



Особенности метаболических нарушений при гиперпаратиреозе

Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П. Особенности метаболических нарушений при гиперпаратиреозе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 183–190 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-183-190

✉ Для переписки:

Долгих

Юлия

Александровна

yu.a.dolgikh

@samsmu.ru

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Метаболический синдром (МС) является распространенным явлением среди населения и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Основным компонентом МС является висцеральное ожирение, приводящее к инсулинорезистентности, к дополнительным критериям МС относятся артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена.

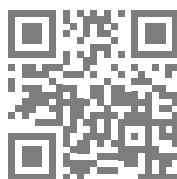
Нарушение обмена кальция, в частности, гиперкальциемия – достаточно распространенная проблема и встречается почти у 3% населения России. Основной причиной ее является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), в основе которого лежит гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами. К «неклассическим» симптомам ПГПТ относят, в том числе, метаболические нарушения. ПГПТ может быть связан с МС и его компонентами, сопровождается более высокой распространенностью ожирения, нарушений углеводного обмена, дислипидемии и артериальной гипертензии. В структуре сердечно-сосудистых проявлений ПГПТ преобладают гипертрофия левого желудочка, кальцификация клапанов сердца, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при ПГПТ выше, чем у здоровых лиц даже при «мягкой» форме, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение таких пациентов, своевременная диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений. Атерогенная дислипидемия при ПГПТ повышает риск кардиоваскулярной патологии, но только при клинически выраженной форме заболевания.

Хирургическое лечение может снизить кардиоваскулярные риски и улучшить прогноз пациентов, хотя липидный профиль улучшается только у пациентов с «мягкой» формой ПГПТ. Нарушения пуринового и углеводного обменов также встречаются при ПГПТ чаще, чем у здоровых лиц. Паратиреоидэктомия улучшает показатели глюкозы и мочевой кислоты у пациентов с ПГПТ.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GXRRJD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-183-190>

Features of metabolic disorders in hyperparathyroidism

Yu.A. Dolgikh, S.V. Bulgakova, L.A. Sharonova, E.V. Treneva, O.V. Kosareva, P.Ya. Merzlova, D.P. Kurmaev
Samara State Medical University, (89, Chapayevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Dolgikh Yu.A., Bulgakova S.V., Sharonova L.A., Treneva E.V., Kosareva O.V., Merzlova P.Ya., Kurmaev D.P. Features of metabolic disorders in hyperparathyroidism. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 183–190. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-183-190

✉ *Corresponding author:*

Yuliya A. Dolgikh
yu.a.dolgikh
@samsmu.ru

Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000–0001–6678–6411

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000–0003–0027–1786

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000–0001–8827–4919

Ekaterina V. Treneva, MD, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0000–0003–0097–7252

Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics;
ORCID: 0009–0006–4531–9682

Polina Ya. Merzlova, assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009–0004–6243–6528

Dmitry P. Kurmaev, PhD, Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000–0003–4114–5233

Summary

Metabolic syndrome (MS) is a common phenomenon among the population and is a risk factor for cardiovascular diseases and mortality. The main component of MS is visceral obesity, leading to insulin resistance; additional criteria for MS include arterial hypertension, carbohydrate and lipid metabolism disorders. Calcium metabolism disorders, in particular hypercalcemia, are a fairly common problem and occur in almost 3% of the population of Russia. Its main cause is primary hyperparathyroidism (PHPT), which is based on hyperproduction of parathyroid hormone (PTH) by the parathyroid glands. “Non-classical” symptoms of PHPT include, among other things, metabolic disorders. PHPT can be associated with MS and its components, accompanied by a higher prevalence of obesity, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia and arterial hypertension. The cardiovascular manifestations of PHPT are dominated by left ventricular hypertrophy, calcification of the heart valves, diastolic dysfunction, and arterial hypertension. Mortality from cardiovascular diseases in PHPT is higher than in healthy individuals, even with a “mild” form, which is why careful monitoring of such patients, timely diagnosis, and treatment of cardiovascular complications are necessary. Atherogenic dyslipidemia in PHPT increases the risk of cardiovascular pathology, but with a clinically expressed form of the disease. Surgical treatment can reduce cardiovascular risks and improve the prognosis of patients, although the lipid profile improves only in patients with a “mild” form of PHPT. Impaired purine and carbohydrate metabolism are also more common in PHPT than in healthy individuals. Parathyroidectomy improves glucose and uric acid levels in patients with PHPT.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, cardiovascular diseases, obesity, dyslipidemia, hyperuricemia, insulin resistance, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Термин «метаболический синдром» (МС) был предложен еще в 1981 г. М. Hanefeld и W. Leoonardt. Данный синдром представляет собой симптомо-комплекс, характеризующийся сочетанием нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, а также артериальной гипертензией [1].

Уже на протяжении длительного времени МС находится в фокусе интересов врачей различных специальностей, о чем свидетельствует значительный рост числа работ, посвященных данной теме. Такое внимание связано с высокой

распространенностью этой патологии как в России, так и во всем мире, а также с негативным влиянием МС на развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышение риска смертности. В общей популяции частота МС составляет 10–30%, в России – 20–35%, у лиц старшего возраста частота МС увеличивается [2]. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития СД 2 типа и артериальной гипертензии (АГ). За последние годы отмечается значительный рост численности пациентов с этими патологиями.

Так, распространенность АГ за 19 лет увеличилась на 7,8% [3], а количество пациентов с СД за 18 лет увеличилось на 2,5 млн при этом основной прирост происходил за счет пациентов с СД 2 типа [4]. Это приводит к повышению затрат здравоохранения на профилактику и лечение таких пациентов. Кроме того, МС также ассоциируется с такими проявлениями, как снижение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, повышение жесткости артерий, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция и другие. Основным критерием МС является висцеральное ожирение (окружность талии у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см). Также для постановки диагноза необходимы 2 дополнительных критерия [1]:

- уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин)
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
- нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, или нарушение гликемии натощак, или СД 2 типа).

Связующим звеном всех указанных проявлений является инсулинорезистентность (ИР), которая, посредством ряда механизмов, повышает тонус сосудов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует развитию дислипидемии.

Нарушение обмена кальция, в частности, гиперкальциемия, является достаточно распространенной проблемой. В России, по данным скрининговых исследований, распространенность повышения

уровня кальция в крови около 3%. Самой частой причиной гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), в основе которого лежит гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами. ПГПТ характеризуется избыточной секрецией ПТГ из-за первичной патологии паращитовидных желез при высокономальном или повышенном уровне кальция в крови. В большинстве случаев эта патология обусловлена аденомой паращитовидной железы (85–90% всех случаев ПГПТ). Более редкими причинами являются наследственные формы ПГПТ. Также выделяют вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и третичный гиперпаратиреоз. ВГПТ обусловлен увеличением функциональной активности паращитовидных желез на фоне различных заболеваний, например, при нарушениях функции почек, низком уровне витамина D и других. Третичный гиперпаратиреоз развивается на фоне длительно существующего ВГПТ и характеризуется автономной секрецией ПТГ вследствие гиперфункции паращитовидных желез.

При ПГПТ различают «классические» клинические проявления, к которым относят патологию костной системы, почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также «неклассические» симптомы, к которым относят, в том числе, метаболические нарушения и проявления со стороны сердечно-сосудистой системы. Есть данные, что гиперпаратиреоз может быть связан с МС и его компонентами, а также у них могут быть общие патогенетические механизмы [5]. Как при бессимптомном, так и при манифестном ПГПТ выявлена более высокая распространенность избыточного веса и ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемии и АГ [6], что свидетельствует о возможной связи МС и ПГПТ и актуальности ее изучения.

Гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистая патология

Гиперкальциемия и МС могут играть определенную роль в формировании сердечно-сосудистого риска. В частности, хроническая гиперкальциемия может приводить к развитию АГ, гипертрофии миокарда, укорочению интервала QT и аритмии [7]. Недавние исследования изучали связь между ПГПТ и сердечно-сосудистой смертностью. В когорте из 172 пациентов с ПГПТ и гиперкальциемией, которые не подвергались хирургическому вмешательству, сердечно-сосудистая смертность была выше по сравнению с пациентами контрольной группы (с нормокальциемией) и коррелировала с гиперкальциемией. Сердечно-сосудистые заболевания были основной причиной смерти у пациентов с ПГПТ моложе 70 лет, несмотря на то, что у некоторых пациентов легкая гиперкальциемия со временем регрессировала [8]. Продemonстрировано, что у пациентов с ПГПТ наблюдаются структурные и функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ПГПТ была выявлена более высокая масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с контрольной группой, а также диастолическая дисфункция ЛЖ. Кроме того, наблюдалась кальцификация аортального и митрального клапанов

(29% и 23% пациентов соответственно), а также миокардиальная и септальная кальцификация (25% пациентов). При этом выраженность кальцификации коррелировала с уровнями ПТГ, кальция в крови и содержанием мочевой кислоты [9]. Ранее было показано, что гипертрофия ЛЖ у пациентов с ПГПТ не связана с уровнем АД и также коррелирует с уровнем ПТГ и кальция [10]. Таким образом, некоторые авторы приходят к выводу, что пациентам с ПГПТ необходимо проводить эхокардиографию для оценки состояния сердца [9]. По данным отечественных исследований более значимые нарушения сердечно-сосудистой системы регистрировались чаще у больных с клинически выраженным ПГПТ по сравнению с пациентами с малосимптомным ПГПТ. Лица с клинически выраженной формой заболевания более склонны к повышению АД, у них чаще развивается гипертрофия ЛЖ (45,2% из обследуемых пациентов) и диастолическая дисфункция ЛЖ, более выражены нарушения проводимости и отмечается удлинение электрической систолы ЛЖ. Авторы предполагают, что это связано с более высокими цифрами ПТГ, кальция в крови и более продолжительным стажем заболевания [11].

ПТГ действует на взрослые кардиомиоциты, связываясь с рецептором ПТГ/ПТГ-подобного пептида, тем самым вызывая повышение внутриклеточного уровня кальция. Увеличение уровня кальция активирует протеинкиназу С, приводит к гипертрофическим и метаболическим процессам в кардиомиоцитах [12]. Повышение кальция внутри клетки в результате воздействия ПТГ может быть устранено блокаторами кальциевых каналов, в частности, верапамилом [13]. Также в опытах на животных было продемонстрировано, что фрагменты ПТГ стимулируют синтез белка и индуцируют креатинкиназу, которая часто встречается в повышенных концентрациях в гипертрофированных клетках миокарда [14].

Нарушения проводимости, а также укорочение интервала QT_c тоже чаще встречаются при клинически выраженном ПГПТ, чем при его «мягкой» форме. Это, скорее всего, также обусловлено более высоким уровнем кальциемии у этих пациентов, что подтверждают корреляции между уровнем ПТГ и уровнями кальция и интервалом QT_c [11].

Таким образом, у пациентов с явным ПГПТ более высокий риск смерти от ССЗ, чем у пациентов с бессимптомным ПГПТ [11].

Частота ССЗ при ПГПТ зависит также от возраста пациентов. Было проведено отечественное одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование, в котором все пациенты были распределены по возрасту в группы: в группу А вошли 119 пациентов от 18 до 49 лет, в группу В – 297

пациентов от 50 до 65 лет, а в группу С – 152 пациента старше 66 лет [15]. Выявлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдалась у более молодых пациентов (группа А) всего у 2,6%, у пациентов группы В частота ИБС была выше – 5,8%, а максимальная частота данного ССЗ обнаружена у пациентов старше 66 лет (группа С) – 21,9% ($p < 0,001$). В этой же группе значительно чаще встречались ранее перенесенные инфаркт миокарда (7,2%) и нарушения мозгового кровообращения (9,2%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (19,1%) и нарушения ритма (21,7%) ($p < 0,001$) [15]. Таким образом, одним из самых частых кардиоваскулярных проявлений при ПГПТ является АГ. При этом частота АГ, а также других ССЗ, у этих пациентов увеличивается с возрастом.

Удаление паращитовидных желез может улучшить сердечно-сосудистый исход у пациентов с ПГПТ, однако на этот счет существует мало рандомизированных клинических исследований. Недавний обзор, который был сосредоточен на изучении влияния паратиреоидэктомии на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ПГПТ, показал, что паратиреоидэктомия может снижать риск сердечно-сосудистой смертности. Причем это снижение коррелирует с предоперационным уровнем сывороточного кальция и/или ПТГ в зависимости от сердечно-сосудистого фактора риска. Отмечено, что после хирургического вмешательства снижается АД, улучшается углеводный обмен и электрокардиографические показатели [16].

Артериальная гипертензия

Ряд исследований показал, что ПГПТ ассоциируется с повышенным риском повышения АД. Распространенность АГ при ПГПТ составляет по разным данным от 40% до 65%, что выше, чем в общей популяции [17, 18]. Различия в показателях частоты АГ могут быть связаны с тем, что она зависит от возраста пациентов. По данным отечественного исследования частота АГ достоверно увеличивалась с возрастом: от 29,7% среди пациентов от 18 до 49 лет до 94,0% в группе пациентов старше 66 лет ($p < 0,001$) [15]. Существует несколько механизмов для объяснения связи АГ и ПГПТ. Кальций является регулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и хроническая гиперкальциемия вызывает повышение активности ренина посредством стимуляции рецептора, чувствительного к кальцию. Кроме того, повышенный уровень ПТГ, вероятно, способствуют развитию АГ, поскольку этот гормон коррелирует с уровнем альдостерона у пациентов с ПГПТ. Возможно, что ПТГ может напрямую стимулировать синтез альдостерона как напрямую, так и опосредованно через РААС. Кроме того,

действие ПТГ на повышение АД можно объяснить влиянием на эндотелиальную дисфункцию, повышение симпатической активности или с прямым воздействием на сосудистые гладкомышечные клетки, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления при гипертонии [17]. В нескольких исследованиях оценивалась обратимость ССЗ и АГ у пациентов с ПГПТ после хирургического лечения. Действительно, у пациентов наблюдалось снижение активности плазматического ренина, уровней ангиотензина и альдостерона, и, следовательно, значительное снижение систолического и диастолического артериального давления после паратиреоидэктомии [17]. Положительное влияние паратиреоидэктомии на АГ было продемонстрировано в нескольких исследованиях: снижение АД наблюдалось уже через 6 месяцев после хирургического лечения [19, 20] и сохранялось через 2 года после операции [21].

Таким образом, хирургическое лечение ПГПТ может оказывать положительное влияние на течение АГ и улучшение состояния сердечно-сосудистой системы.

Дислипидемия

Ряд исследований выявил нарушения липидного профиля атерогенной направленности у пациентов с ПГПТ: повышение уровня холестерина

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [22].

По данным российского исследования повышение концентрации триглицеридов встречалось у 19,7–34,5% пациентов, а повышение холестерина ЛПНП – у 54,8–73,3%. При этом не наблюдалось достоверных различий их уровней между группами пациентов разных возрастов [15]. Однако, обнаружено, что проведение паратиреоидэктомии не повлияло на данные показатели при повторном обследовании пациентов через 3 [23], 6 и 12 месяцев [24], даже после исключения пациентов, уже получавших лечение гиполипидемическими препаратами [23]. Эти данные свидетельствуют о том, что хирургическое вмешательство, по-видимому, играет незначительную роль в коррекции дислипидемии у пациентов с ПГПТ. Хотя у пациентов с «мягкой» формой ПГПТ обнаружено снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП (даже у пациентов, получавших гиполипидемическую терапию) и триглицеридов, а также повышение уровня холестерина ЛПВП [25]. В связи с этим можно предположить, что ПТГ все же играет определенную роль в обмене липидов [25]. Механизм нарушения метаболизма липидов при ПГПТ может быть связан с ингибированием

липопротеинлипазы – основного фермента, участвующего в постпеченочном выведении ЛПНП и триглицеридов из кровотока на фоне длительного повышения ПТГ в крови [26]. В работе Querfeld U. et al. (1999) продемонстрировано снижение активности липопротеинлипазы через 24 ч после введения ПТГ в культуру адипоцитов, полученных из клеточной линии 3T3-L1 [27].

Дислипидемия ожидаемо может негативно влиять на риск атеросклеротических ССЗ. Однако, сравнение групп пациентов с нормокальциемическим и манифестным ПГПТ показало, что, несмотря на одинаковую распространенность дислипидемии и АГ в этих группах, ИБС и цереброваскулярная болезнь чаще встречались при клинически выраженном ПГПТ по сравнению с нормокальциемическим вариантом (24,7% против 3,1%; $p=0,007$) [28].

Таким образом, атерогенная направленность дислипидемии при ПГПТ повышает риск ССЗ, но при клинически выраженной форме заболевания. При этом хирургическое лечение незначительно улучшает липидный профиль и только у пациентов с «мягкой» формой ПГПТ.

Гиперурикемия

Гиперурикемия тесно связана с МС и ССЗ и может приводить к таким неблагоприятным последствиям, как развитие подагры, нефролитиаза и уратной нефропатии. Отмечено, что ПГПТ сопровождается более высокими значениями мочевой кислоты по сравнению со здоровыми лицами [29], а уровень ПТГ прямо коррелирует с данным параметром в общей популяции [30]. Гиперурикемия встречается у 47,0–54,1% пациентов с ПГПТ [15]. Точный механизм нарушений пуринового обмена при ПГПТ не до конца изучен. Предполагается, что он связан со снижением экскреции солей мочевой кислоты

на фоне повышения ПТГ, так как он ингибирует работу уратного транспортера ABCG2 и натрий-водородного обменника NHE3 в почках [31, 32]. Также повышение уровня кальция в крови может вызывать осмотический диурез и уменьшать экстравазальный объема жидкости, что приводит к реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах [33].

Хирургическое лечение ПГПТ положительно влияет на пуриновый обмен и приводит к снижению концентрации мочевой кислоты у пациентов после операции [34, 35].

Ожирение

Роль ПГПТ в ожирении широко обсуждается. Существуют данные, что у пациентов с ПГПТ наблюдается более высокая распространенность ожирения по сравнению со здоровыми контрольными лицами. В работе Горбачевой А.М. и соавт. (2022) частота ожирения среди пациентов с ПГПТ составила от 17,9% до 36,8% в зависимости от возраста. Отмечено, что у лиц моложе 50 лет индекс массы тела (ИМТ) был ниже, чем у пациентов старшего возраста [15]. Ранее был проведен метаанализ 17 исследований, в которые были включены данные 617 пациентов с ПГПТ и 1248 здоровых лиц. Вес пациентов с ПГПТ был на 3,34 кг больше, чем в контрольной группе. Дальнейший анализ показал, что ИМТ также был выше у пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем [36].

Увеличение массы тела при ПГПТ может быть связано с повышением внутриклеточной концентрации кальция, которая ингибирует липолитическую реакцию на катехоламины в адипоцитах [37]. И наоборот, ожирение влияет на течение

ПГПТ. Было показано, что у пациентов с сочетанием ожирения и ПГПТ, по сравнению с пациентами без ожирения, наблюдалась более высокая распространенность гиперкальциемии (41% против 23%, $p=0,01$) и нефролитиаза (36% против 21%, $p=0,03$), но более низкая частота остеопороза [38]. Интересные данные представили Yuan T.J. et al. (2021). Они показали положительную корреляцию между уровнями ПТГ, массой тела, ИМТ и площадью висцеральной жировой ткани у пациентов первого тертиля по уровню ПТГ. В то же время эта корреляция оказалась отрицательной в третьем тертиле ПТГ. Авторы предполагают, что выраженное повышение уровня ПТГ может быть причиной снижения массы тела и ИМТ у этих пациентов [39]. Похожие данные были представлены в работе Мокрышевой Н.Г. и соавт. (2019), где мягкая форма ПГПТ чаще сопровождалась увеличением массы тела у пациенток и развитием ожирения, в то время как манифестная форма – снижением массы тела на фоне заболевания [40].

Такое явление можно объяснить следствием тяжелого аноректического эффекта гиперкальциемии и гиперпаратиреоза [40] или недостаточного питания из-за желудочно-кишечных проявлений ПГПТ [39]. Кроме того, в исследовании *in vitro* было показано что действие ПТГ на первично дифференцированные подкожные адипоциты человека

запускает процесс термогенеза. Также ПТГ усиливает гормоночувствительную активность липазы и липолиз в человеческих адипоцитах, что может способствовать термогенным эффектам [41]. Эти эффекты тоже могут приводить к снижению веса. Таким образом, влияние ПТГ на массу тела неоднозначное.

Нарушение углеводного обмена

Распространенность различных вариантов нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ достаточно высока. По данным Khaleeli A.A. et al. (2007) на момент обращения нормальные показатели углеводного обмена были у 59% пациентов, 19% имели НТГ или нарушение гликемии натощак (НГТ) и 22% – СД 2 типа [42]. Позже Procorpio M. et al. (2020) оценили распространенность НТГ и СД среди 105 пациентов с ПГПТ. У лиц с ПГПТ распространенность НТГ составила 40,7% и была выше, чем в контрольной группе (25%). Аналогично, распространенность недиагностированного СД была выше в группе пациентов с ПГПТ (15,3%), чем в контрольной группе (5,0%) [43]. Еще в двух исследованиях хотя и было значимое повышение уровня глюкозы натощак, но эти изменения были в пределах нормальных значений и различия в уровнях гликированного гемоглобина между группой ПГПТ и контрольной группой отсутствовали [22, 44].

Вероятно, нарушения гликемии связаны с ИР при ПГПТ, которая может встречаться у 54,2% пациентов [34]. Ранее в работе Kumar S. et al. (1994) для оценки углеводного обмена пациентам с ПГПТ и здоровым добровольцам проводилась непрерывная инфузия глюкозы. У пациентов с ПГПТ наблюдались более высокие уровни глюкозы в плазме в конце инфузии глюкозы (8,1–9,8 ммоль/л), чем у контрольной группы (7,1–8,9 ммоль/л, $p < 0,05$), а чувствительность к инсулину в группе пациентов с ПГПТ была ниже по сравнению с контролем. При этом авторы отмечают, что ИР присутствует при ПГПТ даже при отсутствии АГ и ожирения и может быть причиной нарушений углеводного обмена. Функция β -клеток между группами не отличалась, хотя у пациентов с ПГПТ и диагностированной НТГ наблюдалось снижение их функция по сравнению с пациентами с ПГПТ и нормальной толерантностью к глюкозе [45]. Позже также было продемонстрировано, что индекс инсулинорезистентности HOMA-IR при ПГПТ составил 2,6 и был значимо выше, чем в группе здоровых лиц, где этот показатель составил 1,7 [43]. Отечественными авторами обнаружена высокая частота висцерального ожирения у пациентов с ПГПТ (45,8%), которое

способствует развитию ИР. Также выявлены более высокие уровни С-пептида и инсулина в обеих фазах секреции инсулина по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,05$) [34]. ИР является следствием нарушения экспрессии переносчиков глюкозы (белок GLUT4), снижения аффинности инсулиновых рецепторов и уменьшения их количества в инсулинзависимых тканях [46]. Возможно, что ИР опосредована повышением ПТГ в крови, активацией кальциевых каналов и накоплением кальция внутри клеток, что отражается на чувствительности тканей к инсулину [47]. Также при ПГПТ была описана ИР без компенсаторного повышения концентрации инсулина [48]. Возможно, что гипофосфатемия также влияет на углеводный обмен при ПГПТ. Обнаружено, что у лиц с ПГПТ, не страдающих СД, низкие уровни сывороточного фосфата связаны с высокими уровнями глюкозы в крови через 2 часа после орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и низкой чувствительностью к инсулину. Является ли гипофосфатемия причиной или следствием ИР и НТГ, требует дальнейших исследований [49].

Исследование российских авторов также продемонстрировало более высокую распространенность нарушений углеводного обмена у женщин с ПГПТ, чаще при манифестной форме. У данных пациенток были выявлены значимо более высокие показатели постпрандиальной гликемии и уровня инсулина на фоне ОГТТ. Наибольшее влияние на значение индекса HOMA-IR при этом имела масса тела [40].

Влияние хирургического лечения на состояние углеводного обмена изучено недостаточно. Khaleeli A.A. et al. (2007) отметили, что после паратиреоидэктомии уровень глюкозы натощак и через 2 часа после проведения ОГТТ снизился [42]. По данным Bibik E.E. et al. (2023) после операции наблюдались тенденции к снижению уровня глюкозы натощак и уровня инсулина второй фазы секреции, но при этом статистически значимых изменений состава тела выявлено не было [34]. В настоящий момент требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Заключение

ПГПТ является одним из распространенных эндокринологических заболеваний и может быть ассоциирован с различными компонентами МС. При ПГПТ наблюдается избыточное накопление висцеральной жировой ткани и ИР, которая является ключевым звеном МС. Хотя при выраженном

повышении ПТГ масса тела может и снижаться. У пациентов с ПГПТ выявляются и другие компоненты МС: нарушения углеводного и пуринового обменов, атерогенная дислипидемия и АГ. Также у таких пациентов чаще выявляется сердечно-сосудистая патология и повышает риск смертности

от ССЗ даже при «мягкой» форме заболевания. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентами с ПГПТ, своевременная диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений и коррекция метаболических нарушений. Проведение

паратиреоидэктомии может снизить сердечно-сосудистые риски, приводит к снижению АД, улучшению углеводного и пуринового обмена. Этот факт стоит учитывать при выборе метода лечения пациентов с ПГПТ.

Литература | References

- Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66.
Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66.
- Reznik E.V., Nikitin I.G. Hypertension management in metabolic syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(5):327–347. doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–5–327–347.
Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм ведения больных с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Архивъ внутренней медицины. 2019;9(5):327–347. doi: 10.20514/2226–6704–2019–9–5–327–347.
- Badin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. EPOCHA-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(15):34–42. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2445.
Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и соавт. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(15):34–42. doi: 10.18087/cardio.2445.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4–61. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12208.
Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4–61. doi: 10.14341/DM12208.
- Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A., Cusano N.E. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168–178. doi: 10.1016/S0140–6736(17)31430–7.
- Modica R., Liccardi A., Minotta R. et al. Parathyroid diseases and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(6):1065–1077. doi: 10.1007/s40618–023–02018–2.
- Cormier C., Koumakis E. Bone and primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105129. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105129.
- Lundgren E., Lind L., Palmér M. et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001;130(6):978–85. doi: 10.1067/msy.2001.118377.
- Purra S, Lone AA, Bhat MH et al. Cardiac structural and functional abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(2):327–335. doi: 10.1007/s40618–021–01645–x.
- Lumachi F, Ermani M., Luisetto G. et al. 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):643–7. doi: 10.1530/eje.0.1460643.
- Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L. Ya., Syrkin 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.
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):25–29. doi: 10.14341/probl200955325–29.
- 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.
- Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab*. 1995;21:55–62.
- Schluter K.D., Piper H.M. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol*. 1992;263: H1739–H1746. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1739.
- Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Dobrova E.A., Elfimova A.R., Pushkareva A.S., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. Structure of metabolic disorders and cardiovascular disease in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center retrospective observational study. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(8):54–66. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20222508154.
Горбачева А.М., Бибики Е.Е., Добрева Е.А. и соавт. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Профилактическая медицина. 2022;25(8):54–66. doi: 10.17116/profmed20222508154.
- Frey S., Mirallié É., Cariou B., Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: A narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(4):981–996. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.029.
- Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B. et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2012;94(1):10–9. doi: 10.1093/cvr/cvs092.
- Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A. et al. 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.
- 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):1042–7. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.024.
- Broulik P.D., Brouliková A., Adámek S. et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:309068. doi: 10.1155/2011/309068.

21. Graff-Baker A.N., Bridges L.T., Chen Q. et al. Parathyroidectomy for Patients With Primary Hyperparathyroidism and Associations With Hypertension. *JAMA Surg.* 2020;155(1):32–39. doi: 10.1001/jamasurg.2019.3950.
22. Hagstrom E. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33–39. doi: 10.1530/eje.1.02173.
23. Ejlsmark-Svensson H., Rolighed L., Rejnmark L. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3223–3232. doi: 10.1210/jc.2018–02456.
24. Norenstedt S., Pernow Y., Brismar K. et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):795–804. doi: 10.1530/EJE-13–0547.
25. Hagström E., Lundgren E., Lithell H. et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):253–60. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01468.x.
26. Wannamethee S.G., Welsh P., Papacosta O. et al. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):732–739. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272.
27. Querfeld U., Hoffmann M.M., Klaus G. et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2158–2164. doi: 10.1681/ASN.V10102158.
28. Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E. et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):925–933. doi: 10.1530/eje-09–1067.
29. Ponvilawan B., Charoenngam N., Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):174–180. doi: 10.1111/1756–185X.13740.
30. Paik J.M., Farwell W.R., Taylor E.N. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1727–1736. doi: 10.1007/s00198–011–1776-x.
31. Sugimoto R., Watanabe H., Ikegami K. et al. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2017;91(3):658–670. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.041.
32. Girardi A.C., Titan S.M., Malnic G., Reboucas N.A. Chronic effect of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules. *Kidney Int.* 2000;58(4):1623–1631. doi: 10.1046/j.1523–1755.2000.00323.x.
33. Carroll R., Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(5):225–234. doi: 10.1177/2042018810390260.
34. Bibik E.E., Dobrev E.A., Elfimova A.R. et al. Primary hyperparathyroidism in young patients is associated with metabolic disorders: a prospective comparative study. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):57. doi: 10.1186/s12902–023–01302–9.
35. Bergenfelz A., Bladström A., Their M. et al. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg.* 2007;31(7):1393–400; discussion 1401–2. doi: 10.1007/s00268–007–9091–6.
36. Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525–30. doi: 10.1210/jc.2004–1891.
37. McCarty M.F., Thomas C.A. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis: implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5–6):535–42. doi: 10.1016/s0306–9877(03)00227–5.
38. Tran H., Grange J.S., Adams-Huet B. et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2359–64. doi: 10.1210/jc.2013–3903.
39. Yuan T.J., Chen L.P., Pan Y.L. et al. An inverted U-shaped relationship between parathyroid hormone and body weight, body mass index, body fat. *Endocrine.* 2021;72(3):844–851. doi: 10.1007/s12020–021–02635-y.
40. Mokrysheva N.G., Dobrev E.A., Mirnaya S.S., Dedov I.I. Carbohydrate and lipid metabolism disorders in women with primary hyperparathyroidism: results of cross-sectional study. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1):8–13. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9450.
41. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Мирная С.С., Дедов И.И. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования. *Сахарный диабет.* 2019;22(1):8–13. doi: 10.14341/DM9450.
42. Hedesan O.C., Fenzl A., Digruber A. et al. Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(6):1319–1324. doi: 10.1038/s41366–018–0266-z.
43. Khaleeli A.A., Johnson J.N., Taylor W.H. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(1):43–8. doi: 10.1002/dmrr.637.
44. Procopio M., Magro G., Cesario F. et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2002;19(11):958–61. doi: 10.1046/j.1464–5491.2002.00809.x.
45. Temizkan S., Kocak O., Aydin K. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract.* 2015;21(1):23–29. doi: 10.4158/ep14195.or.
46. Kumar S., Olukoga A.O., Gordon C. et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(1):47–53. doi: 10.1111/j.1365–2265.1994.tb02442.x.
47. Taylor W.H., Khaleeli A.A. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17(3):175–180. doi: 10.1002/dmrr.199.
48. Schiffl H., Sitter T., Lang S.M. Noradrenergic blood pressure dysregulation and cytosolic calcium in primary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 1997;20(5):290–296. doi: 10.1159/000174161.
49. Tassone F., Procopio M., Gianotti L. et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2009;26(10):968–973. doi: 10.1111/j.1464–5491.2009.02804.x.
50. Haap M., Heller E., Thamer C. et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(6):734–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602375.