DOI:10.1530/EJE-09-1067
9. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Garg J., Patel N.C., Figueredo V.M. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – V.227. – P. 335–337. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080

Выводы

Таким образом, у пациентов с ПГПТ выявлена достаточно высокая частота такой сердечно-сосудистой патологии, как артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка с превалированием на фоне смешанной формы ПГПТ, а также могут обнаруживаться кальцинаты клапанов сердца и нарушения ритма и проводимости. Требуется дальнейшее изучение связи изменения фосфорно-кальциевого обмена на фоне развития различных форм ССЗ при ПГПТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Rozhinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G., Vasilyeva T.O. Etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of the primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(1):13-18 (in Russ.) DOI: 10.14341/osteo2010113-18
2. Rozhinskaya L.Ya., Rostomyan L.G., Mokrysheva N.G., Mirnaja S.S., Kirdjankina N.O. Epidemiologic aspects of primary hyperparathyroidism in Russia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(3):13-18. (in Russ.) eLIBRARY ID: 16972569
3. Voronenko I.V., Syркиn A.L., Rozhinskaya L.Ya., Melnichenko G.A. Hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2006;9(2):33-41 (in Russ.) eLIBRARY ID: 12881459
4. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raim O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *European Journal of Endocrinology*. 2017;177(6): R297–R308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485
5. Walker M.D., Silverberg S.J. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31(10): 925–931. DOI: 10.1007/BF03346443
6. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(4):271-6. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00289.x
7. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776-87. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
8. Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E., Osher E., Shenkerman G., et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162: 925–933. DOI:10.1530/EJE-09-1067
9. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., Garg J., Patel N.C., Figueredo V.M. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. *International Journal of Cardiology*. 2017; 227: 335–337. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080

10. Silverberg S.J. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. // *J Clin Endocrinol and Metabolism*. – 2000. – V. 85(10). – P. 3513–3514. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6927
11. Stefenelli T., Mayr H., Bergler-Klein J., Globits S., Woloszczuk W., Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. // *Am J Med*. – 1993. – V. 95(2). – P. 197–202. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90260-v
12. Längle F., Abela C., Koller-Strametz J., Mittelböck M., Bergler-Klein J., et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. // *World J Surg*. – 1994. – V.18(4). – P. 619–624. DOI: 10.1007/BF00353780
13. Вороненко И. В., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – № 55 (3). – С. 25–29
14. Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J., Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. // *Surgery*. – 2005. – V. 137(6). – P.632–8. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.001
15. Kiewiet R.M., Ponssen H.H., Janssens E.N., Fels P.W. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. // *Netherland Journal of Medicine*. – 2004. – V. 62. – P. 94–96.
16. Pepe J., Curione M., Morelli S., Colotto M., Varrenti M., et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – V. 43(2). – P. 208–214. DOI:10.1111/eci.12038
17. Chang C.J., Chen S.A., Tai C.T., Yu W.C., Chen Y.J., et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2000. – V. 23 (4 Pt 1). – P. 534–537. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x
18. Eastell R., Brandi M. L., Costa A. G., D'Amour P., Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – V. 99. – P. 3570–3579. DOI: 10.1210/jc.2014-1414
19. Schluter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. // *Cardiovascular Research*. – 1998. – V. 37. – P. 34–41. DOI:10.1016/S0008-6363(97)00194-6
20. Rashid G., Bernheim J., Green J., Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. // *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. – 2007. – V. 292. – F1215–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00406.2006
21. Рунова Г. Е., Фадеев В.В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе. // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, №4. – С. 282–293. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293
22. Shimoyama M., Ogino K., Furuse Y., Uchida K., Kinugasa Y., et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2001. – V. 38. – P. 491–499. DOI: 10.1097/00005344-200110000-00001
23. Баранова И.А. Первичный гиперпаратиреоз: заболеваемость, клиническая картина и лечение в Архангельской области: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.02. – Сев.гос. мед. университет, Архангельск, 2020 – 159 с.
10. Silverberg S.J. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol and Metabolism*. 2000; 85(10): 3513–3514. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6927
11. Stefenelli T., Mayr H., Bergler-Klein J., Globits S., Woloszczuk W., Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med*. 1993; 95(2):197–202. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90260-v
12. Längle F., Abela C., Koller-Strametz J., Mittelböck M., Bergler-Klein J., et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg*. 1994;18(4): 619–624. DOI: 10.1007/BF00353780
13. Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syркин A.L. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):25–29 (in Russ.) DOI: 10.14341/probl200955325-29
14. Nilsson I.L., Aberg J., Rastad J., Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005; 137(6):632–8. DOI: 10.1016/j.surg.2005.02.001
15. Kiewiet R.M., Ponssen H.H., Janssens E.N., Fels P.W. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Netherland Journal of Medicine*. 2004; 62: 94–96. PMID: 15209475.
16. Pepe J., Curione M., Morelli S., Colotto M., Varrenti M., et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013; 43(2): 208–214. DOI:10.1111/eci.12038
17. Chang C.J., Chen S.A., Tai C.T., Yu W.C., Chen Y.J., et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23 (4 Pt 1): 534–537. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x
18. Eastell R., Brandi M. L., Costa A. G., D'Amour P., Shoback D.M., Thakker R.V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3570–3579. DOI: 10.1210/jc.2014-1414
19. Schluter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular Research*. 1998; 37: 34–41. DOI:10.1016/S0008-6363(97)00194-6
20. Rashid G., Bernheim J., Green J., Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. 2007; 292: F1215–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00406.2006
21. Runova G.E., Fadeev V.V. Asymptomatic primary hyperparathyroidism and cardiovascular pathology. *Arterial hypertension*. 2017;23(4):282–293 (in Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-282-293
22. Shimoyama M., Ogino K., Furuse Y., Uchida K., Kinugasa Y., et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38: 491–499. DOI: 10.1097/00005344-200110000-00001
23. Baranova I.A. Primary hyperparathyroidism: morbidity, clinical picture and treatment in the Arkhangelsk region: dis. ... cand.med. 14.01.02. – Northern State Medical University, Arkhangelsk, 2020 – 159 p. (in Russ.)

24. Баранова И.А., Зыкова Т.А., Сергеева О.А. Сравнительный анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза по результатам госпитализаций и скрининга на гиперкальциемию в Архангельской области // *Медицинский вестник Юга России*. – 2019. – Т.10, № 4. – С. 36-42. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42
25. Рожинская Л.Я., Ростомьян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. // *Лечащий врач*. – 2010. – №11. – С. 50-56. eLIBRARY ID: 21671686
26. Miller B.S., Dimick J., Wainess R., Burney R.E. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. // *World J Surg*. – 2008. – V.32(5). – P.795-9. DOI: 10.1007/s00268-007-9427-2
27. Piovesan A., Molineri N., Casasso F., Emmolo I, Ugliengo G, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. // *Clin Endocrinol*. – 1999. – V. 50 (3). – P. 321–328. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00651.x
28. McMahon D.J., Carrelli A., Palmeri N., Zhang C., Di Tullio M., et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – V. 100(12). – P. 4399–4407. DOI:10.1210/jc.2015-3202
24. Baranova I.A., Zykova T.A., Sergeeva O.A. Comparative analysis of clinical manifestations of primary hyperparathyroidism by results of hospitalizations and screening for hypercalcemia in the Arkhangelsk region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):36-42. (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-36-42
25. Rozhinskaya LYa, Rostomyan LG, Mokrysheva NG, Mirnaja S.S., Kirdjankina N.O. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Lechashii vrach*. 2010; 11: 50-56. (in Russ.) eLIBRARY ID: 21671686
26. Miller B.S., Dimick J., Wainess R., Burney R.E. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32(5):795-9. DOI: 10.1007/s00268-007-9427-2
27. Piovesan A., Molineri N., Casasso F., Emmolo I, Ugliengo G, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol*. 1999; 50 (3): 321–328. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00651.x
28. McMahon D.J., Carrelli A., Palmeri N., Zhang C., Di Tullio M., et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015; 100(12): 4399–4407. DOI:10.1210/jc.2015-3202

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна, врач-эндокринолог, лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Зыкова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: 632739@mail.ru.

Баранов Александр Васильевич, к.м.н., научный сотрудник ЦНИЛ, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0002-3543-1738; e-mail: baranov.av1985@mail.ru.

Information about the authors

Irina A. Baranova, endocrinologist, laboratory assistant at the Central Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0508-9748; e-mail: baranova.irina2601@gmail.com.

Tatyana A. Zykova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the course of endocrinology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5610-478X; e-mail: 632739@mail.ru.

Alexander V. Baranov, Cand. Sci. (Med.), researcher of the Central Research Institute, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3543-1738; e-mail: baranov.av1985@mail.ru.

Вклад авторов:

И.А. Баранова – поиск и анализ данных, подготовил первый вариант статьи;

Т.А. Зыкова – разработала концепцию и дизайн исследования;

А.В. Баранов – редактирование статьи и ее окончательное отвержение.

Authors' contribution:

Irina A. Baranova – data search and analysis, prepared the first version of the article;

Tatyana A. Zykova – developed the concept and design of the study;

Alexander V. Baranov – editing the article and its final curing.

Получено / Received: 01.06.2021

Принято к печати / Accepted: 22.08.2021