

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

БИБИК Екатерина Евгеньевна

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РАННИХ «НЕКЛАССИЧЕСКИХ»  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЭМП-ТЕХНОЛОГИЙ

3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Н. Г. Мокрышева

МОСКВА

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность темы исследования .....	5
Цель исследования .....	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна исследования .....	7
Теоретическая и практическая значимость .....	7
Личное участие автора в получении научных результатов .....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
Апробация результатов.....	8
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации .....	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Современная клиническая характеристика первичного гиперпаратиреоза.....	10
1.2 Патогенез метаболических нарушений при первичном гиперпаратиреозе.....	13
1.2.1 Нарушения углеводного обмена .....	13
1.2.2 Нарушения жирового обмена .....	21
1.2.3 Нарушения пуринового обмена.....	26
1.3 Динамические изменения метаболических параметров при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза .....	28
1.4 Заключение .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1 Дизайн исследования .....	32
2.2 Условия проведения.....	34
2.3 Критерии соответствия .....	35
2.4 Методы исследования.....	38
2.5 Этическая экспертиза.....	44
2.6 Статистический анализ.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47

3.1 Клиническая характеристика группы пациентов I части исследования ...	47
3.1.1 Общая характеристика группы пациентов с первичным гиперпаратиреозом .....	47
3.1.2 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в общей группе пациентов с первичным гиперпаратиреозом ...	52
3.1.3 Факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с первичным гиперпаратиреозом .....	54
3.1.4 Характеристика подгруппы пациентов с МЭН-1 синдромом.....	58
3.2 Сравнительный анализ метаболических показателей в различных возрастных подгруппах пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	63
3.2.1 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в подгруппе пациентов с первичным гиперпаратиреозом в возрасте до 50 лет .....	66
3.2.2 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в подгруппе пациентов с первичным гиперпаратиреозом старше 50 лет .....	70
3.2.3 Анализ метаболических показателей в подгруппе пациентов до 50 лет при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза.....	71
3.2.4 Анализ метаболических показателей в подгруппе пациентов старше 50 лет при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза .....	73
3.3 Клиническая характеристика группы пациентов II части исследования с использованием клэмп-технологий.....	75
3.3.1 Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом и группы сравнения .....	75
3.3.2 Результаты исследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом и группы сравнения с использованием клэмп-тестов .....	79
3.3.3 Взаимосвязи показателей минерального и других видов метаболизма у пациентов с первичным гиперпаратиреозом .....	83

3.3.4	Динамические изменения метаболических параметров после достижения ремиссии первичного гиперпаратиреоза .....	84
3.3.5	Сравнительная характеристика пациентов с различной степенью тяжести первичного гиперпаратиреоза .....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....		103
4.1	Распространенность метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	103
4.2	Динамические изменения метаболических параметров после достижения ремиссии первичного гиперпаратиреоза .....	105
4.3	Потенциальные факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями при первичном гиперпаратиреозе.....	107
4.4	Ограничения исследования .....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		114
ВЫВОДЫ.....		116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – одно из наиболее распространённых эндокринных заболеваний, характеризующееся первоначальным нарушением минерального обмена и вовлечением в патологический процесс различных систем организма. При этом высокий риск смерти у пациентов с ПГПТ обусловлен в первую очередь частыми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [7].

Повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) ассоциировано с развитием метаболического синдрома [99], однако подобные «неклассические» эффекты главного регулятора кальций-фосфорного обмена и других его участников в условиях опухолевой патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) изучены недостаточно. К настоящему времени имеются клинические данные о повышенной частоте развития инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета (СД), ожирения, дислипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ПГПТ [29]. Такие сопутствующие обменные нарушения наблюдаются и в случаях отсутствия классических осложнений со стороны костной ткани и почек, что может ставить под сомнение существование истинно бессимптомных форм заболевания [51, 114, 139].

В настоящее время высказывается предположение, что ключевое значение в патогенезе метаболических нарушений при ПГПТ приобретает формирование ИР, т.е. снижение или потеря чувствительности тканей (преимущественно мышечной, жировой и печеночной) к действию инсулина [31, 43, 111, 113]. В ее развитии обсуждается роль стойкой гиперкальциемии и хронической гиперсекреции ПТГ [108]. Вместе с тем, секреторная функция поджелудочной железы (ПЖ) при ПГПТ оценивалась лишь в единичных работах [66, 69, 111].

Результаты предшествующих клинических исследований на неоднородных выборках (пациенты разного возраста, с различными анамнезом, генетическими данными) с использованием переменных, преимущественно косвенных расчетных методов оценки углеводного обмена не позволяют

обобщить полученные данные и сделать однозначные выводы о причинно-следственных связях.

Имеющаяся информация об обратимости обменных нарушений после радикальной паратиреоидэктомии (ПТЭ) также противоречива, вследствие чего остается открытым вопрос об оптимальных подходах к ведению пациентов с метаболическими расстройствами [76, 96]. Подробное изучение метаболического профиля пациентов с верифицированным ПГПТ является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, направленных на повышение качества и продолжительности жизни населения.

### **Цель исследования**

Исследовать параметры углеводного, жирового и пуринового обмена у пациентов с ПГПТ до и после достижения ремиссии с использованием современных диагностических методик, выделить потенциальные факторы риска метаболических изменений при данной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту нарушений углеводного, жирового и пуринового обмена в общей выборке пациентов с ПГПТ, а также в различных возрастных подгруппах на основе базы данных специализированного отделения.
2. Провести расширенный анализ параметров углеводного обмена, включая определение показателей фазовой секреции инсулина и чувствительности тканей к инсулину с использованием клэмп-технологий; анализ жирового и пуринового обмена, а также состава тела у пациентов молодого возраста (женщин до наступления менопаузы, мужчин до 50 лет) с ПГПТ в сравнении с аналогичными показателями группы добровольцев без патологии ОЩЖ.
3. Оценить обратимость выявленных метаболических нарушений у пациентов различного возраста с ремиссией ПГПТ на основе анализа базы данных специализированного отделения и результатов проспективной части исследования метаболических параметров с использованием клэмп-технологий.

4. Провести сравнительный анализ метаболических параметров у молодых пациентов с ремиссией ПГПТ и группы добровольцев без патологии ОЩЖ.

5. Определить факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями при ПГПТ.

### **Научная новизна исследования**

- Впервые в Российской Федерации проведена оценка метаболических параметров на большой выборке пациентов с ПГПТ.
- Впервые в России у пациентов с ПГПТ изучен состав тела и определена концентрация гормонов, вырабатываемых жировой тканью.
- Впервые в мире для устранения влияния возрастных изменений метаболизма проведена комплексная оценка метаболических параметров у пациентов с ПГПТ молодого возраста до и после достижения ремиссии заболевания.
- Впервые в мире у пациентов с ПГПТ молодого возраста определен показатель ИР и изучена пофазовая секреция инсулина в ходе гиперинсулинемического эугликемического и гипергликемического клэмп-тестов, которые являются наиболее точными диагностическими методами ранних метаболических нарушений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

- В исследовании подробно описаны лабораторные и инструментальные метаболические параметры у пациентов с ПГПТ, полученные с использованием валидизированных методов диагностики, что позволяет расширить понимание клинической картины заболевания.
- Результаты работы могут быть использованы для оптимизации алгоритмов диагностики, персонализированного лечения и наблюдения пациентов с ПГПТ.
- На основании полученных данных дополнительным категориям пациентов (с СД 2 типа, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями)

может быть рекомендован скрининг кальция крови для своевременной диагностики ПГПТ и профилактики развития тяжелых инвалидизирующих осложнений.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ состояния научной проблемы по данным зарубежной и отечественной литературы. Автором сформулированы цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн и сформированы выборки пациентов для каждой части исследования. Непосредственная клиническая работа с пациентами, организация лабораторных и инструментальных исследований, проведение клэмп-тестов выполнены лично автором. Автором также проведена подготовка базы данных пациентов, ее обработка, анализ и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов по теме работы диссертационной работы.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- ПГПТ у пациентов в возрасте до 50 лет ассоциирован с гиперинсулинемией, снижением чувствительности тканей к инсулину и повышением уровня триглицеридов (ТГ), что приводит к статистически значимо более частому развитию СД 2 типа и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при данной патологии.
- Через 1 год после радикального хирургического лечения ПГПТ отмечается тенденция к снижению сывороточной концентрации инсулина, показателей глюкозы натощак и мочевой кислоты на фоне отсутствия изменений липидного профиля и показателя ИР (М-индекса).
- Ожирение в сочетании с уровнем остеокальцина (ОК) менее 36,8 нг/мл у пациентов с ПГПТ служит потенциальным фактором риска нарушений углеводного обмена при данной патологии.

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 23 августа 2022 года на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.



Результаты работы представлены на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.), IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022 г.), на ежегодных европейских конгрессах по эндокринологии (23th European Congress of Endocrinology, онлайн-формат, 2021 г.; 24th European Congress of Endocrinology, Милан, Италия, 2022 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе: 4 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 тезис в сборниках российских конференций, 2 зарубежных тезиса.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 144 источника литературы (15 отечественных и 129 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 22 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современная клиническая характеристика первичного гиперпаратиреоза

ПГПТ – эндокринное заболевание, развивающееся вследствие опухолевой трансформации ОЩЖ, по распространённости уступающее лишь СД и патологии щитовидной железы. В последние годы особенно возросла частота впервые диагностированных случаев ПГПТ, в том числе за счет бессимптомных форм, что обусловлено активным повсеместным внедрением автоматизированных лабораторных методов определения кальция и ПТГ крови в развитых странах [142]. В общей популяции его распространенность составляет в среднем 0,86-1% [68]. Заболевание может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков, но по результатам большинства исследований частота возникновения ПГПТ увеличивается с возрастом, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54-59 лет [28]. Основные пациенты со спорадическим ПГПТ – женщины первого десятилетия после наступления менопаузы [127, 129]. В Российской Федерации у значимой части пациентов гиперкальциемия диагностируется отсрочено, поскольку определение содержания кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови. Благодаря созданию в 2017 году Всероссийского регистра ПГПТ в настоящее время можно получить клиническую информацию о более чем 4000 пациентах с этим заболеванием. По данным на 2021 год выявляемость ПГПТ в нашей стране в целом составила 0,2 случая на 100 тысяч населения [143].

Для ПГПТ характерна гиперсекреция ПТГ, чаще в сочетании со стойко повышенным уровнем кальция в сыворотке крови. Заболевание в 85-90% случаев обусловлено солитарной аденомой ОЩЖ, в 5-10% случаев – множественными аденомами или гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1% – раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически

детерминированных синдромов: синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1, 2а или 4 типа, семейный изолированный ПГПТ, ПГПТ с опухолью челюсти [13]. Наследственные формы ПГПТ чаще обусловлены гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, манифестируют в молодом возрасте с одинаковой частотой среди мужчин и женщин [115]. Среди наследственных форм заболевания наиболее распространенной причиной выступает МЭН-синдром 1 типа, в основе развития которого лежит мутация гена белка онкосупрессора менина (*MEN1*). Дефекты в данном белке ассоциированы с формированием образований ОЩЖ (как правило, первое проявление синдрома), островкового аппарата ПЖ и аденогипофиза, реже опухолей надпочечников, тимуса и других локализаций [45, 74]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет своевременно поставить диагноз, начать скрининг компонентов синдрома и их лечение, что особенно важно для бессимптомных форм.

Нарушения минерального обмена отражаются на различных системах организма и сопряжены с резким снижением качества жизни и повышенным риском преждевременной смерти пациентов [140]. В структуре смертности у больных ПГПТ первое место занимают сердечно-сосудистые заболевания, диагностируемые значительно чаще, чем в общей популяции [5, 19, 89].

Симптомный (манифестный) ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные и висцеральные нарушения. Развитие клинической картины обусловлено, прежде всего, патологическим действием повышенного уровня ПТГ и кальция крови. В большинстве случаев симптомный ПГПТ сопровождается нарушениями опорно-двигательного аппарата (остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, деформации костей, переломы, нарушения походки), различной патологией почек (нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение фильтрационной и концентрационной функции почек), реже желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рецидивирующие эрозивные или язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, панкреокалькулез). К пациентам с

бессимптомным ПГПТ в настоящее время относят лиц, не имеющих специфических клинических проявлений, а постановка диагноза заболевания происходит на этапе рутинного скрининга кальция [142]. В странах Европы и Северной Америки эта форма болезни наиболее распространенная и составляет до 80% всех случаев [28]. По данным Всероссийского регистра пациентов с ПГПТ на 2021 год в нашей стране все еще преобладает манифестная форма (47,8% случаев), тем не менее постепенно растет и выявляемость бессимптомных пациентов [143]. Результаты ряда исследований демонстрируют возможность длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у части пациентов. Однако в некоторых случаях заболевание прогрессирует с развитием специфических осложнений [28].

Стоит отметить, что некоторые состояния, достаточно часто сопутствующие ПГПТ, не рассматриваются в качестве его проявлений вследствие отсутствия их достоверной коррекции после радикального лечения патологии ОЦЖ. Тем не менее, вопрос о существовании истинно бессимптомной формы заболевания остается открытым. Так, многогранный спектр проявлений активно функционирующих опухолей ОЦЖ можно расширить за счет компонентов метаболического синдрома, участвующих в развитии кардиоваскулярных событий. Клинические исследования демонстрируют повышение частоты СД и ИР, ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и других нарушений в когорте пациентов с ПГПТ [29, 94, 131, 139]. В свою очередь, среди пациентов с СД 2 типа встречаемость ПГПТ также статистически значимо выше, чем в общей популяции [113].

В настоящее время хирургическое удаление образования ОЦЖ является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ [140]. Согласно последним зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям ПТЭ рекомендуется:

- всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ;
- пациентам моложе 50 лет;

- пациентам при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики;
- пациентам с остеопорозом: низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии;
- пациентам с функциональной и/или структурной патологии почек: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- пациентам при наличии суточной экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы).

Хирургическое лечение также может быть рекомендовано в случае бессимптомного ПГПТ и отсутствия вышеперечисленных показаний к ПТЭ при желании самого пациента, однако в каждом конкретном случае необходимо оценить возможные риски и пользу оперативного вмешательства. В целом, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с бессимптомным ПГПТ после хирургического лечения [68, 142].

## **1.2 Патогенез метаболических нарушений при первичном гиперпаратиреозе**

### **1.2.1 Нарушения углеводного обмена**

Частота случаев СД при ПГПТ варьирует от 8 до 18%, при этом нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) может встречаться почти у 25% пациентов, что выше их ожидаемой распространенности в общей популяции [29, 94]. Наиболее крупное исследование по данной проблеме проведено Ljunghall et al., в котором среди 441

пациента с ПГПТ в возрасте  $57,8 \pm 12,9$  лет СД был диагностирован в 8,2% случаев, что в три раза превышало показатель в контрольной группе (2,7%,  $p < 0,001$ ) [76]. По результатам пилотного исследования российской выборки постменопаузальных женщин с ПГПТ ( $n = 109$ , средний возраст 56 лет), сопутствующий СД 2 типа был выявлен у 7,3%, НГН - в 3% случаев, НТГ – в 12%, без значимых различий по частоте данных нарушений в группе контроля ( $p > 0,05$ ), сопоставимой по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту (2,8% - СД, 2,9% - НГН и 8,8% - НТГ) [139]. В то же время по данным исследования Taylor W.H. et al. среди пациентов с СД 2 типа частота ПГПТ (до 0,82%) также выше, чем распространенность ПГПТ в общей популяции с учетом поправки на пол и возраст (0,1-0,35%). Повышение частоты развития ПГПТ в 3-4 раза при диагностированном СД наблюдалось в основном у женщин [113].

При различных формах ПГПТ могут быть диагностированы нарушения углеводного обмена [95]. По данным исследования в Российской Федерации выявлена тенденция к повышению частоты развития СД 2 типа при манифестном ПГПТ до 8% по сравнению с больными с бессимптомной формой (4%), у которых встречаемость диабета не отличалась от таковой в контрольной группе. Также при манифестном ПГПТ отмечена тенденция к повышению постпрандиальной гликемии и ее статистически значимая положительная корреляция с уровнем паратгормона (ПТГ) [139]. Результаты исследований о риске развития ИР и отклонений гликемического профиля у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ (нПГПТ) противоречивы [112, 114]. Sakir I. et al. сравнили метаболические показатели 18 пациентов с нПГПТ и 18 здоровых добровольцев, не найдя отличий показателей инсулина в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и индекса НОМА-IR (НОмеостазис Model Assessment-Insulin Resistance), также как и показателей липидного профиля между группами [20]. Аналогичные результаты были получены Temizkan S. et al. на выборке 25 пациентов с нПГПТ [114]. Напротив, Proscopio M. et al. описывают сходную распространенность метаболического синдрома в целом, НТГ и артериальной гипертензии при нормокальциемическом

и гиперкальциемическом ПГПТ, значительно превышающие их частоты в группах контроля [94]. Пилотное исследование Karras S.N. et al. с включением пациентов с нПГПТ и предиабетом ( $n = 20$ ) и группы сравнения с предиабетом без гиперпаратиреоза ( $n = 42$ ) продемонстрировало более высокий уровень глюкозы натощак при нПГПТ ( $p = 0,01$ ), который положительно коррелировал с концентрацией ПТГ крови ( $r = 0,374$ ,  $p = 0,005$ ), при этом показатели гликированного гемоглобина, индексов НОМА-IR и НОМА- $\beta$  (НОmeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function), гликемии через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы значимых различий между группами не имели [66].

В крупном исследовании факторов риска развития ИР и атеросклероза (the Insulin Resistance Atherosclerosis Study) в группе из 863 относительно здоровых участников разных национальностей в течение 5,2 лет наблюдения отмечена связь между повышением уровня кальция крови и риском развития СД независимо от исходных уровней глюкозы, инсулина и показателя ИР (отношение шансов (ОШ) при увеличении концентрации кальция крови на 1 стандартное отклонение (standard deviation, SD) – 1,26 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,53]) [78].

В качестве ключевого звена формирования нарушений углеводного обмена при ПГПТ рассматривают ИР, механизмы развития которой продолжают изучаться. В одной из первых фундаментальных работ Kim H. et al. показано, что при хронической гиперкальциемии формируется эндогенная ИР, способствующая повышенной секреции инсулина для поддержания гомеостаза глюкозы в организме. Гиперинсулинемия, в свою очередь, приводит к уменьшению количества инсулиновых рецепторов, еще больше усугубляя ИР. В то же время, инкубация островковых клеток ПЖ животных моделей с очищенным ПТГ *in vitro* не нарушала глюкозо-опосредованную секрецию инсулина [69]. Патологическое действие высокой концентрации внутриклеточного кальция на инсулин-опосредованный захват глюкозы было позже продемонстрировано Draznin B. et al. на изолированных адипоцитах мышцы. Кальций-индуцированные нарушения, вероятно, происходят на уровне

пострецепторных взаимодействий и связаны со снижением тирозинкиназной активности рецепторов инсулина и переносчиков глюкозы [34, 100].

По данным клинического исследования Tassone F. et al. с участием 1202 пациентов с ПГПТ и 61 здорового добровольца, на основе расчета индексов QUICKI (QUantitative Insulin-sensitivity ChecK Index) и ISI (Insulin Sensitivity Index) при ПГПТ имело место снижение как базальной, так и стимулированной (в ходе ПГТТ) чувствительности тканей к инсулину на фоне повышенной секреции инсулина. При этом также уровень сывороточного кальция являлся независимым фактором развития ИР [111]. Систематический обзор и мета-анализ 9 различных исследований пациентов с ПГПТ ( $n = 521$ ) продемонстрировал у них статистически значимо более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR относительно здорового контроля, при этом уровень гликемии натощак по сравнению со здоровыми лицами был выше только у больных с гиперкальциемическим вариантом заболевания [109].

На крупной выборке здоровых добровольцев ( $n = 1182$ , женщины в возрасте  $42,93 \pm 9,98$  лет, мужчины -  $39,47 \pm 12,65$  лет, соотношение 4:1) продемонстрирована достоверная положительная корреляция между уровнем кальция крови, гликемией натощак, а также ИР вне зависимости от пола [108]. Однако в этой же работе у женщин представлена обратная корреляция между секреторной функцией  $\beta$ -клеток ПЖ и кальциемией, что не исключает возможность относительной гипоинсулинемии при ПГПТ. Избыточная активация кальций-чувствительного рецептора (CaSR) на фоне гиперкальциемии может приводить к нарушению толерантности к глюкозе вследствие уменьшения массы островков ПЖ и снижения синтеза инсулина, а также отсутствия глюкозо-опосредованного подавления секреции глюкагона [8].

В другой работе у здоровых лиц среднего возраста ( $n = 881$ ,  $38 \pm 1$  лет) связь между концентрацией сывороточного кальция и ИР не подтверждена, но продемонстрированы корреляции уровня фосфора с показателем гликемии через 2 часа в ходе ПГТТ ( $r = -0,13$ ,  $p < 0,001$ ) и с чувствительностью к инсулину ( $r = 0,10$ ,  $p < 0,001$ ) независимо от пола, возраста, процентного содержания жировой



ткани [50]. Ранее Harter H. et al. на животных моделях при развитии гипофосфатемии отметили усиление глюкозо-опосредованного высвобождения инсулина, а гиперкальциемия вызывала усиленное высвобождение инсулина на введение толбутамида. Роль гипофосфатемии в метаболических нарушениях представляется вполне возможной, но требуются дальнейшие исследования в этом направлении [55].

Вышеописанные клинические исследования основаны на использовании косвенных методов определения ИР, что не гарантировало наличие достоверной связи гиперкальциемии с нарушениями углеводного обмена. В 2007 году в Швеции в популяции здоровых пожилых людей без патологии ОЦЖ ( $n = 961$ ) на основе эугликемического гиперинсулинемического клэмп-метода выявлено статистически значимое снижение чувствительности тканей к инсулину при увеличении уровня кальция крови ( $p = 0,01$ ) [53]. В другом исследовании с использованием эугликемического клэмп-теста у 44 пациентов с ПГПТ и 11 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и ИМТ, различий в показателях М-индекса (отражает степень ИР), НОМА-IR, концентраций глюкозы и инсулина не выявлено [31].

Гиперпаратиреоз также может выступать в качестве независимой детерминанты, определяющей развитие ИР. Так, различные нарушения углеводного обмена и превышение общепопуляционных показателей распространенности СД регистрировались у пациентов с наиболее высокими показателями ПТГ крови [25, 99]. На животных клеточных моделях продемонстрировано ПТГ-опосредованное подавление инсулинового сигнального пути, ассоциированное со снижением чувствительности транспортера глюкозы 4 типа (glucose transporter type 4, GLUT4) на мембране клеток мышечной и жировой тканей [22]. Введение рекомбинантного ПТГ 1-34 вызвало двухфазный ответ в клетках остеосаркомы крыс UMR 106-01: инсулин-опосредованное поглощение глюкозы увеличивалось в течение 1 ч после инъекции препарата, но уже через 16 ч оно значимо подавлялось [116]. Reusch et

al. также отметили снижение инсулин-зависимого поглощения глюкозы адипоцитами в течение 1 ч после введения рекомбинантного ПТГ [100].

Вероятно, на углеводный обмен могут оказывать влияние продукты костного метаболизма. ОК способен регулировать экспрессию гена адипонектина в адипоцитах, повышая чувствительность инсулин-зависимых тканей. На животных моделях подтверждено его влияние на метаболизм углеводов и распределение жировой массы [65]. В исследованиях на китайской популяции уменьшение сывороточной концентрации ОК было ассоциировано с увеличением отложения висцерального жира, НТГ и снижением секреции инсулина [9, 130]. По данным Gianotti L. et al., у пациентов с ПГПТ (n = 219) ОК отрицательно коррелировал с глюкозой натощак, и положительно - с индексом НОМА2-%S. Его уровень не различался в подгруппах пациентов без нарушений углеводного обмена и с НТГ, но был значимо снижен у лиц с сопутствующим СД. После ПТЭ снижение уровня ОК не отражалось на значении индекса НОМА2-%S [43]. Mendonça M. L. et al. отметили статистически значимо более высокий уровень ОК и тенденцию к повышению концентрации инсулина сыворотки и индекса НОМА-IR при ПГПТ по сравнению со здоровыми добровольцами при отсутствии различий уровня глюкозы плазмы натощак. Достоверной корреляции ОК с перечисленными параметрами углеводного обмена при этом не выявлено [82].

Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), продуцируемый остеоцитами костной ткани, регулирующий обмен фосфора и секрецию ПТГ, участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, что было показано в многочисленных исследованиях пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [40]. Кроме того, отмечена связь данного фактора с показателем чувствительности тканей к инсулину (НОМА-IR) у участников без ХБП крупного исследования Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS), а также его положительная корреляция с маркерами ИР, такими как адипонектин и резистин [54]. В то же время ряд работ продемонстрировал противоположные результаты об отсутствии связи между ФРФ-23 и ИР [61]. При

изучении животных моделей у мышей с нокаутом *fgf23* развивался фенотип преждевременного старения, характеризующийся тяжелыми нарушениями минерального обмена, гипогликемией и резко повышенной периферической чувствительностью к инсулину [59]. Механизм, с помощью которого циркулирующий ФРФ-23 может косвенно влиять на передачу сигналов инсулина, неизвестен. Однако, если полное отсутствие ФРФ-23 приводит к повышенной чувствительности к инсулину, то имеет место и противоположное явление.

Роль ФРФ-23 при ПГПТ остается неясной. В небольших исследованиях с участием пациентов с первичным опухолевым поражением ОЦЖ продемонстрирован более высокие уровни ФРФ-23 в крови в дооперационном периоде относительно его значений после радикального хирургического лечения [56, 123]. Показатель ФРФ-23 имеет реципрокную связь с концентрацией  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , что в условиях гиперпаратиреоза может служить адаптивным механизмом, препятствующим гиперпродукции кальцитриола [123]. По данным Nilsson I.L. et al., концентрация циркулирующего ФРФ-23 повышается при ПГПТ по сравнению с группой добровольцев без патологии ОЦЖ, что может служить независимым фактором метаболических рисков. Более высокие уровни ФРФ-23 были связаны с большей массой аденомы и уровнями ПТГ, а также с увеличением ИМТ, уровней ТГ и инсулина [86].

Магний является одним из важнейших катионов в организме человека. Основные его запасы находятся в костях (около 60%) и мягких тканях (около 40%), и лишь небольшая часть (< 1%) — в крови. Магний служит кофактором множества ферментативных реакций и необходимой составляющей ферментов, участвующих в углеводном и энергетическом обмене [91]. Дефицит магния широко распространен среди пациентов с ожирением, СД и метаболическим синдромом. Более того, было показано что снижение его уровня повышает риск развития СД 2 типа [36]. Участие магния в пострецепторном сигнальном пути инсулина, а также в глюкозо-опосредованной секреции инсулина может объяснять развитие гиперинсулинемии, ИР и нарушениях утилизации глюкозы

при снижении внутриклеточной концентрации катиона [71]. Имеются единичные исследования с оценкой обмена магния при ПГПТ. ПТГ стимулирует тубулярную реабсорбцию катиона, в то время как гиперкальциемия, напротив, ее снижает, в связи с чем пациенты с опухолевым поражением ОЦЖ чаще имеют нормальный или слегка пониженный уровень сывороточного магния [70]. В отдельных случаях тяжелых форм заболевания описывается выраженная гипомагниемия [84, 110]. Na D. et al. выявили гипомагниемия у 25% обследованных пациентов с ПГПТ (n = 307), в группе которых также отмечались более высокие показатели кальция и ПТГ крови, чаще встречались костные и почечные осложнения, анемия и гиперкальциемические кризы [84]. В послеоперационном периоде уровень магния в крови статистически значимо снижается, особенно у пациентов с выраженным снижением кальция крови [87]. Роль магния в формировании метаболических нарушений при ПГПТ ранее не изучалась и требует уточнения.

У пациентов с МЭН-1 синдромом отмечается более высокая частота ИР и нарушений углеводного обмена по сравнению с их здоровыми родственниками, не имеющими мутации в гене *MEN1*. Гиперкальциемия при ПГПТ в рамках МЭН-1 о значимо чаще ассоциировалась с развитием СД или НТГ [80, 118]. Согласно исследованию van Wijk J.P.H. et al., напротив, степень выраженности ИР не зависела от наличия ПГПТ, энтеропанкреатических образований и других гормон-продуцирующих опухолей при МЭН-1 синдроме [122]. Вероятно, это обусловлено взаимодействием менина с рецептором активации пролиферации пероксисом гамма (PPAR- $\gamma$ ) и рецептором витамина D, которые участвуют в углеводном и жировом обмене [3]. Было обнаружено, что менин необходим для дифференцировки адипоцитов мышечных клеток 3T3-L1 и эмбриональных фибробластов мышцы, экспрессирующих PPAR- $\gamma$ . Данный эффект может быть причиной развития у пациентов с МЭН-1 синдромом множественных липом [35]. Нарушение дифференцировки жировой ткани также отражается на ее эндокринной функции, что описано далее. В то же время супрессия или инактивация *MEN1* может стимулировать пролиферацию эндогенных  $\beta$ -клеток с

увеличением размеров панкреатических островков (вплоть до формирования инсулиномы), повышая концентрацию инсулина крови и снижая уровень гликемии [125].

### 1.2.2 Нарушения жирового обмена

Гипотеза об избыточной массе тела и ожирении как одних из характерных проявлений ПГПТ основана на выявленной положительной корреляцией уровня ПТГ с региональной и общей жировой массой, процентным содержанием жира в организме [48]. Мета-анализ 17 исследований подтвердил, что вес пациентов с ПГПТ в среднем на 3,34 кг выше, чем у лиц без патологии ОЦЖ. Большинство оцениваемых работ проведено на малочисленных группах, и выявленные в них изменения массы тела были зафиксированы благодаря мета-анализу [15]. В другом систематическом обзоре 9 исследований значимых различий по ИМТ между пациентами с ПГПТ и здоровым контролем выявлено не было, однако во всех работах, включенных в мета-анализ, пациенты имели средний ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, а ИМТ выше 28 кг/м<sup>2</sup> наблюдался в шести исследованиях [109]. Принимая во внимание эти данные, можно предполагать, что пациенты с ПГПТ имеют тенденцию к избыточному весу и даже ожирению.

По результатам исследования в РФ (n = 220) увеличение массы тела наблюдалось лишь в 8% случаев впервые выявленного ПГПТ, а в 25% случаев было отмечено ее снижение. Изменение веса происходило в зависимости от тяжести заболевания: среди пациентов с мягкой формой ПГПТ увеличение массы тела было зафиксировано в 15% случаев, а при манифестной форме — в 8% случаев. При тяжелом течении ПГПТ (ПТГ более 500 пг/мл, кальций ионизированный более 1,3 ммоль/л) наоборот наблюдалось снижение массы тела. Причиной несоответствия результатов отечественного исследования зарубежным могла служить более тяжелая общая клиническая картина заболевания в российской группе вследствие низкой выявляемости мягких и асимптомных форм ПГПТ в тот период [138].

Механизмы формирования изменений жирового обмена при ПГПТ продолжают изучаться. По аналогии с углеводным обменом, вероятно ведущая

роль принадлежит повышенной концентрации кальция во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. Увеличение концентрации кальция в адипоцитах активирует фосфодиэстеразу 3В, опосредующую антилиполитическое действие инсулина, снижает чувствительность рецепторов жировой ткани к инсулину и тормозит процесс липолиза под действием катехоламинов, способствуя развитию ИР [81].

Активация CaSR в висцеральной жировой ткани приводит к повышенной пролиферации клеток-предшественников и активной дифференцировке адипоцитов. Кроме того, было показано, что воздействие на адипоциты активаторов CaSR *in vitro* повышает экспрессию и секрецию различных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\beta$  и 6). Воспалительная реакция в белой жировой ткани ведет к нарушению ее функций и формированию ИР [17]. Christensen et al. при ПГПТ зафиксировали в жировой ткани изменение экспрессии 608 различных генов-участников иммунных и метаболических процессов, которое приводит к ее дисфункции и высвобождению патогенных факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний [26].

ПТГ также непосредственно способен влиять на дифференцировку жировых клеток, имеющих с остеоцитами общие мезенхимальные предшественники. Эффект осуществляется через рецептор гормона PTH1R [39]. Нарушение передачи сигнала через этот рецептор в мезенхимальных клетках костного мозга приводит к супрессии пролиферации остеогенных клеток и их дифференцировки, а также стимуляции адипогенеза посредством PPAR $\gamma$ . PPAR $\gamma$  необходим для преадипоцитарной дифференцировки жировой ткани, контроля количества адипоцитов и их активации, накопления жирных кислот в зрелых адипоцитах и других тканях. В значимом количестве PTH1R экспрессируется и в белой жировой ткани (подкожной и висцеральной) [73]. По всей вероятности, он является точкой приложения физиологического паракринного действия ПТГ-подобных пептидов, регулирующих развитие и функционирование адипоцитов [64].

У больных с ПГПТ выявлен более высокий уровень лептина по сравнению с контрольной группой без патологии ОЩЖ, в том числе при наличии метаболического синдрома. Уровень адипонектина был значимо ниже только у пациентов с ПГПТ и метаболическим синдромом и отрицательно коррелировал с окружностью талии и показателем гликемии натощак [33]. Matsunuma et al. продемонстрировали значимое повышение ПТГ у мышей с ожирением и недостаточностью лептина (ob/ob) при экзогенном введении лептина [79]. При морбидном ожирении также обнаружена значимая положительная корреляция между ПТГ и лептином, который наряду с кальцием оказывает наибольшее влияние на уровень гормона-регулятора минерального обмена [47]. Генетические технологии и иммуногистохимический анализ позволили выявить в главных клетках аденом, гиперплазированных и нормальных ОЩЖ рецептор к лептину. Подтверждено активное поглощение данного адипокина в культивируемых клетках ОЩЖ и повышение секреции ПТГ в ответ на его введение [60, 77]. Последствия длительной гиперлептинемии остаются неизвестными, однако результаты позволяют предположить связь ожирения с патологией ОЩЖ и большую вероятность развития гиперпаратиреоза при избыточном весе.

Было показано, что компонент инкретиновой системы грелин, стимулирующий центр голода, экспрессируется не только в клетках дна желудка и проксимальной части тонкой кишки, а повсеместно, включая ОЩЖ [98]. Это позволило предполагать участие грелина в ауто- и паракринной регуляции паратириоцитов, а также непосредственную его секрецию ОЩЖ в кровоток с потенциальным вкладом в формирование пищевого поведения. При опухолевых образованиях ОЩЖ секреция грелина повышается, и стимуляция им аппетита может являться одной из причин избыточного веса и ожирения пациентов. В то же время, возникающие на фоне инъекции ПТГ 1-34 гастропарез, тошнота, запоры могут быть обусловлены снижением секреции грелина и уменьшением моторики ЖКТ вследствие транзиторной гиперкальциемии [124]. Вполне вероятно, подобный механизм активируется при тяжелой форме ПГПТ с

выраженной хронической гиперкальциемией, что приводит к анорексии и, как следствие снижению массы тела у пациентов.

Согласно недавнему крупному исследованию ( $n = 9202$ ) уровень сывороточного фосфора обратно коррелирует с ИМТ и процентным содержанием жировой массы тела в популяции людей среднего и пожилого возраста, с более выраженной взаимосвязью данных параметров у женщин [16].

Избыточный вес может влиять на клиническое течение и сроки манифестации ПГПТ [2, 90]. Ожирение, особенно морбидное ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), сопровождается более высокими показателями ПТГ как до, так и после ПТЭ, более выраженной гиперкальциурией и, как следствие, большей частотой нефролитолиза, частыми депрессивными расстройствами, миопатиями, выраженной общей слабостью [2, 117]. У пациентов с ожирением значительно больше масса удаленных ОЦЖ, что возможно обусловлено паракринным действием лептина, влиянием избыточной концентрации инсулина или инсулиноподобного фактора роста 1 [2]. Кроме того, в одном из исследований ожирение при ПГПТ было ассоциировано не только с более длительной ПТЭ, но и повышенным риском рецидива и повторных операций вследствие большей встречаемости множественной аденоматозной трансформации небольших по размеру ОЦЖ [72].

С другой стороны, при воздействии ПТГ на первично дифференцированные *in vitro* подкожные адипоциты человека продемонстрирована усиленная митохондриальная активность, стимуляция липолиза и запуск процесса термогенеза [58, 73]. He et al. обнаружили участие ПТГ в превращении белой жировой ткани в бурую при ПГПТ, что приводило к увеличению расхода энергии, снижению содержания жировой и общей массы тела, а также снижению уровня гликемии натощак. При обследовании пациентов с ПГПТ ( $n = 496$ ) ими выявлена ассоциация более высокого сывороточного ПТГ с более низкой массой тела независимо от функции почек и концентраций кальция и фосфора крови. У них также наблюдалась повышенная активность бурой жировой ткани по сравнению с контрольной группой [57].



Частота различных типов дислипидемии (повышение уровней общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ТГ) при ПГПТ выше, чем у лиц без патологии ОЦЖ, вне зависимости от тяжести заболевания [11, 29, 94]. Нарушение метаболизма липидов может быть следствием ингибирования липопротеинлипазы (ключевого фермента в пост-печеночном выведении из кровообращения ЛПНП и ТГ) на фоне хронического повышения ПТГ в крови [47]. На клеточной культуре 3Т3-L1 адипоцитов Querfeld U. et al. изучали действие кальцитриола ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) и ПТГ. Инкубация клеток с интактным 1-84 ПТГ приводила к значимому время- и дозозависимому снижению активности липопротеинлипазы, при отсутствии изменений концентраций мРНК фермента. Кальцитриол, напротив, обладал антагонистическим действием. Блокатор кальциевых каналов верапамил предотвращал данный эффект ПТГ, что вероятно свидетельствует об опосредованном действии гормона на изменения метаболизма липопротеинов через внутриклеточный кальций [97].

По данным российского исследования развитие проатерогенных изменений липидного спектра крови при ПГПТ ассоциировано с состоянием фильтрационной функции почек. У пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 60 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено статистически значимое повышение уровня ОХ и ТГ. Показана умеренная положительная корреляция уровня кальция и ТГ сыворотки. Также у всех пациентов, независимо от ИМТ, выявлена умеренная отрицательная корреляция индекса атерогенности со скоростью клубочковой фильтрации [138, 139].

Нельзя исключить и роль гиперкальциемии в нарушении липидного профиля при ПГПТ. В крупном шведском популяционном исследовании взрослого населения CoLaus (population-based cohort study in Lausanne) (n = 4231) исследовались взаимосвязи альбумин-скорректированного кальция крови с классическими и неклассическими факторами кардио-метаболического риска [49]. Выявлено, что при повышении уровня кальция крови статистически значимо увеличиваются показатели ТГ (p = 0), ЛПНП (p < 0,001) и глюкозы

крови ( $p = 0,01$ ). Также обнаружена корреляция кальция с факторами ИР: положительная – с уровнем инсулина крови натощак и отрицательная – с концентрацией адипонектина. Результаты исследования позволяют в будущем рассматривать вопрос о включении показателя альбумин-скорректированного кальция крови в состав компонентов метаболического синдрома.

Несколько ключевых ферментов процесса окисления глюкозы являются магний-зависимыми, поэтому нарушение их функции в печени при недостаточности магния, порой имеющей место у пациентов с ПГПТ, может активировать биосинтез жирных кислот и далее способствовать избыточному синтезу ТГ и ЛПНП, накоплению ТГ в адипоцитах, развитию дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома [83].

У пациентов с бессимптомной формой и нПГПТ, также как и при гиперкальциемическом варианте, отмечаются отклонения липидного профиля крови, однако при последнем зафиксировано более выраженное повышение ЛПНП [51, 52].

Дислипидемия у пациентов с ПГПТ может сопровождаться повышением активности факторов свертывания крови, значимо увеличивая риск развития атеросклероза и атеротромботических осложнений [38].

### **1.2.3 Нарушения пуринового обмена**

Хроническое повышение мочевой кислоты в крови может приводить к развитию подагры, нефролитиаза или уратной нефропатии. Гиперурикемия часто сопутствует классическим проявлениям метаболического синдрома (висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена), и тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [119, 120].

По результатам мета-анализа Ponvilawan B. et al. для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели мочевой кислоты крови относительно здоровых добровольцев, с разницей около 65 мкмоль/л [92]. В общей популяции уровень ПТГ также положительно коррелирует с уровнем мочевой кислоты [24, 62, 88]. Также по результатам ранее упоминавшегося исследования CoLaus

одной из наиболее сильных ассоциаций альбумин-скорректированного кальция с неклассическими факторами риска метаболического синдрома являлась прямая связь с уровнем мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ) [49].

Причины вторичных нарушений пуринового обмена при ПГПТ до конца не ясны. Считается, что на фоне повышенного ПТГ снижается экскреции солей мочевой кислоты посредством нарушения функций уратного транспортера ABCG2 и натрий-водородного обменника NHE3 в почках [44, 107]. С другой стороны, гиперкальциемия и гиперкальциурия могут вызывать осмотический диурез с уменьшением экстравазкулярного объема жидкости, что способствует реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах [21].

Christensson T. et al. обнаружили у больных ПГПТ ( $n=41$ ) положительную корреляцию концентрации мочевой кислоты и кальция крови в дооперационном периоде, однако при достижении нормокальциемии после радикальной ПТЭ взаимосвязи показателей пуринового и минерального обмена не наблюдалось. В случае ПТГ-независимой гиперкальциемии (при злокачественных образованиях, саркоидозе, тиреотоксикозе) этих ассоциаций также не определялось [27]. Исследование российской популяции больных ПГПТ ( $n = 192$ ) в возрасте  $58,5 \pm 12,5$  лет не выявило статистически значимого повышения мочевой кислоты в крови относительно группы контроля без патологии ОЩЖ. Гиперурикемия преобладала среди пациентов со сниженной фильтрационной функцией почек. Тем не менее, в общей группе пациентов продемонстрирована статистически значимая положительная корреляция уровня мочевой кислоты с показателями ПТГ и кальция крови [138].

Не исключается, что развитию гиперурикемии при ПГПТ может способствовать повышение концентрации кальцитриола за счет ПТГ-опосредованной активации 1-гидроксилазы. В исследовании с участием пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом обнаружили значительное повышение уровня мочевой кислоты крови на фоне лечения активными метаболитами витамина D, тогда как инфузия препарата кальция не влияла на данный параметр пуринового обмена [128].

### **1.3 Динамические изменения метаболических параметров при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза**

Многочисленные исследования по оценке динамики метаболических показателей после ПТЭ содержат противоречивые результаты в связи с использованием различных несопоставимых выборок пациентов [10, 37, 51, 67, 76, 96].

В работе Ljunghall et al. ( $n = 441$ ,  $57,8 \pm 12,9$  лет) после ПТЭ наблюдалось ухудшение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, несмотря на отсутствие значимой динамики гликемии натощак и гликированного гемоглобина [76]. Bhadada S. et al. также не подтвердили положительный эффект хирургического лечения в отношении ИР у лиц с манифестным ПГПТ без сопутствующего СД и семейного анамнеза заболевания ( $n = 10$ ,  $32,4 \pm 11,4$  лет) [12]. Аналогично, в шведском исследовании ( $n = 323$ , средний возраст женщин 69 лет, мужчин – 62 года) в послеоперационном периоде отсутствовало улучшение показателей гликемического профиля, а наличие СД было ассоциировано со снижением относительной выживаемости пациентов, перенесших ПТЭ, по сравнению с общей популяцией [10].

Напротив, Kautzky-Willer A. et al. на малой группе пациентов с ПГПТ ( $n = 16$ ,  $50 \pm 5$  лет) выявили статистически значимое повышение чувствительности к инсулину и снижение стимулированного выброса инсулина после операции, хотя значимых изменений самих показателей гликемии не наблюдалось [67]. Недавнее исследование Nikoeei Noghani S. et al. с участием 65 больных ПГПТ (средний возраст  $45,44 \pm 9,59$  лет, ИМТ  $26,65 \pm 2,26$  кг/м<sup>2</sup>) показало статистически значимое улучшение показателей глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина и индекса НОМА-IR спустя 3 месяца после хирургического лечения [85].

Svijovic G. et al. при проведении эугликемического клэмп-теста продемонстрировали значительное повышение чувствительности к инсулину через 3 месяца после ПТЭ. Однако различия показателей инсулиновой секреции в до- и послеоперационный периоды у пациентов ( $n = 44$ , средний возраст

57,41 ± 8,67 лет) не выявлены [31]. Прямо противоположные результаты были получены ранее в небольшом исследовании пациентов с ПГПТ (n = 8, 47 ± 5 лет) с использованием гипергликемического клэмп-теста, позволяющем оценить фазовую секрецию инсулина [93].

В последнее время обсуждается изменение работы инкретиновой системы при ПГПТ и ее влияние на углеводный обмен. В пилотном исследовании Antonopoulou V. et al. у пациентов (n = 14, возраст 52,93 ± 9,96 лет) с бессимптомным ПГПТ и нормогликемией через 1,5-2 месяца после ПТЭ отмечено статистически значимое повышение концентрации глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). Тем не менее, корреляции параметров минерального обмена и инкретинов не обнаружено [6].

После ПТЭ у пациентов как с нормокальциемическим, так и с гиперкальциемическим вариантами заболевания снижалось артериальное давление, уровень ОХ сыворотки и показатель НОМА-IR [11]. Hagstrom E. et al. продемонстрировали эффективную коррекцию проатерогенной дислипидемии после хирургического лечения при бессимптомном ПГПТ у лиц в возрасте 66 ± 5,8 лет (n = 49) [51]. После ПТЭ у лиц с бессимптомным заболеванием отмечено повышение уровня адипонектина, несмотря на отсутствие изменений липидного профиля и выраженности ИР [4]. По данным Frey S. et al. также после операции уровень ТГ статистически значимо снижался только в группе с классическим манифестным ПГПТ (n = 19), уровень гликемии и инсулина натощак, напротив, только в группе бессимптомных пациентов (n = 120), снижение индекса НОМА-IR и повышение концентрации адипонектина плазмы наблюдалось в обеих группах [42]. Вместе с тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования с 5-летним наблюдением в группе, подвергшейся ПТЭ (n = 61, медиана возраста на момент включения 61,3 года (57,1; 66,5)), наблюдался более высокий уровень витамина D, в то время как все остальные метаболические параметры оставались неизменными по сравнению с группой, получавшей консервативную терапию [46].

Недавно Yavari M. et al. опубликовали систематический обзор 34 исследований с оценкой факторов кардиометаболического риска у пациентов после ПТЭ [126]. По результатам мета-анализа отмечается статистически значимое снижение уровня гликемии и концентрации сывороточного инсулина после радикального хирургического лечения ПГПТ, несмотря на увеличение ИМТ пациентов. В тоже время значимого изменения показателей ТГ, ОХ и ЛПНП, как и холестерина ЛПВП не выявлено.

Гиперурикемия при ПГПТ, как и при других причинах вторичного повышения мочевой кислоты, может быть скорректирована при лечении основного заболевания. Ряд исследований показал положительную динамику биохимических параметров после радикальной ПТЭ [10, 92]. При нормализации показателей ПТГ и кальция крови у пациентов с ПГПТ и сопутствующей артериальной гипертензией наряду с существенным снижением средних показателей систолического и диастолического артериального давления отмечено снижение уровня мочевой кислоты с достижением общепопуляционных референсных значений [18]. В работе израильских специалистов спустя год после хирургического лечения ПГПТ у пациентов ( $n = 34$ ) выявлено статистически значимое снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты ( $p < 0,04$ ) и инсулина ( $p < 0,009$ ), хотя частота метаболического синдрома и показатель ИР по модели НОМА, как основные факторы сердечно-сосудистого риска, значимо не изменились [63].

Согласно результатам исследования Bergenfelz A. et al., включавшему 323 пациента со спорадическим ПГПТ, за 2 года наблюдения после ПТЭ у пациентов отмечалось статистически значимое снижение показателей ТГ и мочевой кислоты, несмотря на ухудшение фильтрационной функции почек [10]. Относительная 5-летняя выживаемость после операции не отличалась от общепопуляционного уровня в Швеции (0,96, 95% ДИ [0,91-1,01]), однако уровень 10-летней относительной выживаемости пациентов с ПГПТ в анамнезе снижался (0,88, 95% ДИ [0,77-0,96]). Более высокая смертность ассоциировалась с повышенными концентрациями в крови ТГ, глюкозы и креатинина, а также

мочевой кислоты. При этом относительный риск (ОР) смерти у пациентов с гиперурикемией составил 3,0, 95% ДИ [1,6-5,5]. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимую связь со смертностью продемонстрировали показатель мочевой кислоты в сыворотке (ОШ 1,003, 95% ДИ [1,001-1,005]) и наличие у пациентов сахарного диабета (ОШ 3,0, 95% ДИ [1,0-5,4]).

#### **1.4 Заключение**

Несмотря на то, что в настоящее время метаболические нарушения, такие как СД 2 типа, ИР, ожирение, дислипидемия и гиперурикемия, все чаще обнаруживаются у пациентов с ПГПТ, проведенные ранее клинические и фундаментальные исследования достаточно разрозненны и не дают ответа на вопрос, что именно лежит в основе развития патологии углеводного, жирового или пуринового обмена на фоне гиперфункции ОЩЖ. Данные о вкладе повышенной секреции ПТГ и гиперкальциемии противоречивы, особенно в отношении обратимости или положительной динамики нарушений обмена веществ после радикального лечения основного заболевания. Современные клинические исследования немногочисленны и в основном проводятся на неоднородных выборках пациентов, что не позволяет устанавливать четкие взаимосвязи. Большинство фундаментальных работ датированы прошлым веком и выполнены при наличии целого ряда технических ограничений. В нашей стране научные публикации, посвященные проблеме изменений различных видов обмена при ПГПТ, единичны. Подробное изучение аспектов всех развивающихся при данной патологии нарушений является необходимым условием для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, направленных на повышение качества и продолжительности жизни населения.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1 Дизайн исследования**

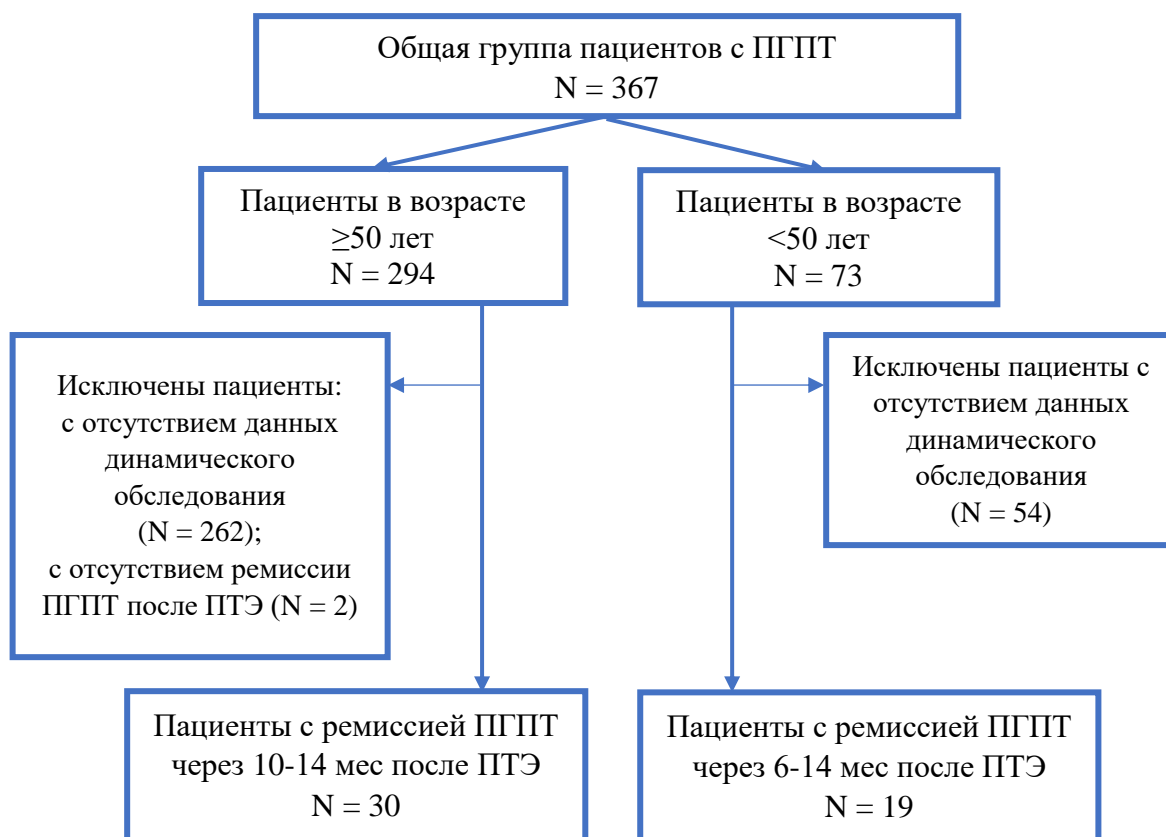
В соответствии с поставленными целью и задачами научная работа была разделена на несколько частей.

В первой части (I) исследование проводилось на основе базы данных пациентов с ПГПТ, госпитализированных в специализированное отделение. Для решения задачи 1 проведено одноцентровое поперечное исследование общей выборки пациентов и сравнительное исследование больных различных возрастных подгрупп. Дополнительно проведено сравнительное исследование пациентов с ПГПТ в рамках синдрома МЭН-1 и со спорадической формой заболевания. В рамках решения задачи 3 проведено изучение серий случаев до и после хирургического лечения ПГПТ в каждой возрастной подгруппе. Задача 5 решалась в рамках поперечного исследования группы пациентов из общей выборки.

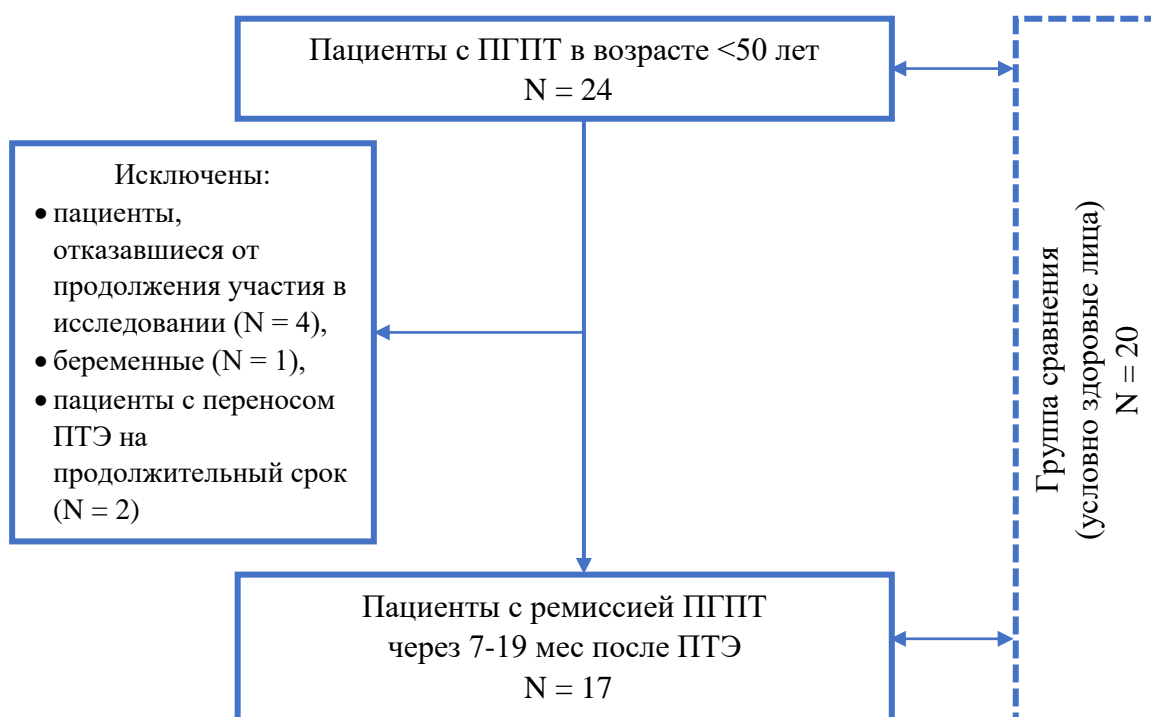
Во второй части работы (II), в которой детально изучались различные виды обмена при помощи современных диагностических методик, в рамках решения задачи 2 проведено сравнительное исследование пациентов с ПГПТ молодого возраста (до 50 лет) и условно здоровых лиц без патологии ОЩЖ. Для решения задачи 3 анализировалась серия случаев до и после достижения ремиссии ПГПТ. Задача 4 решалась в рамках сравнительного исследования пациентов молодого возраста (до 50 лет) с ремиссией ПГПТ и условно здоровых лиц без патологии ОЩЖ.

Дизайны обеих частей научной работы представлены на рис. 1,2.





**Рисунок 1.** Дизайн I части исследования на основе изучения базы данных пациентов с ППТ.



**Рисунок 2.** Дизайн II части исследования с использованием клэмп-технологий.

## 2.2 Условия проведения

Набор пациентов производился на базе отделения патологии ОЦЖ и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделением – член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. Н. Г. Мокрышева, с 2019 г. – к.м.н. А. К. Еремкина). Хирургическое лечение пациентов проводилось в отделе эндокринной хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом – д.м.н., проф. Н. С. Кузнецов). Набор условно здоровых добровольцев проводился из числа сотрудников и пациентов, обратившихся на амбулаторный прием и проходящих check-up обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Все лабораторные и инструментальные исследования, описанные в данной работе, были проведены на базе клинико-диагностической лаборатории (и. о. заведующего лабораторией - к.м.н. Л. В. Никанкина), отделения ультразвуковой диагностики (заведующий отделением – к.м.н. Т. В. Солдатова) и отдела лучевой диагностики (заведующий отделом – д.м.н. А. В. Воронцов), лаборатории клэмп-технологий Института диабета (заведующий лабораторией – д.м.н. А. Ю. Майоров) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Генетическое исследование пациентам выполнено в лаборатории генетики отделения наследственных эндокринопатий (заведующий отделением – д.м.н., проф. А. Н. Тюльпаков), с 2021 г. – в лаборатории геномных исследований института персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (директор Института – д.м.н., проф. П. Ю. Волчков).

Статистический анализ данных выполнялся при участии сотрудников отдела эпидемиологии эндокринопатий (заведующий отделом – д.м.н. О. К. Викулова): руководитель группы медицинской статистики А.Р. Елфимова, врач-статистик Гинс Н.А.

## **2.3 Критерии соответствия**

### **I. Изучение базы данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом**

#### **Общая группа пациентов с первичным гиперпаратиреозом**

Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; беременность.

Для сравнительного исследования пациентов с ПГПТ в рамках синдрома МЭН-1 и со спорадической формой заболевания проводился подбор пар в соответствии со следующими критериями: 1) пол; 2) возраст  $\pm 2$  года; 3) ИМТ  $\pm 2$  кг/м<sup>2</sup>.

#### **Исследование серий случаев пациентов различных возрастных групп с первичным гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения**

Критерии включения: верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив спустя 6-14 месяцев после хирургического лечения; отсутствие данных динамического наблюдения после хирургического лечения; беременность.

#### **Определение совокупности факторов, ассоциированных с метаболическими нарушениями**

##### **Пациенты без нарушений углеводного обмена (подгруппа 1)**

Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; прием препаратов, влияющих на показатели минерального обмена (гидрохлоротиазид, цинакальцет, бисфосфонаты, деносумаб); НГН; НТГ; СД 1 или 2 типа; беременность.

##### **Пациенты с нарушениями углеводного обмена (подгруппа 2)**

Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ПГПТ, НГН, НТГ, СД 2 типа.

Критерии исключения: персистирующее течение ПГПТ или рецидив после хирургического лечения заболевания в анамнезе; прием препаратов, влияющих на показатели минерального обмена (гидрохлоротиазид, цинакальцет, бисфосфонаты, деносумаб); СД 1 типа; беременность.

Способ формирования выборки пациентов с ПГПТ – сплошной. Исследование проведено на основе медицинских данных больных ПГПТ, госпитализированных в отделение патологии ОЦЖ и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 года по декабрь 2021 года.

## **II. Изучение метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с использованием клэмп-технологий**

### **Общая группа пациентов с первичным гиперпаратиреозом**

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, верифицированный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность); снижение СКФ (рСКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; анемия; гормонально-активные опухоли гипофиза, ПЖ, ЖКТ, надпочечников; хирургические операции на ПЖ в анамнезе; нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз); нарушение менструального цикла (у женщин); прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активные метаболиты витамина D, тиазидные диуретики, деносумаб, бисфосфонаты), на момент включения в исследование; ожирение II-III степени; СД 1 и 2 типов; прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов; психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца; беременность; лактация.

**Исследование серии случаев пациентов с первичным гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения**

Критерии включения: те же, что и для общей группы пациентов с ПГПТ.

Критерии исключения: те же, что и для общей группы пациентов с ПГПТ, а также отказ от дальнейшего продолжения участия в исследовании; проведение хирургического лечения ПГПТ в отсроченном порядке (более чем через 1 год от первичного обследования в связи с необходимостью дополнительных обследований или наличием относительных противопоказаний для ПТЭ).

Способ формирования выборки пациентов с ПГПТ – сплошной. Включение пациентов в исследование и их обследование проводилось с августа 2018 года до декабря 2021 года.

### **Условно здоровые добровольцы**

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, отсутствие любой патологии ОЩЖ.

Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность); снижение рСКФ по EPI менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; анемия; гормонально-активные опухоли гипофиза, ПЖ, ЖКТ, надпочечников; хирургические операции на ПЖ в анамнезе; нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз); нарушение менструального цикла (у женщин); прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активные метаболиты витамина D, тиазидные диуретики, деносумаб, бисфосфонаты); ожирение II-III степени; СД 1 и 2 типов; прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов; психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца; беременность; лактация.

Способ формирования выборки условно здоровых добровольцев – произвольный. Набор участников проводился с января 2019 года до декабря 2021 года.

Наличие критериев исключения у всех участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (перенесенные хирургические операции, заболевания, беременности, прием лекарственных препаратов), изучения результатов ранее проведенных обследований (у пациентов - анализы крови на инсулиноподобный фактор роста 1, тиреотропный гормон, анализ суточной мочи на метанефрин, норметанефрин, анализ суточной мочи и вечерней слюны на кортизол при подозрении на наличие эндогенного гиперкортицизма; в группе сравнения – анализы крови на ПТГ, кальций общий, альбумин); у пациентов и добровольцев группы сравнения - анализы крови на аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий билирубин, креатинин, глюкозу, электрокардиограмма, консультации терапевта и/или кардиолога), физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ), оценка объективных признаков гиперкортицизма).

#### **2.4 Методы исследования**

В I части исследования анализируемыми показателями являлись возраст, пол, известная длительность ПППТ, ИМТ, лабораторные параметры (ПТГ, альбумин-скорректированный кальций, фосфор, креатинин, рСКФ, ОК, С-концевой телопептид коллагена 1 типа (C-terminal telopeptide of type I collagen, СТх), глюкоза крови натощак, глюкоза крови через 120 мин после нагрузки 82,5 г моногидрата глюкозы, гликированный гемоглобин, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, мочева кислота). Определены частоты классических костных и висцеральных осложнений ПППТ, основных нарушений углеводного обмена (предиабет (НГН, НТГ), СД 2 типа), жирового обмена (избыточный вес, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), пуринового обмена (гиперурикемия), а также частота приема основных препаратов для лечения СД 2 типа, дислипидемии и гиперурикемии.

Во II части работы у пациентов с ПППТ и здоровых добровольцев исследованы основные биохимические и гормональные показатели минерального, углеводного, жирового и пуринового обмена, проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определена ИР при помощи

гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, глюкозо-зависимая фазовая секреция инсулина ПЖ – при помощи гипергликемического клэмп-теста, а также проведена оценка состава тела биоимпедансным методом. Для диагностики классических осложнений ПГПТ у пациентов проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей. Наличие эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ определялось на основании предоставленных данных эзофагогастродуоденоскопии.

Пропуски данных лабораторных и инструментальных методов диагностики были обусловлены невыполнением обследований по техническим причинам.

#### **2.4.1 Лабораторные методы**

Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования выполнялся утром натощак.

Биохимические показатели сыворотки крови (кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ натощак 3,1–6,1 ммоль/л), ОХ (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП (РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерин ЛПВП (РИ 1,15–2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9–2,6 мкмоль/л для мужчин), ТГ (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), мочевая кислота (РИ 142–339 мкмоль/л для женщин, РИ 202–416 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), С-пептида (РИ 1,1–4,4 нг/мл), иммунореактивного инсулина (ИРИ, РИ 2,6–24,9 мкЕд/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и СТх (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(ОН)D (РИ 30–100 нг/мл) — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) методом иммуноферментного анализа. Определение уровней лептина и

адипонектина сыворотки крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов Leptin Sensitiv ELISA и Adiponectin ELISA (Mediagnost, Германия). Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Гликированный гемоглобин (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × (40 – измеренный уровень альбумина, г/л).

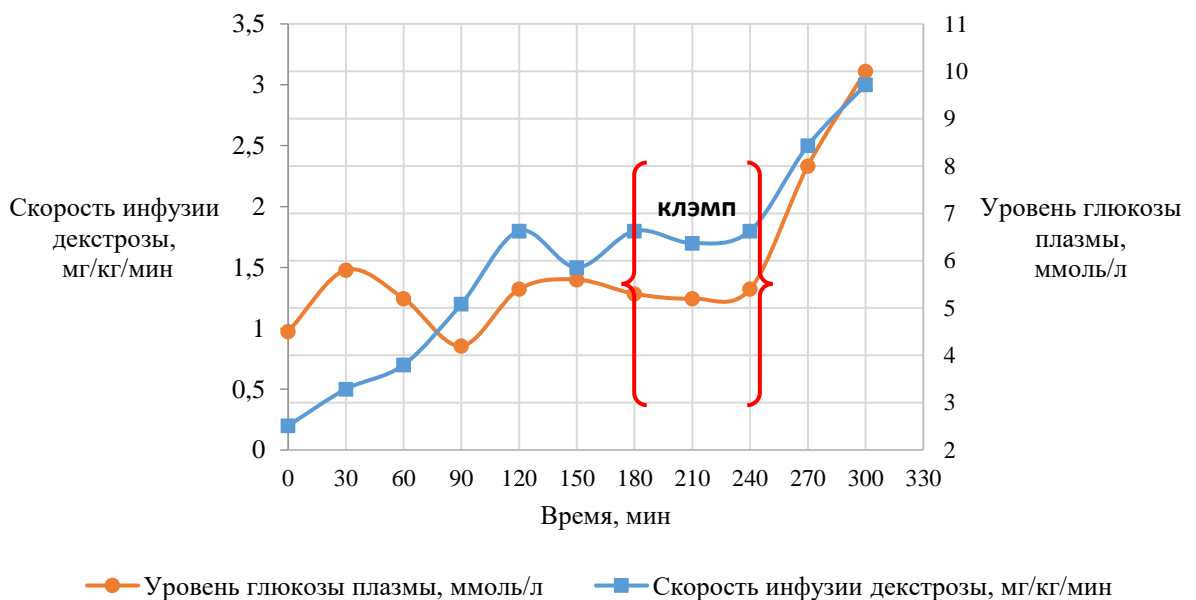
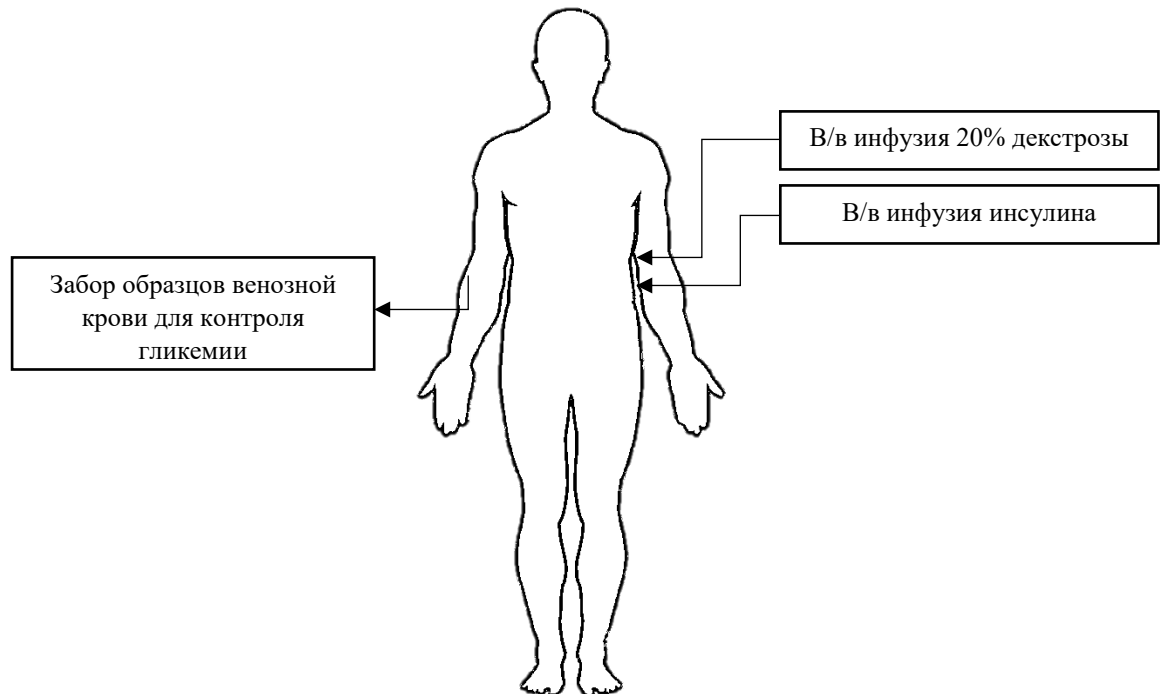
рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКD-EPI 2009.

ПГТТ проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды [132].

**Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест** выполнялся утром натощак после 8-12 ч периода голодания согласно методике, описанной R. DeFronzo [32], и включал внутривенное введение человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия с постоянной скоростью 1 мЕд/кг×мин при помощи инфузионной системы (Perfusor compact, B. Braun, Германия) и раствора декстрозы 20% через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия), техника диагностического теста представлена на рис. 3. Целевые значения гликемии на протяжении клэмп-теста ( $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л) поддерживались посредством изменения скорости введения декстрозы под контролем концентрации глюкозы венозной плазмы каждые 5–10 мин с использованием глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Общая продолжительность диагностического теста составляла 3,5-4 ч. ИР характеризуется показателем М-индекса, определяющего количество поглощаемой декстрозы на килограмм массы тела пациента в минуту



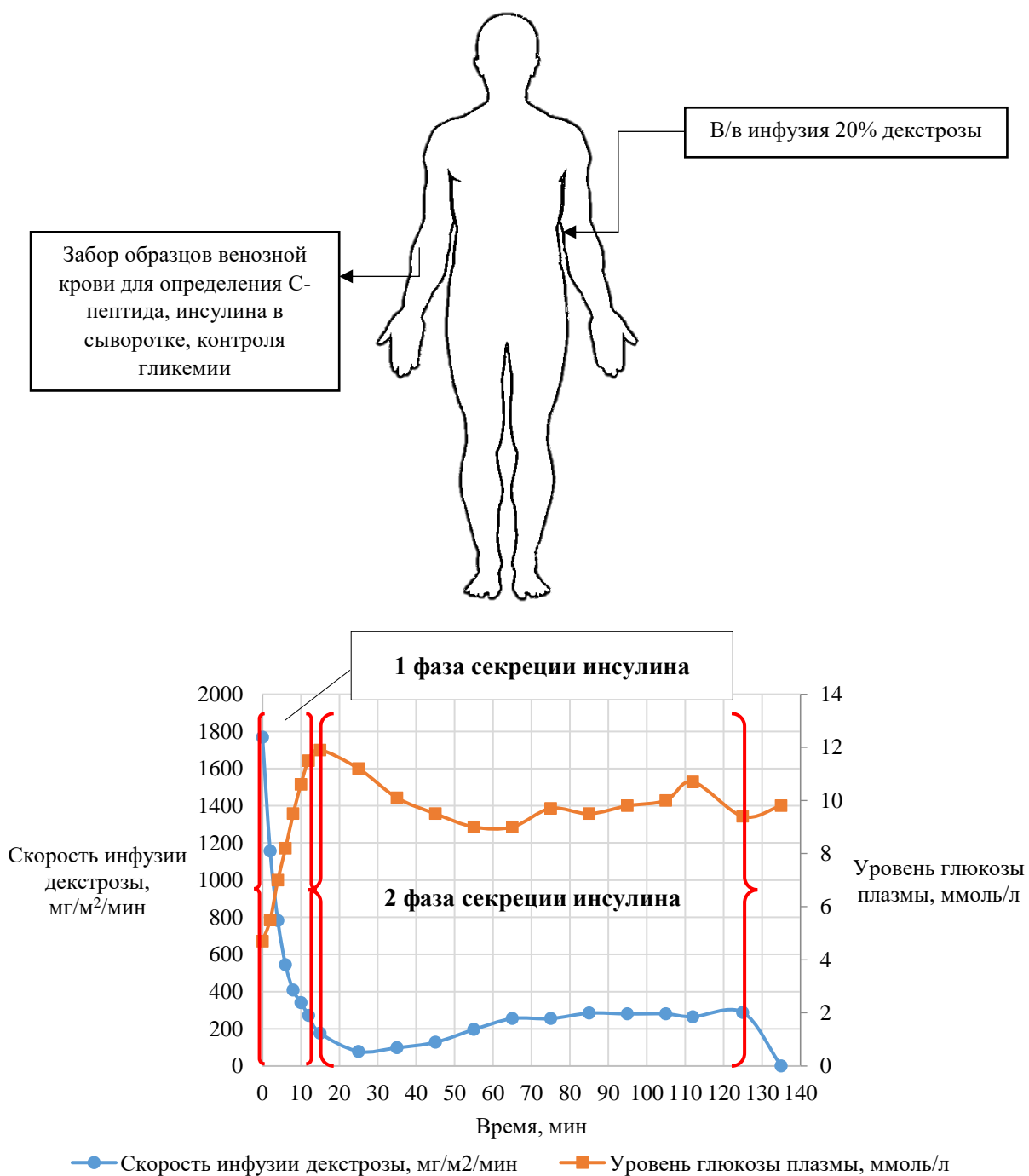
(мг/кг×мин) на фоне равновесного состояния. Степень тяжести ИР по данным М-индекса определялась согласно следующим значениям:  $\leq 2$  — тяжелая, 2–4 — средняя; 4–6 — легкая,  $>6$  — отсутствие ИР [135].



**Рисунок 3.** Схема проведения гиперинсулинемического зугликемического клэмп-теста. *Адаптировано из статьи Майорова А.Ю. и соавт. [136]*

**Гипергликемический клэмп-тест** также выполнялся утром натощак согласно модифицированной методике на основе алгоритма, предложенного R.

DeFronzo [32, 101, 106]. Участникам исследования в течение 2 ч 5 минут непрерывно вводился 20% раствор глюкозы в несколько этапов: 1) «прайминг доза» вводилась в течение 15 мин с целью повышения уровня глюкозы в плазме крови и внесосудистом пространстве; 2) «поддерживающая доза» рассчитывалась каждые 5 мин для удержания гликемии на уровне желаемого плато. Общая иницирующая доза, необходимая для поднятия гликемии за первые 15 мин составляла около 9,622 мг/м<sup>2</sup>. Из периферического катетера, установленного в противоположную инфузии раствора декстрозы руку исходно и каждые 2 минуты в течение первых 15 минут производился забор крови для определения инсулина, С-пептида в 1 фазу инсулиновой секреции, далее – каждые 10 мин, для определения гликемии – каждые 5 мин. Скорость введения раствора глюкозы корректировалась через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия) для поддержания постоянной концентрации глюкозы венозной плазмы  $10 \pm 0,7$  ммоль/л. Контроль глюкозы также осуществлялся при помощи глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Общая длительность данного теста составляла 125 мин, схема представлена на рис. 4. Первая фаза секреции инсулина и С-пептида, соответствующая выбросу накопленных в  $\beta$ -клетках гормонов, вычислялась как площади под кривыми (Area Under Curve, AUC) показателей концентрации инсулина и С-пептида за 7 измерений на 0, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 мин, вторая фаза, соответствующая выбросу синтезированных *de novo* гормонов, - как AUC показателей концентрации инсулина и С-пептида в течение периода гипергликемического «плато» (с 15 по 125 мин).



**Рисунок 4.** Схема проведения гипергликемического клэмп-теста.

#### 2.4.2 Инструментальные методы

Масса тела измерялась при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия), рост – с помощью медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывался по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела натошак (кг)}/\text{рост}^2 \text{(м}^2\text{)}$ .

Биоимпедансометрия для оценки состава тела осуществлялась с помощью анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея). Исследование проводилось натощак до начала одного из клэмп-тестов.

Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). УЗИ почек проводилось на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония).

### **2.4.3 Генетическое исследование**

Генетическое исследование проводилось 17 пациентам. В 13 случаях применялся метод полного секвенирования гена *MEN1* по Сэнгеру. Для 4 пациентов использовалась панель SeqCap EZ Prime Choice (Roche Sequencing Solutions, США), в состав которой входят кодирующие области 11 генов, ассоциированных с развитием ПППТ (*CDC73*, *MEN1*, *CASR*, *GCM2*, *RET*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*). Секвенирование данной панели проводили на секвенаторе Illumina MiSeq (Illumina, США).

### **2.5 Этическая экспертиза**

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проект научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25.07.2018 (протокол №14).

### **2.6 Статистический анализ**

Размер выборок предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США).

Описательная статистика количественных переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. 95% ДИ для частот рассчитывались методом Клоппера-Пирсона.

Сравнительный анализ двух независимых исследуемых групп (подгрупп) по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест), трех и более групп - с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест). Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йетса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера.

Сравнительный анализ показателей исследуемых зависимых групп (до и после хирургического лечения) по количественным показателям выполнен при помощи критерия Вилкоксона (W-тест). Корреляционный анализ количественных параметров проведен с помощью метода Спирмена.

Уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга, после чего значения P в диапазоне между рассчитанным  $P_{0\max}$  и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Для определения совокупности факторов, ассоциированных с различными нарушениями углеводного обмена, было построено дерево решений с использованием библиотеки Scikit-learn 1.0.2 для языка программирования Python 3.1 в среде Google Colab. Дерево решений состоит из узлов и листьев. Узлы содержат решающие правила и проводят проверку наблюдений на соответствие выбранного атрибута (независимой переменной) обучающего множества. Листья представляют собой конечные узлы дерева.

В каждом узле дерева отражены следующие показатели:

- Индекс Джини (индекс примеси Джини, *gini*) – индекс, отражающий вероятность неправильной классификации случайно выбранного пациента. Индекс Джини для каждого узла вычислялся по формуле:

$$gini = 1 - \sum_{i=1}^2 (p_i)^2$$

где  $p_i$  – общее количество пациентов. Таким образом, индекс Джини равен 1 минус сумма отношений количества пациентов каждого из двух классов к общему количеству пациентов, прошедших через узел, возведенных в квадрат.

- Размер выборки в узле (samples) – количество пациентов, прошедших через узел.
- Превалирующий класс в узле (class).

Для решающего правила рассчитывались следующие операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Для валидации полученного решающего правила использовали разделение исходной общей выборки на обучающую и тестовую в соотношении 7:3, соответственно. При попадании операционных характеристик тестовой выборки в ДИ операционных характеристик обучающей, правило считалось прошедшим валидацию.

Для расчета вероятности наличия нарушений углеводного обмена при получении положительного прогноза (наличие нарушений углеводного обмена) в ходе применения решающего правила использовалась теорема Байеса:

$$\Pr(A|X) = \frac{\Pr(X|A) \times \Pr(A)}{\Pr(X|A) \times \Pr(A) + \Pr(X|\text{not}A) \times \Pr(\text{not}A)}$$

где  $\Pr(A|X)$  - вероятность наличия нарушений углеводного обмена (A) при положительном результате применения решающего правила (X);  $\Pr(X|A)$  - вероятность положительного результата (X) в случае, когда пациент действительно имеет нарушения углеводного обмена (A);  $\Pr(A)$  - вероятность наличия нарушений углеводного обмена при ПГПТ;  $\Pr(\text{not}A)$  - вероятность отсутствия нарушений углеводного обмена при ПГПТ;  $\Pr(X|\text{not}A)$  – вероятность получения положительного результата при истинном отсутствии нарушений углеводного обмена.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика группы пациентов I части исследования

#### 3.1.1 Общая характеристика группы пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Исследование проведено на основании данных историй болезни 367 пациентов с ПГПТ. Медиана возраста в общей группе составила 59 лет [52; 66], гендерное соотношение (мужчины : женщины) – 1:11, медиана продолжительности основного заболевания - 1 год [1; 3]. У 10 пациентов установлен синдром МЭН-1 на основании соответствия клиническим и/или генетическим критериям диагноза. Подробная характеристика данных пациентов представлена ниже.

Основные лабораторные показатели минерального обмена общей группы пациентов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Показатели минерального обмена в общей группе пациентов

Показатель, единицы измерения	РИ	N	Me [Q1; Q3]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	367	2,68 [2,56; 2,88]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	322	1,30 [1,25; 1,38]
ПТГ, пг/мл	16-65	367	144,5 [109,7; 243,4]
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	362	0,87 [0,76; 0,97]
Креатинин, мкмоль/л	Ж – 50-98 М – 63-110	367	68,4 [62,7; 75,3]
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	367	84 [74; 96]
25(ОН)D, нг/мл	30-100	245	22,7 [15,4; 31,1]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-150	326	91 [70; 118]
ОК, нг/мл	15-46	293	46,6 [29,7; 75,6]
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1	274	0,86 [0,5; 1,3]
	М – 0,1-0,85	20	0,99 [0,61; 2,04]

Показатель, единицы измерения	РИ	N	Me [Q1; Q3]
СТх, нг/мл	Общая группа	294	0,87 [0,53; 1,32]

Более трети пациентов имели сочетание костных и висцеральных осложнений – 44%, 95% ДИ [38,5%-49%] (160/367), только висцеральные проявления наблюдались в 23% случаев [19%-27,5%] (84/367), из них изолированный нефролитиаз/нефрокальциноз – 14% [11%-18,5%] (53/367), изолированное снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,6% [0,6%-3,5%] (6/367). Поражение только со стороны костной ткани было диагностировано в 21% [17%-26%] случаев (78/367). Бессимптомная форма ПГПТ (без классических осложнений заболевания) диагностирована у 12% [9%-16%] пациентов (45/367).

Метаболические параметры общей группы представлены в таблице 2.

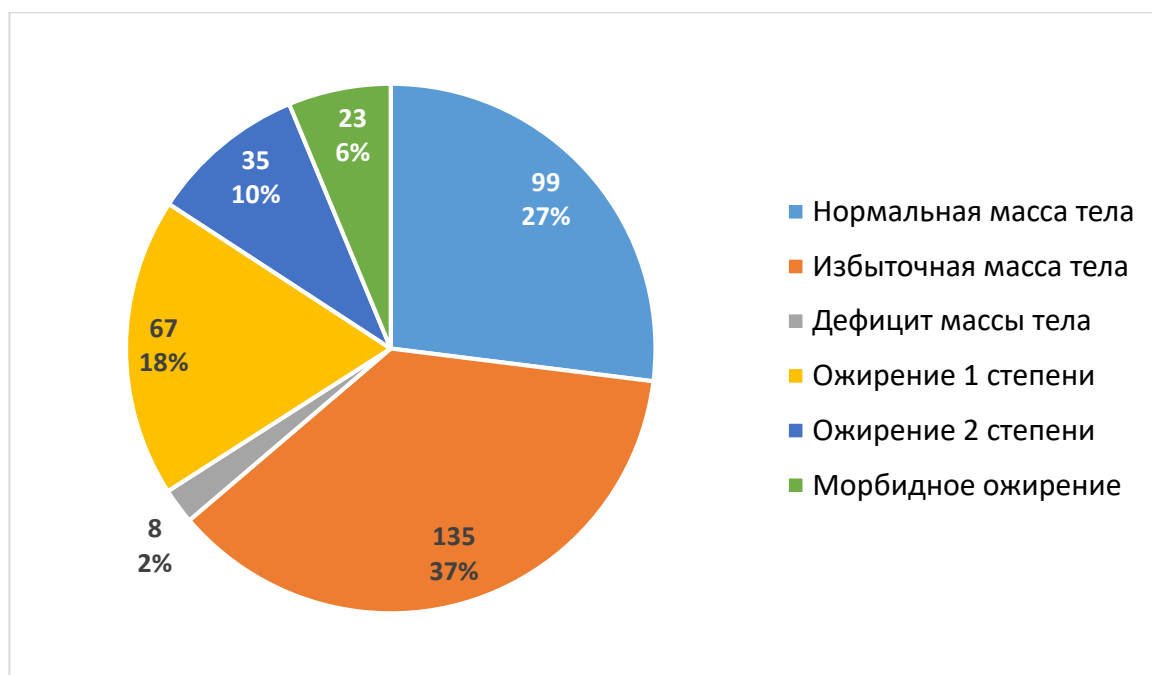
**Таблица 2.** Основные метаболические показатели в общей группе пациентов

Показатель, единицы измерения	РИ	N	Me [Q1; Q3]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18-24,9	367	27,6 [24,4; 31,3]
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1-6,1	347	5,2 [4,8; 5,6]
Гликированный гемоглобин, %	4-6	80	5,8 [5,5; 6,7]
ОХ, ммоль/л	3,3-5,2	363	5,5 [4,6; 6,4]
ЛПНП, ммоль/л	1,1-3,0	357	3,5 [2,7; 4,3]
ЛПВП, ммоль/л	Ж – 1,15-2,6	294	1,3 [1,1; 1,6]
	М – 0,9-2,6	27	1,1 [0,9; 1,3]
	Общая группа	321	1,3 [1,1; 1,5]
ТГ, ммоль/л	0,1-1,7	358	1,3 [0,9; 1,8]
Мочевая кислота, мкмоль/л	Ж – 142-339	274	338,2 [288,4; 398,1]
	М – 202-416	24	409 [362,8; 493,7]
	Общая группа	298	342,2 [293,4; 407,2]

В исследуемой группе нормальную массу тела, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), имели только 27%, 95% ДИ [22,5%-32%] (99/367), в то время как на избыточную массу тела и ожирение



пришелся 71% случаев. Различные отклонения массы тела пациентов представлены на рис. 5.



**Рисунок 5.** Частота различных изменений массы тела пациентов с ППТ (n = 367)

Пациенты с дефицитом массы тела отличались более молодым возрастом и активностью заболевания, характеризующейся крайне высокими показателями ПТГ и маркеров костного обмена при сохранной фильтрационной функции почек. Напротив, лица с избыточной массой тела и ожирением характеризовались умеренным повышением ПТГ и верхне-нормальной концентрацией костных метаболитов и соответствовали более старшей возрастной категории. Сравнительные данные больных ППТ с различным ИМТ представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Сравнительные данные минерального обмена у пациентов с различным ИМТ

Показатель, единицы измерения	РИ	Дефицит массы (n=8)	Нормальная масса тела (n=99)	Избыточная масса тела (n=135)	Ожирение (n=125)	P <sup>1</sup> , Н-тест
Возраст, лет	-	31 [24; 63,5]	56 [43; 66]	59 [53; 67]	60 [55; 66]	<b>0,004</b>

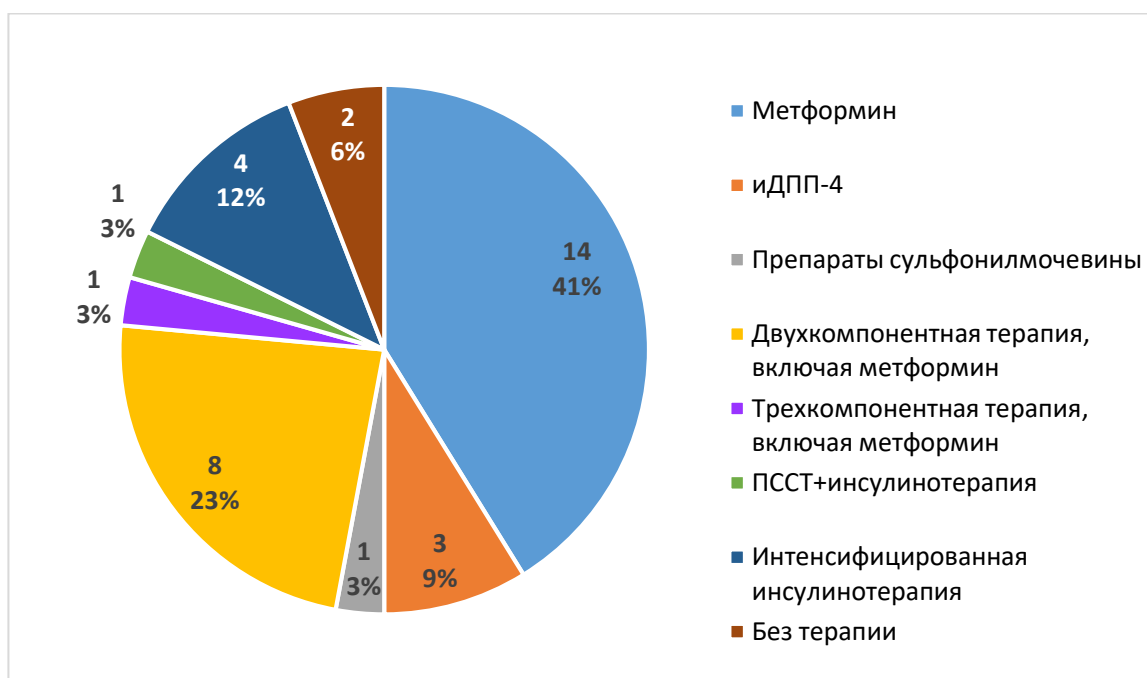
Продолжение таблицы 3

Показатель, единицы измерения	РИ	Дефицит массы (n=8)	Нормаль- ная масса тела (n=99)	Избыточ- ная масса тела (n=135)	Ожире- ние (n=125)	P <sup>1</sup> , Н- тест
Альбумин- скорректиро- ванный кальций, ммоль/л	2,15- 2,55	2,85 [2,64; 3,28]	2,66 [2,55; 2,88]	2,7 [2,57; 2,91]	2,67 [2,57; 2,83]	0,257
ПТГ, пг/мл	16- 65	363,3 [175,5; 801,1]	140,9 [110,6; 286,4]	149,5 [115; 237,1]	132 [100,7; 211,6]	<b>0,030</b>
Фосфор, ммоль/л	0,74- 1,52	0,82 [0,66; 0,87]	0,86 [0,75; 0,94]	0,85 [0,75; 0,95]	0,9 [0,79; 1,0]	<b>0,038</b>
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	111 [90,2; 124,5]	88,5 [73; 98,9]	83 [74; 94]	84 [74; 94]	<b>0,014</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40- 150	132,5 [97,5; 404,5]	83,5 [64;111,5]	96 [72; 119]	90 [83; 116]	<b>0,019</b>
ОК, нг/мл	15- 46	196 [98; 300]	52 [36; 85]	49 [28; 96]	40 [28; 54]	<b>&lt;0,001</b>
СТх, нг/мл	Ж – 0,3- 1,1 М – 0,1- 0,85	1,72 [1,15; 4,19]	0,99 [0,58; 1,5]	0,93 [0,5; 1,4]	0,77 [0,49; 1,04]	<b>0,016</b>

P<sup>1</sup> – уровень значимости при одновременном сравнении 4 подгрупп. Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 8 гипотез (P<sub>0 max</sub> = 0,044). Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

При попарном сравнении подгрупп статистически значимые различия по pСКФ выявлены между пациентами с дефицитом и избыточной массой тела (P = 0,025), дефицитом массы и ожирением (P = 0,022). При этом отличия пациентов с низким ИМТ от других подгрупп по альбумин-скорректированному кальцию, ПТГ и ЩФ при попарном анализе статистической значимости не достигли.

Частота начальных нарушений углеводного обмена (НГН и НТГ) составила 4,9%, 95% ДИ [3%-8%] (18/367): 1,9% [0,8%-4%] (7/367) и 3,0% [1,5%-5%] (11/367), соответственно. СД 2 типа был диагностирован у 12%, 95% ДИ [9%-16%] (45/367), еще до выявления патологии ОЦЖ (случаев впервые выявленного СД не было). Среди пациентов с СД 80% человек (36/45) получали сахароснижающую терапию. Спектр получаемых препаратов представлен на рис. 6.



**Рисунок 6.** Препараты, принимаемые пациентами с ПГПТ и сопутствующим сахарным диабетом (n = 45)

Примечание: метформин - 14; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) – 3; комбинация метформин + иДПП-4 – 3; комбинация метформин + агонист рецептора ГПП-1 – 1; комбинация метформин + ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) – 2; препараты сульфонилмочевины – 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины – 2; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + иНГЛТ-2 – 1; комбинация метформин + препарат сульфонилмочевины + инсулин пролонгированного действия – 1; интенсифицированная инсулинотерапия – 4.

Гиперхолестеринемия (по уровню ЛПНП) выявлена у 66%, 95% ДИ [61%-71%] (243/367), в сочетании с гипертриглицеридемией – у 24,5% [20%-29%] (90/367). Изолированная гипертриглицеридемия отмечена в 5% [3%-8%] (19/367). При этом 22% [18%-27%] (81/367) от общего числа пациентов получали

гиполипидемическую терапию: статинами – в 96% (78/81), эзетемибом – 1% (1/81), комбинацию статинов + эзетемиб – 2,5% (2/81). Из них на фоне получаемой терапии гиперхолестеринемия сохранялась у 30% (24/81), изолированная гипертриглицеридемия – у 15% (12/81). Сочетание различных нарушений углеводного и жирового обмена в исследуемой группе больных отмечено в 14% [10%-18%] (50/367).

Повышение уровня мочевой кислоты отмечено у 40%, 95% ДИ [34,5%-45%] (145/367), получали терапию аллопуринолом лишь 8 человек, при этом у шестерых показатели мочевой кислоты сохранялись выше референсного диапазона.

Также у пациентов с ПГПТ дополнительно проанализированы основные факторы, определяющие сердечно-сосудистые риски: пол, возраст (мужчины  $\geq$  55 лет, женщины  $\geq$  65 лет), дислипидемия (ЛПНП  $>$  3,0 ммоль/л, ТГ  $>$  1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов), глюкоза натощак  $\geq$  5,6 ммоль/л или нарушения углеводного обмена различной степени тяжести, избыточная масса тела или ожирение (ИМТ  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup>), гиперурикемия (мочевая кислота у женщин  $>$  339 мкмоль/л, у мужчин  $>$  416 мкмоль/л), ХБП с рСКФ  $<$  60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие сопутствующей артериальной гипертензии. Так, 65% больных ПГПТ имели по крайней мере 3 фактора сердечно-сосудистого риска, включая 23% всех случаев с наличием 5 и более факторов.

### **3.1.2 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в общей группе пациентов с первичным гиперпаратиреозом**

В общей группе участников исследования был проведен корреляционный анализ между показателями минерального обмена и метаболическими параметрами (при проверке 99 гипотез  $P_{0\max} = 0,007$ ).

По полученным результатам уровень гликемии натощак умеренно ассоциирован с показателями костного обмена: с концентрацией ОК ( $r_1 = -0,243$ ,  $P_1 < 0,001$ , метод Спирмена) и СТх ( $r_2 = -0,255$ ,  $P_2 < 0,001$ , метод Спирмена). Показатель гликированного гемоглобина имеет тенденцию к отрицательной

корреляции с данными параметрами: с ОК ( $r_1 = -0,328$ ,  $P_1 = 0,009$ , метод Спирмена), с СТх ( $r_2 = -0,259$ ,  $P_2 = 0,040$ , метод Спирмена). Помимо этого, показатели углеводного обмена зависят от фильтрационной функции почек: выявлена тенденция к положительной корреляции гликемии через 120 мин в ходе ПГТТ с уровнем креатинина ( $r = 0,525$ ,  $P = 0,010$ , метод Спирмена), значение рСКФ имеет тенденцию к отрицательной корреляции с гликемией натощак и умеренной корреляции с уровнем гликированного гемоглобина ( $r_1 = -0,142$ ,  $P_1 = 0,008$ ;  $r_2 = -0,253$ ,  $P_2 = 0,024$ , соответственно, метод Спирмена).

Отмечается обратная связь ИМТ пациентов со значением ОК ( $r = -0,2$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена). Уровень ионизированного кальция имеет тенденцию к положительной корреляции, а альбумин-скорректированного кальция статистически значимую с показателями ТГ ( $r_1 = 0,127$ ,  $P_1 = 0,024$ ;  $r_2 = 0,157$ ,  $P_2 = 0,003$ , соответственно, метод Спирмена). Уровень кальциемии также демонстрирует отрицательную связь с ЛПВП (для альбумин-скорректированного кальция ( $r = -0,195$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена). ПТГ показал отрицательную корреляцию с уровнем ЛПВП ( $r = -0,172$ ,  $P = 0,002$ , метод Спирмена), уровень 25(ОН)D не имел значимого влияния на показатели липидного обмена при ПГТТ. Концентрация щелочной фосфатазы имела статистически значимую корреляцию с уровнем ТГ и ЛПВП ( $r_1 = 0,220$ ,  $P_1 < 0,001$  и  $r_2 = -0,228$ ,  $P_2 < 0,001$ , соответственно, метод Спирмена). Показатели липидного профиля ожидаемо зависели от состояния фильтрационной функции почек: ТГ положительно коррелировали с уровнем креатинина крови ( $r = 0,232$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена), и отрицательно – с показателем рСКФ ( $r = -0,214$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена).

С увеличением длительности ПГТТ прослеживается тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты ( $r = 0,125$ ,  $P = 0,032$ , метод Спирмена). По-видимому, данный показатель может зависеть от тяжести заболевания, о чем свидетельствует положительная корреляция с уровнем альбумин-скорректированного кальция ( $r = 0,21$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена), щелочной

фосфатазы ( $r = 0,148$ ,  $P = 0,015$ , метод Спирмена), отрицательная корреляция со значением рСКФ ( $r = -0,386$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена).

### 3.1.3 Факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Для исключения возможного влияния медикаментозной терапии на полученные результаты мы проанализировали пациентов, которые не получали препараты, оказывающие влияние на минеральный обмен ( $n = 307$ ). На основании наличия различных нарушений углеводного обмена (НГН / НТГ / СД 2 типа) были выделены две подгруппы: подгруппа 1 – пациенты без нарушений углеводного обмена ( $n = 252$ ); подгруппа 2 – пациенты с нарушениями углеводного обмена ( $n = 55$ ). Результаты сравнительного анализа показателей минерального обмена в подгруппах представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Сравнительные данные показателей минерального обмена у пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них

Показатель	РИ	Подгруппа 1		Подгруппа 2		P, U-тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет	-	252	58 [50; 66]	55	60 [55; 70]	<b>0,011</b>
Продолжительность ПГПТ, лет	-	251	1 [1; 3]	55	1 [1; 3]	0,220
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,5-24,9	252	27,2 [24,2; 30,4]	55	32,7 [28,1; 39,4]	<b>&lt;0,001</b>
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	2,15-2,55	249	2,68 [2,57; 2,87]	55	2,66 [2,56; 2,83]	0,717
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	249	0,87 [0,77; 0,96]	54	0,9 [0,8; 1,0]	0,069
ПТГ, пг/мл	16-65	252	137 [106,4; 214,9]	55	128,7 [105,9; 197,6]	0,414
ОК, нг/мл	15-46	196	48,1 [34; 76,3]	43	33,1 [20,8; 51,8]	<b>&lt;0,001</b>

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 7 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,021$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Далее с целью выделения совокупности факторов, ассоциированных с наличием нарушений углеводного обмена, было построено дерево решений. В

список потенциальных предикторов вошли параметры, показавшие статистически значимые различия при сравнительном анализе подгрупп: возраст пациента на момент обследования, наличие ожирения и уровень ОК. Откликом являлось наличие нарушений углеводного обмена.

После исключения наблюдений с пропущенными значениями параметров размер общей выборки составил 239 пациентов. Далее она была разделена на 2 части: обучающую и тестовую в соотношении 7:3, соответственно. В обучающую выборку вошли 167 человек, среди которых 18% ( $n = 30$ ) имели нарушения углеводного обмена. Тестовая выборка включала 72 пациента, нарушения углеводного обмена наблюдались также в 18% случаев ( $n = 13$ ). Построенное дерево-решений представлено на рис. 7.

С целью формирования решающего правила был выделен лист (конечный узел) с превалирующим классом 1 (наличие нарушений углеводного обмена) и наименьшим индексом Джини. В результате разработано решающее правило: при отсутствии ожирения и уровне ОК более 36,8 нг/мл у пациентов с ПППТ шансы нарушений углеводного обмена в 25 раз ниже, чем при сочетании ожирения и концентрации ОК 36,8 нг/мл и менее (ОШ = 0,04, 95% ДИ [0,01-0,17]). Матрица классификации представлена в таблице 5.

**Таблица 5.** Матрица классификации пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них в зависимости от наличия ожирения и сывороточной концентрации ОК ( $n = 146$ )

Обучающая выборка		Истина	
		Нарушения углеводного обмена есть	Нарушений углеводного обмена нет
Результат, предсказанный решающим правилом	Ожирение есть, ОК $\leq 36,8$ нг/мл	10	11
	Ожирения нет, ОК $> 36,8$ нг/мл	3	80

Тестовая выборка		Истина	
		Нарушения углеводного обмена есть	Нарушений углеводного обмена нет
Результат, предсказанный решающим правилом	Ожирение есть, ОК $\leq$ 36,8 нг/мл	6	7
	Ожирения нет, ОК $>$ 36,8 нг/мл	2	27

Операционные характеристики решающего правила представлены в таблице 6.

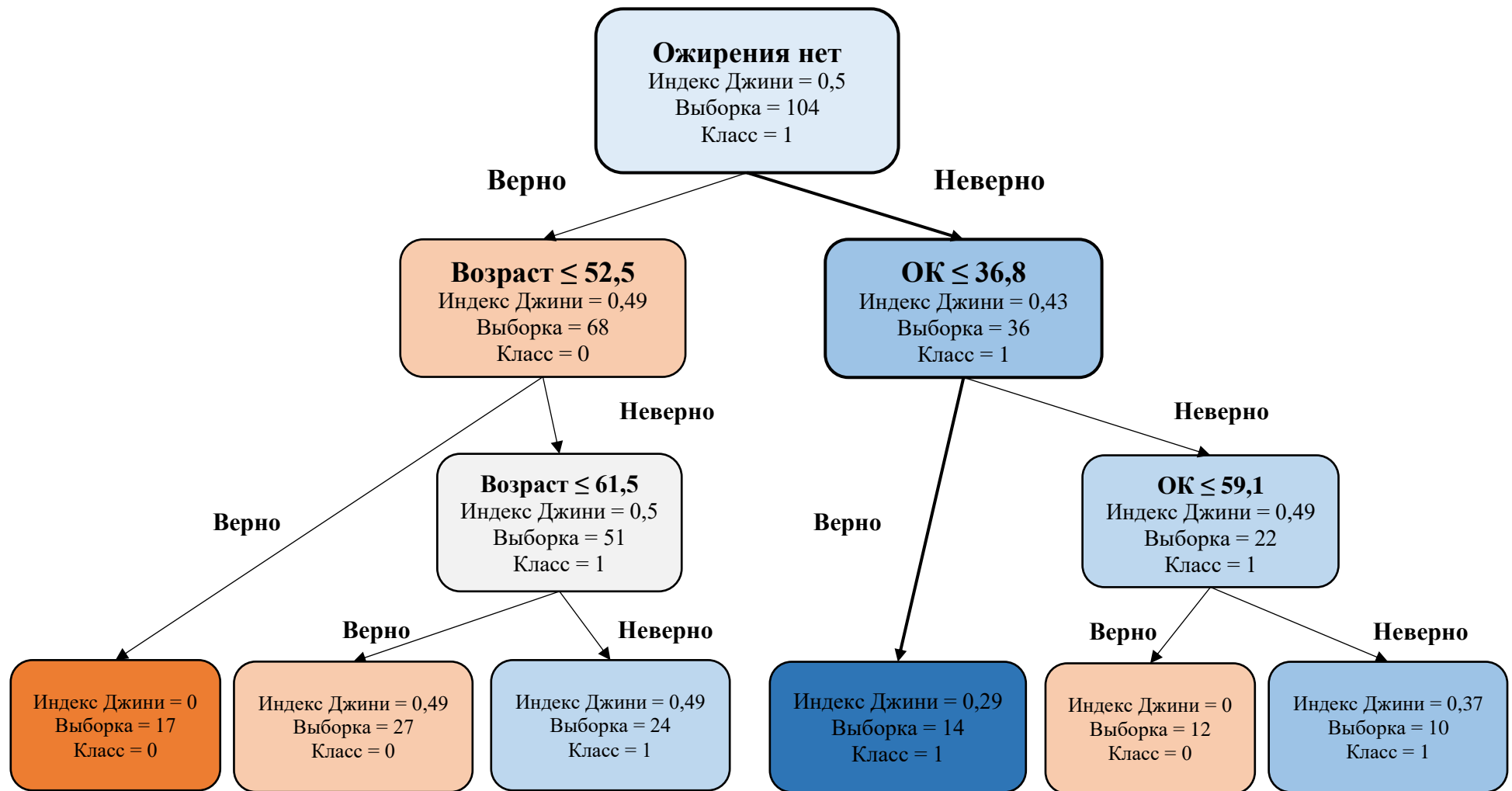
**Таблица 6.** Операционные характеристики решающего правила для классификации пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них

	ДЧ, % [95% ДИ]	ДС, % [95% ДИ]	ПЦПР, % [95% ДИ]	ПЦОР, % [95% ДИ]
Обучающая выборка	77 [46-95]	88 [79-94]	48 [26-70]	96 [90; 99]
Тестовая выборка	75	79	46	93

Все операционные характеристики тестовой выборки попали в ДИ обучающей (модель валидирована). С учетом высокой ПЦОР решающего правила у пациентов с ПГПТ при отсутствии ожирения и концентрации ОК более 36,8 нг/мл шансы наличия нарушений углеводного обмена крайне низкие. В свою очередь, сочетание ожирения и уровня ОК меньше 36,8 нг/мл у пациента с ПГПТ может служить потенциальным фактором риска предиабета или СД 2 типа. Вероятность выявления нарушений углеводного обмена у пациента с ПГПТ при совокупности данных параметров составляет 19,8% (согласно теореме Байеса).

При выделении подгрупп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии, а также гиперурикемии статистически значимых различий по показателям минерального обмена между ними не обнаружено. В связи с этим построение аналогичных алгоритмов определения совокупности факторов, ассоциированных с этими обменными нарушениями, не выполнялось.





**Рисунок 7.** Дерево решений, определяющее совокупность факторов, ассоциированную с нарушениями углеводного обмена, у пациентов с ПГПТ (обучающая выборка,  $n = 167$ ). Класс 1 – наличие нарушений углеводного обмена; класс 0 – отсутствие нарушений углеводного обмена

### 3.1.4 Характеристика подгруппы пациентов с МЭН-1 синдромом

Пациенты с МЭН-1 синдромом составили 2,7% от общей группы больных с ПГПТ, их основная характеристика представлена в таблице 7.

СД 2 типа на фоне ожирения (при поступлении в стационар ИМТ 35,3 кг/м<sup>2</sup>) ранее был диагностирован у 1 мужчины 53 лет (С.), за 6 лет до выявления нарушений минерального обмена. Обращало на себя внимание тяжелое течение ПГПТ с выраженной гиперкальциемией и повышением ПТГ на фоне ХБП смешанного генеза. При этом значимого снижения МПК у пациента не отмечено. Нейроэндокринная опухоль (НЭО) хвоста ПЖ визуализированы незадолго до госпитализации в стационар при проведении МСКТ по поводу нефролитиаза и позже подтверждены данными ПЭТ-КТ с 18-фторглюкозой и МРТ, гормональная активность не обнаружена. На момент обследования пациент получал терапию линаглиптином 5 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут с оптимальным контролем показателей углеводного (гликированный гемоглобин 6,1%) и липидного обмена (ЛПНП 1,8 ммоль/л), отмечалась умеренная гиперурикемия. По результатам ранее проведенного обследования был подтвержден атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозами различных локализаций 25-30%, артериальная гипертензия 3 степени. Таким образом, у пациента определялся очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. С учетом абсолютных показаний к ПТЭ пациент направлен в специализированное хирургическое отделение, в дооперационном периоде рекомендован прием цинакальцета и проведение генетического исследования.

У пациентки В. 64 лет в анамнезе длительно наблюдалось повышение гликемии натощак до 8 ммоль/л при самоконтроле с помощью глюкометра, проводилось лечение гликлазидом, метформином с последующей самостоятельной отменой препаратов в связи с нестабильными показателями глюкозы крови. НГН подтверждена в стационаре на «чистом» фоне по результатам ПГТТ, уровень гликированного гемоглобина составил 5,7%, значимых отклонений других метаболических параметров не было отмечено.

Пациентке была рекомендована коррекция питания под контролем гликемии. Помимо ПГПТ на развитие нарушений углеводного обмена могли повлиять вторичная гиперпролактинемия вследствие синдрома «пустого» турецкого седла (пролактин биоактивный 1054 мЕд/л (РИ 64-395)), впервые выявленные НЭО ПЖ с неуточненной гормональной активностью, умеренное повышение уровня гастрина до 125 пг/мл (РИ 13-115). Признаков гормональной активности диагностированного при МСКТ образования левого надпочечника не было выявлено. Через 6 месяцев после плановой субтотальной ПТЭ пациентке проведено хирургическое удаление опухоли ПЖ с регионарными лимфатическими узлами, субтотальная адреналэктомия слева. Согласно гистологическому исследованию НЭО ПЖ соответствовали Grade 1 и 3 (Ki67 2% и 40% соответственно), образование левого надпочечника представляло собой аденокортикальную аденому. При генетическом исследовании обнаружена мутация с.1142dupT в гене *MEN1*. Спустя 1 год после ПТЭ и 7 месяцев после операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства на фоне рационального питания у пациентки показатель гликемии натощак соответствовал 5,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,4%, эндокринная функция ПЖ сохранялась удовлетворительной (ИРИ 4,92 мкЕ/мл (РИ 2,6-24,9)). Отмечена лишь умеренная дислипидемия (ЛПНП 3,3 ммоль/л), в связи с чем рекомендован скрининг атеросклеротических изменений сосудов для определения тактики ведения.

У молодой пациентки Л. 32 лет на фоне длительного лечения пролактиномы, подтверждённого в стационаре ПГПТ диагностирована НТГ (глюкоза через 2 ч после нагрузки в ходе ПГТТ 9,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,0%). Кроме того, выявлена дислипидемия, умеренная гиперурикемия (таблица 7). В ходе дополнительного обследования у женщины визуализированы множественные НЭО ПЖ (от 4 до 9х7,5 мм) и кишечника (до 90 мм) с повышением уровня гастрина до 122 пг/мл, позже определена генетическая мутация в *MEN1* с.784-9G>A. Пациентке последовательно

проведено удаление гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкой кишки, субтотальная ПТЭ с достижением ремиссии ПГПТ. В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

По результатам сравнительного анализа всей подгруппы пациентов с МЭН-1 синдромом и больными со спорадическим ПГПТ ( $n = 10$ ), сопоставимыми по полу, возрасту и ИМТ, статистически значимых различий по основным показателям минерального обмена, а также метаболическим параметрам выявлено не было.

Таблица 7. Характеристика пациентов с МЭН-1 синдромом

№	Пациент	Возраст, лет	Пол	Мутация <i>MEN1</i>	Компоненты МЭН-1 синдрома	Альбумин-скоррект. кальций,	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, пг/мл	рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Глюкоза, ммоль/л	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л
	РИ					2,15-2,55	0,74-1,52	16-65		18,5-24,99	3,1-6,1	3,3-5,2	1,1-3,0	Ж – 1,15-2,6 М – 0,9-2,6	0,1-1,7	Ж – 142-339 М – 202-416
1	В.	64	жен	c.1142dupT	ПГПТ, НЭО ПЖ, аденокортикальная аденома	<b>2,92</b>	0,8	<b>221,0</b>	73	21,5	<b>6,3</b>	4,7	2,6	1,6	1,0	305,1
2	В.	33	жен	c.87 96delAGAG GAGCCG p.E30TfsX86	инсулинома, ПГПТ	<b>2,89</b>	<b>0,73</b>	<b>431,4</b>	115	<b>29,0</b>	6,0	4,8	<b>3,3</b>	1,2	0,9	311,3
3	Д.	48	жен	нет	акромегалия, ПГПТ	2,55	<b>0,59</b>	<b>130,9</b>	92	<b>32,0</b>	5,4	<b>5,3</b>	<b>3,4</b>	1,4	1,0	295,7
4	И.	52	жен	нет	карциноид желудка, ПГПТ	2,51	1,01	<b>105,8</b>	89	<b>32,0</b>	4,9	4,4	2,2	-	<b>2,1</b>	<b>353,7</b>
5	К.	40	жен	c.658T>C:p. W220R	ПГПТ	<b>2,75</b>	0,91	<b>121,5</b>	102	22,4	5,2	<b>6,5</b>	<b>4,9</b>	<b>1,0</b>	1,1	308,3

Жирным выделены значения, отклоняющиеся от референсных диапазонов параметров.

Продолжение таблицы 7

№	Пациент	Возраст, лет	Пол	Мутация <i>MEN1</i>	Компоненты МЭН-1 синдрома	Альбумин-скоррект. калций,	Фосфор, ммоль/л	ПГП, ш/мл	рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Глюкоза, ммоль/л	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л
6	Л.	32	жен	c.784-9G>A	Пролактинома, ПГПТ, НЭО ПЖ, кишечника	<b>2,82</b>	<b>0,71</b>	<b>231,6</b>	100	23,1	5,3	5,2	<b>4,0</b>	<b>0,9</b>	1,2	<b>357,3</b>
7	М.	36	жен	c.1252G>T p. D418Y	ПГПТ, НЭО ПЖ	<b>2,98</b>	<b>0,69</b>	<b>489,8</b>	112	22,5	5,1	4,1	2,4	-	0,8	250,5
8	С.	53	муж	-	ПГПТ, НЭО ПЖ	<b>3,36</b>	1,12	<b>1027</b>	31	<b>35,3</b>	-	3,2	1,8	<b>0,9</b>	1,4	<b>447,1</b>
9	У.	43	жен	c.482G>A:p. G161D	ПГПТ, НЭО ПЖ (инсулин, панкреатический полипептид)	<b>3,08</b>	0,82	<b>534,2</b>	111	<b>25,3</b>	5,4	4,8	<b>3,1</b>	<b>1,1</b>	1,2	273,8
10	И.	24	муж	c.1609G>T, p.Gly537Cys	ПГПТ	<b>2,96</b>	0,8	<b>208,8</b>	120	16,8	4,1	-	-	-	-	-

Жирным выделены значения, отклоняющиеся от референсных диапазонов параметров.

### 3.2 Сравнительный анализ метаболических показателей в различных возрастных подгруппах пациентов с первичным гиперпаратиреозом

С учетом возраст-ассоциированного характера патологии ОЦЖ и метаболических нарушений проведена сравнительная оценка параметров различных видов обмена в подгруппах взрослых пациентов до 50 лет и старше 50 лет (включительно). Основные характеристики подгрупп представлены в таблицах 8 и 9.

**Таблица 8.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена в возрастных подгруппах пациентов

Показатель	РИ	Младше 50		50 лет и старше		P, U-тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	57	1,34 [1,25; 1,42]	265	1,30 [1,25; 1,38]	0,056
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	2,15-2,55	72	2,74 [2,58; 2,97]	292	2,67 [2,56; 2,86]	0,043*
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	71	0,82 [0,72; 0,92]	291	0,88 [0,77; 0,98]	<b>0,007</b>
ПТГ, пг/мл	16-65	73	156 [119; 373]	294	142,7 [105,4; 230,8]	0,090
Креатинин, мкмоль/л	Ж – 50-98 М – 63-110	73	67,0 [61,6; 78,9]	294	68,8 [62,8; 75,0]	0,229
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	73	102 [89; 109]	294	82 [72; 92]	<b>&lt;0,001</b>
25(OH)D, нг/мл	30-100	52	18,2 [11,4; 27,9]	193	23,0 [16,1; 31,5]	0,032*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-150	65	87 [67; 111]	261	91 [71; 118]	0,557
ОК, нг/мл	15-46	54	55,3 [38,7; 110,9]	239	44,5 [28; 71,2]	0,014*
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1 М – 0,1-0,85	54	1,01 [0,61; 1,59]	240	0,85 [0,5; 1,27]	0,025*

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 35 гипотез ( $P_{0\max} = 0,014$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

В подгруппах не выявлено значимых различий в показателях ПТГ, однако у более молодых пациентов наблюдается тенденция к более выраженной гиперкальциемии, активному костному обмену, более низким значениям витамина D. В свою очередь, пациенты 50 лет и старше имеют статистически значимо более низкие значения рСКФ, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте нефролитиаза/нефрокальциноза (55% против 66%,  $P = 0,104$ ;  $\chi^2$ -тест). Кроме того, именно в этой подгруппе чаще встречаются костные осложнения (70% против 42%,  $P < 0,001$ ;  $\chi^2$ -тест), что скорее всего связано со смешанным генезом их развития. Среди пациентов обеих возрастных категорий были лица, на момент первичного обследования принимавшие лекарственные препараты, оказывающие влияние на показатели минерального обмена: цинакальцет (в подгруппе младше 50 лет – 6 человек (8,2%); в подгруппе 50 лет и старше – 20 человек (6,8%)); бисфосфонаты или деносумаб (в подгруппе младше 50 лет – 4 человека (5,5%); в подгруппе 50 лет и старше – 37 человек (12,6%)).

**Таблица 9.** Сравнительный анализ метаболических показателей в возрастных подгруппах пациентов

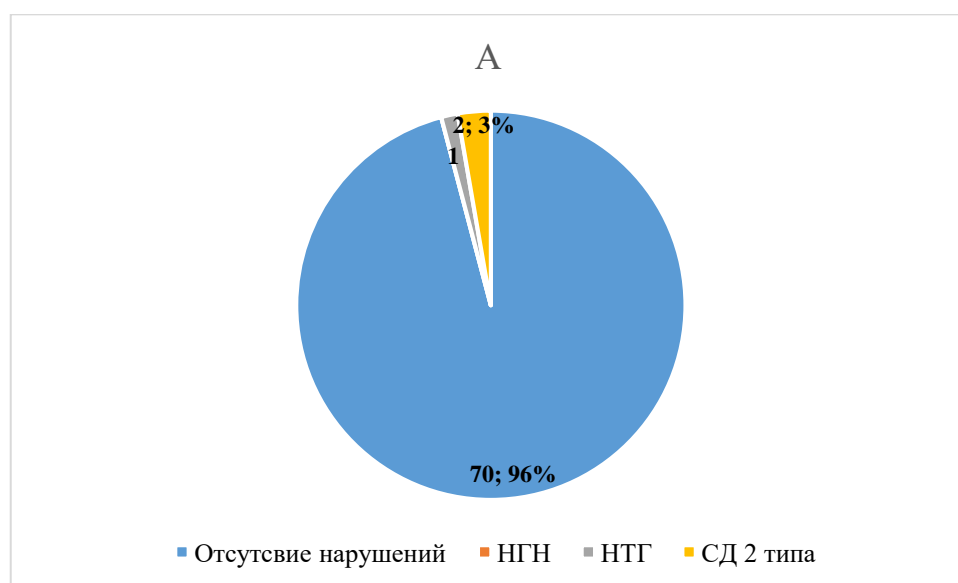
Показатель	РИ	Младше 50 лет		50 лет и старше		P, U-тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18- 24,9	73	24,6 [21,8; 28,3]	293	28,3 [25,2; 32,0]	<b>&lt;0,001</b>
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1- 6,1	70	5,1 [4,7; 5,4]	277	5,2 [4,9; 5,7]	<b>0,002</b>
Гликированный гемоглобин, %	4-6	13	5,3 [5,0; 5,4]	67	6,1 [5,6; 7,1]	<b>&lt;0,001</b>
ОХ, ммоль/л	3,3- 5,2	71	5,1 [4,5; 5,7]	292	5,6 [4,7; 6,4]	0,038*
ЛПНП, ммоль/л	1,1- 3,0	69	3,2 [2,6; 3,9]	288	3,6 [2,7; 4,4]	0,104

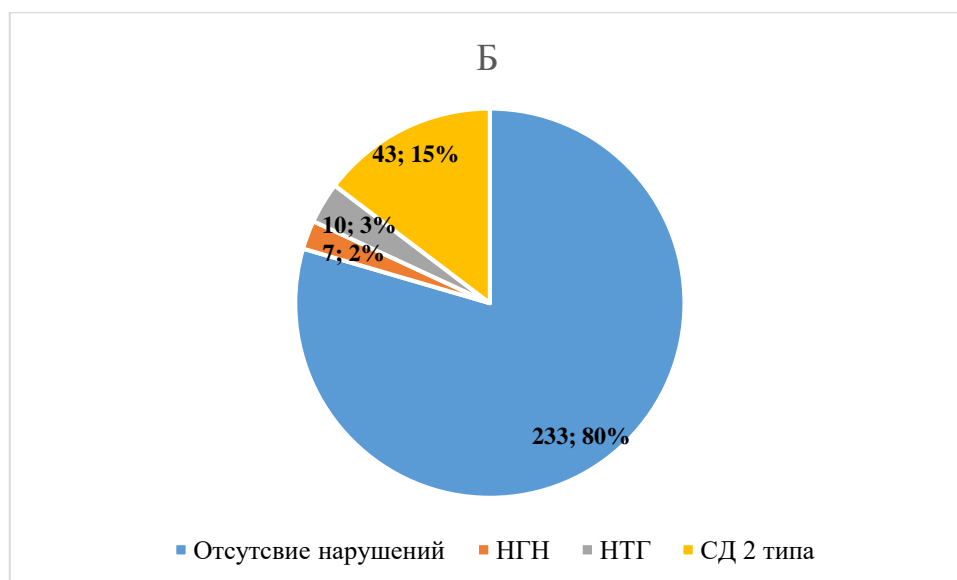


Показатель	РИ	Младше 50 лет		50 лет и старше		P, U-тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ЛПВП, ммоль/л	Ж – 1,15-2,6 М – 0,9-2,6	65	1,27 [1,10; 1,52]	256	1,31 [1,12; 1,55]	0,376
ТГ, ммоль/л	0,1-1,7	69	1,0 [0,8; 1,6]	289	1,3 [0,96; 1,8]	<b>0,009</b>
Мочевая кислота, мкмоль/л	Ж – 142-339 М – 202-416	57	336,2 [287,7; 387,9]	241	345,3 [293,9; 410,8]	0,472

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 35 гипотез ( $P_{0\max} = 0,014$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

У пациентов старшего возраста наблюдаются более высокие показатели углеводного обмена и концентрация ТГ крови, что в целом отражает общепопуляционные тенденции. В этой же подгруппе наблюдается больший ИМТ, и, как следствие, более высокая частота СД 2 типа (15%, 95% ДИ [11%-19%]) (43/293) против 3% [0,3%-9,6%] (2/73),  $P = 0,008$ ;  $\chi^2$ -тест). Начальные изменения углеводного обмена (НГН/НТГ) наблюдались лишь у 1 пациента в возрасте до 50 лет (1,4% [0%-7,4%]) и 17 человек (5,8% [3%-9%]) более старшей возрастной группы ( $P = 0,120$ ;  $\chi^2$ -тест). Структура нарушений углеводного обмена в обеих подгруппах представлена на рис. 8 А, Б.





**Рисунок 8.** Структура нарушений углеводного обмена в различных возрастных группах пациентов с ПГПТ: А – у пациентов в возрасте до 50 лет ( $n = 73$ ); Б – у пациентов 50 лет и старше ( $n = 293$ )

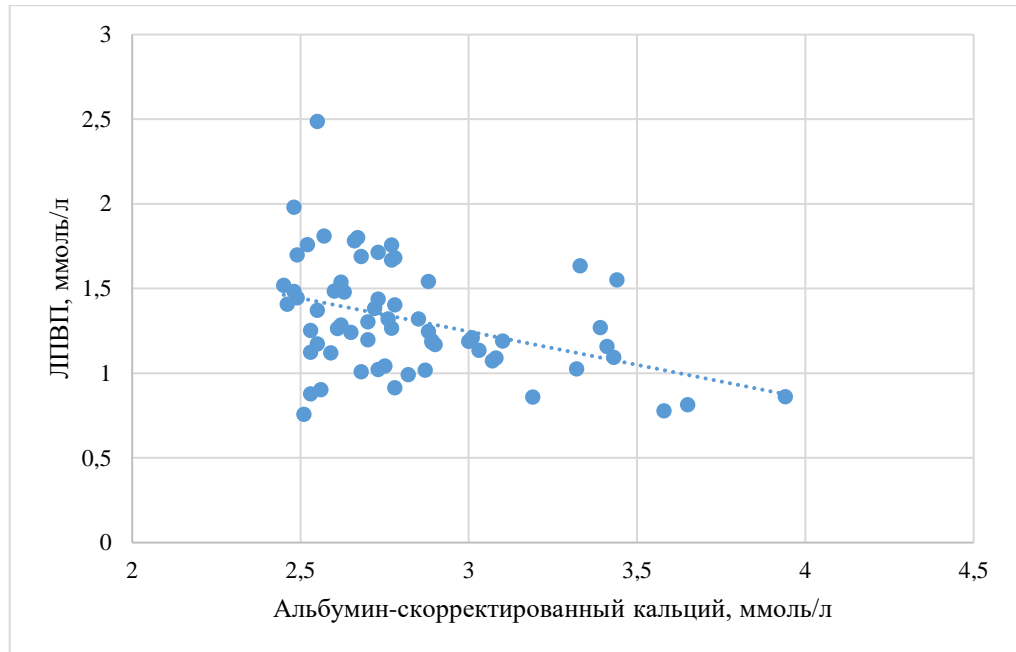
Обращает на себя внимание практически одинаковая частота гиперхолестеринемии (по уровню ЛПНП), гипертриглицеридемии и гиперурикемии (без учета получаемой терапии) среди более молодых и пациентов с ПГПТ, уже имеющих возрастной фактор риска развития этих нарушений: частота гиперхолестеринемии 64% у пациентов до 50 лет против 69% у пациентов в возрасте 50 лет и старше,  $P = 0,394$ ; гипертриглицеридемии - 25% против 32% соответственно,  $P = 0,237$ ; гиперурикемии - 40% против 51% соответственно,  $P = 0,134$ ,  $\chi^2$ -тест. Однако частота приема гиполипидемической терапии в старшей возрастной подгруппе была выше (25% против 5%,  $P < 0,001$ ;  $\chi^2$ -тест).

### **3.2.1 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в подгруппе пациентов с первичным гиперпаратиреозом в возрасте до 50 лет**

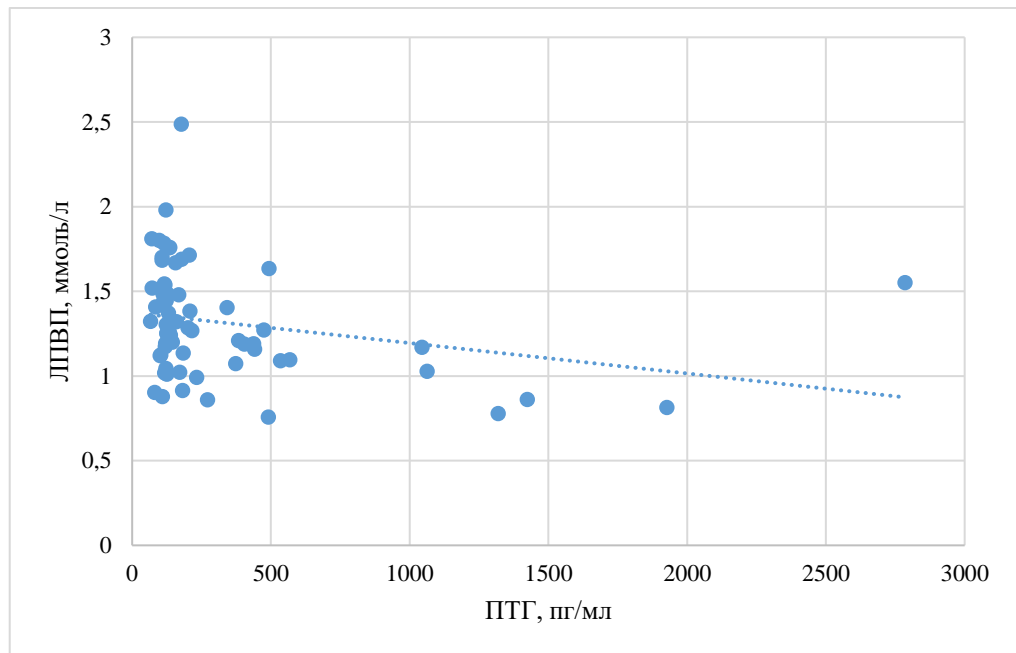
В подгруппе пациентов молодого и среднего возраста до 50 лет результаты корреляционного анализа представлены исходя из значения показателя статистической значимости с учетом поправки на множественные сравнения, рассчитанной при проверке 99 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,005$ ).

Отмечается умеренная отрицательная корреляция гликемии натощак с сывороточной концентрацией СТх ( $r = -0,421$ ,  $P = 0,002$ , метод Спирмена), тенденция к умеренной связи с уровнем ионизированного кальция ( $r = -0,272$ ,  $P = 0,043$ , метод Спирмена), ОК ( $r = -0,345$ ,  $P = 0,011$ , метод Спирмена) и рСКФ ( $r = -0,304$ ,  $P = 0,011$ , метод Спирмена). У небольшого числа пациентов с доступными данными гликированного гемоглобина ( $n = 11$ ) этот показатель имел тенденцию к отрицательной корреляции с маркерами костного обмена (для ОК  $r_1 = -0,687$ ,  $P_1 = 0,020$ , для СТх  $r_2 = -0,650$ ,  $P_2 = 0,030$ , метод Спирмена).

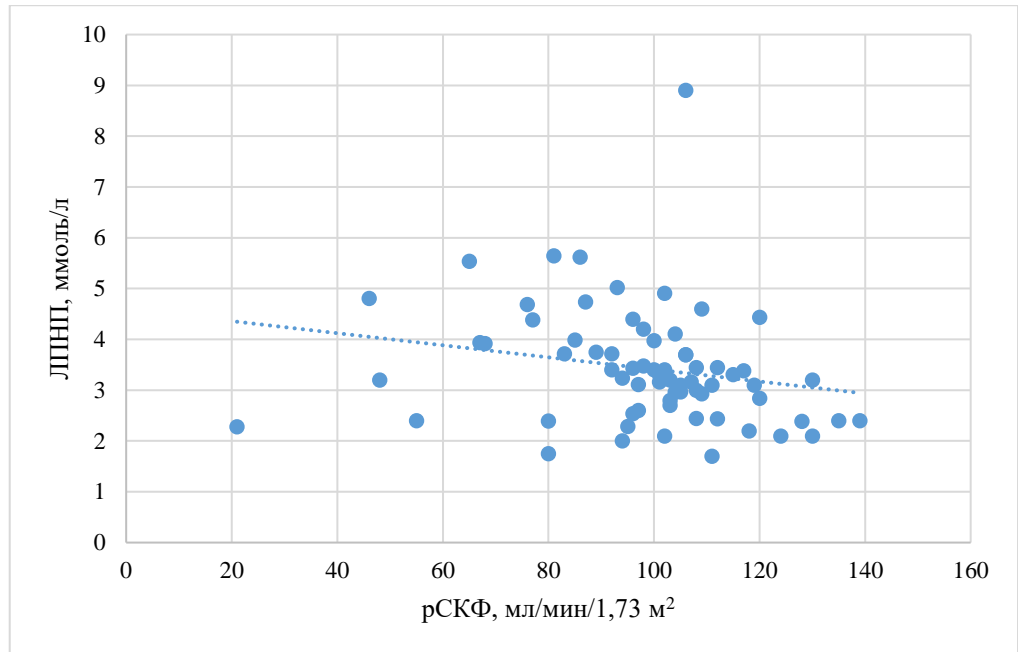
Вес молодых пациентов (с позиции ИМТ) имеет тенденцию к ассоциации с активностью костного метаболизма (для ОК  $r_1 = -0,358$ ,  $P_1 = 0,008$ , для СТх  $r_2 = -0,348$ ,  $P_2 = 0,010$ , метод Спирмена). Из показателей липидного профиля в исследуемой подгруппе значения гиперкальциемии сохраняют связь лишь с ЛПВП (для альбумин-скорректированного кальция  $r = -0,383$ ,  $P = 0,002$ , метод Спирмена (рис. 9)). ПТГ, 25(ОН)D и значения щелочной фосфатазы аналогично взаимосвязаны только с уровнем ЛПВП ( $r_1 = -0,364$ ,  $P_1 = 0,003$  (рис. 10);  $r_2 = -0,339$ ,  $P_2 = 0,019$ ;  $r_3 = -0,519$ ,  $P_3 < 0,001$ , соответственно, метод Спирмена). Значения липидов крови (ОХ, ЛПНП, ТГ) традиционно ассоциируются с фильтрационной функцией почек (для показателя рСКФ  $r_1 = -0,409$ ,  $P_1 < 0,001$ ;  $r_2 = -0,348$ ,  $P_2 = 0,003$ ;  $r_3 = -0,529$ ,  $P_3 < 0,001$ , соответственно, метод Спирмена) (рис. 11, 12).



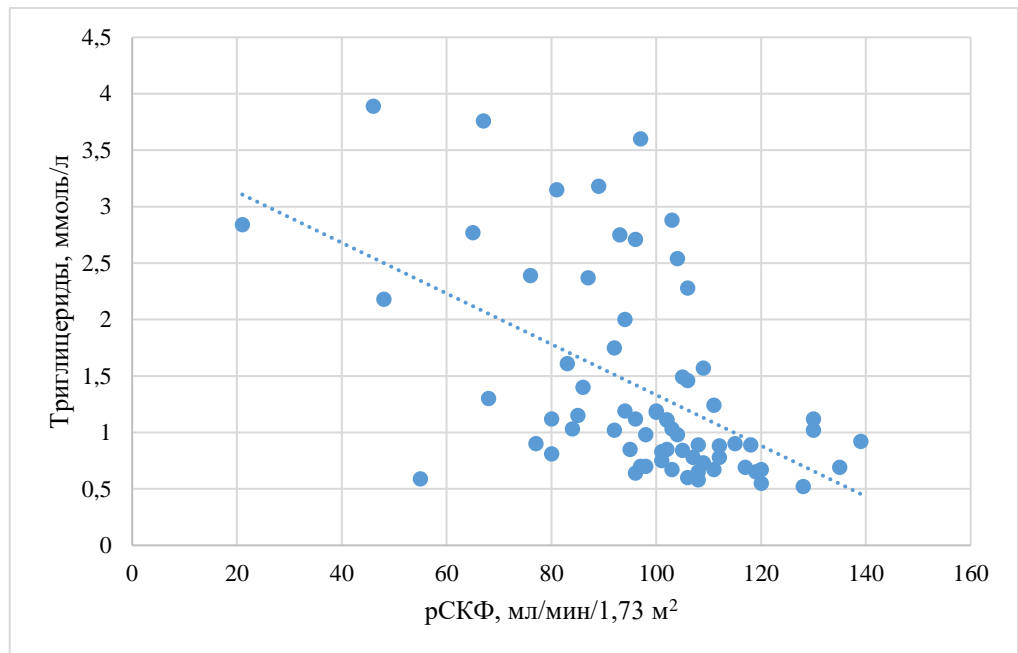
**Рисунок 9.** Отрицательная корреляция показателей альбумин-скорректированного кальция и ЛПВП у пациентов с ПГПТ в возрасте младше 50 лет ( $r = -0,383$ ,  $P = 0,002$ , метод Спирмена)



**Рисунок 10.** Отрицательная корреляция показателей ПТГ и ЛПВП у пациентов с ПГПТ в возрасте младше 50 лет ( $r = -0,364$ ,  $P = 0,003$ , метод Спирмена)



**Рисунок 11.** Отрицательная корреляция показателей ЛПНП и рСКФ у пациентов с ПГПТ в возрасте младше 50 лет ( $r = -0,348$ ,  $P = 0,003$ , метод Спирмена)



**Рисунок 12.** Отрицательная корреляция показателей ТГ и рСКФ у пациентов с ПГПТ в возрасте младше 50 лет ( $r = -0,529$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена)

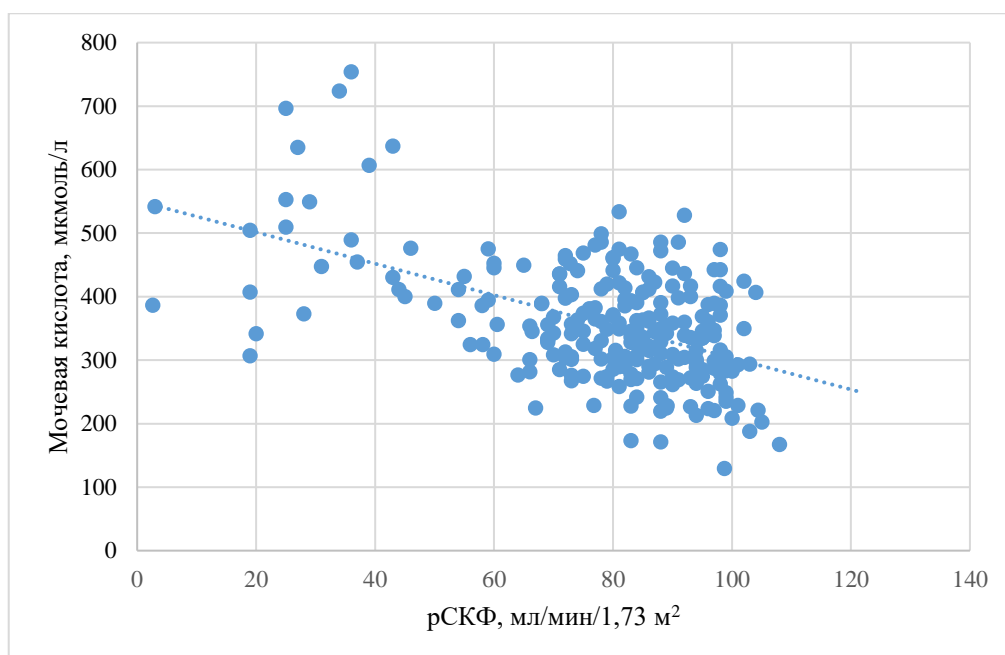
Показатель мочевой кислоты также закономерно имеет прямую связь с почечной фильтрационной функцией (для креатинина  $r_1 = 0,608$ ,  $P_1 < 0,001$ ; для рСКФ  $r_2 = -0,418$ ,  $P_2 = 0,001$ , метод Спирмена).

### 3.2.2 Взаимосвязи показателей минерального обмена и метаболических параметров в подгруппе пациентов с первичным гиперпаратиреозом старше 50 лет

При корреляционном анализе в данной подгруппе поправка Бенджамини-Хохберга проводилась при проверке 99 гипотез ( $P_{0\max} = 0,003$ ).

Гликемия через 2 ч после нагрузки в ходе ПГТТ положительно коррелировала с концентрацией креатинина сыворотки ( $r = 0,545$ ,  $P = 0,036$ , метод Спирмена,  $n = 15$ ). Выявлена связь уровня ТГ сыворотки с показателями альбумин-скорректированного кальция ( $r = 0,181$ ,  $P = 0,002$ , метод Спирмена). ПТГ и 25(ОН)D не продемонстрировали значимых корреляций ни с одним из метаболических показателей.

Уровень мочевой кислоты также, как и в общей группе, ожидаемо ассоциирован с состоянием фильтрационной функции почек (для рСКФ  $r = -0,408$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена) (рис.13), в меньшей степени с выраженностью гиперкальциемии по альбумин-скорректированному кальцию ( $r = 0,206$ ,  $P = 0,001$ , метод Спирмена).



**Рисунок 13.** Отрицательная корреляция показателей мочевой кислоты и рСКФ у пациентов с ПГПТ в возрасте 50 лет и старше ( $r = -0,408$ ,  $P < 0,001$ , метод Спирмена)

### 3.2.3 Анализ метаболических показателей в подгруппе пациентов до 50 лет при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза

С учетом ограниченных данных динамического наблюдения оценка метаболических параметров спустя 8 месяцев [6; 14] после хирургического лечения ПГПТ проведена у 19 пациентов в возрасте до 50 лет. У всех пациентов была достигнута ремиссия заболевания, основные показатели минерального обмена представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Динамические изменения показателей минерального обмена после хирургического лечения в подгруппе пациентов в возрасте до 50 лет

Показатель	РИ	N	До операции	После операции	P, W-тест
			Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Альбумин скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	19	2,90 [2,77; 3,33]	2,25 [2,16; 2,33]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	17	0,84 [0,73; 0,89]	1,09 [0,93; 1,18]	<b>&lt;0,001</b>
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	19	110 [93; 120]	96 [84; 106]	<b>0,001</b>
ПТГ, пг/мл	16-65	19	417,6 [145,6; 805,6]	37,8 [23,3; 59,4]	<b>&lt;0,001</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-150	15	92 [70; 298]	62 [45; 114]	<b>&lt;0,001</b>
ОК, нг/мл	14-46	14	135,3 [48,1; 300,0]	28,6 [23,3; 47,8]	<b>&lt;0,001</b>
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1 М – 0,1-0,85	14	1,61 [0,74; 3,54]	0,42 [0,22; 0,61]	<b>0,001</b>

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 18 гипотез ( $P_{0\max} = 0,021$ ). Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Частота классических осложнений ПГПТ ожидаемо не изменилась, хотя у 5 человек после операции наблюдалось исчезновение конкрементов: частота нефролитиаза в динамике - 84% (16/19) против 58% (11/19),  $P = 0,153$ ; частота костных осложнений - 74% (14/19) против 68% (13/19),  $P = 0,118$ , критерий Мак-Немара. Лишь у одной пациентки отмечено значимое снижение рСКФ в послеоперационном периоде с 67 до 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у двоих сохранялась стабильной, соответствуя ХБП СЗб, у остальных – более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

За исключением ИМТ, который статистически значимо увеличивался, других изменений метаболических параметров после ПТЭ в данной выборке также не отмечено (таблица 11).

**Таблица 11.** Динамические изменения метаболических показателей после хирургического лечения в подгруппе пациентов в возрасте до 50 лет

Показатель	N	До операции	После операции	P, W-тест
		Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19	23,5 [19,1; 25,3]	24,5 [20,7; 27]	<b>0,004</b>
Глюкоза натощак, ммоль/л	18	4,9 [4,4; 5,2]	4,8 [4,4; 5,0]	0,338
ОХ, ммоль/л	17	4,8 [4,4; 5,7]	5,3 [4,5; 6,0]	0,326
ЛПНП, ммоль/л	17	3,2 [2,4; 3,7]	3,6 [2,6; 4,3]	0,068
ЛПВП, ммоль/л	16	1,19 [1,07; 1,59]	1,27 [1,02; 1,56]	0,196
ТГ, ммоль/л	15	0,9 [0,7; 1,2]	0,8 [0,6; 1,2]	0,053
Мочевая кислота, мкмоль/л	14	309,8 [273,8; 358,3]	311,8 [284,2; 363,5]	0,875

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 18 гипотез ( $P_{0\max} = 0,021$ ). Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Статистически значимых изменений распространенности нарушений углеводного (СД 2 типа у 1 пациента, случаев предиабета не было), жирового (частота гиперхолестеринемии 59% против 59%,  $p = 0,628$ ) и пуринового обмена (частота гиперурикемии до операции 36% против 29% после операции,  $p = 0,302$ ) за данный период наблюдения не выявлено. При этом у двух из 10 пациентов с



выявленной гиперхолестеринемией до лечения ПГПТ отмечена нормализация ЛПНП после ПТЭ, а также у всех больных с ранее выявленной гипертриглицеридемией (4/19) отмечено снижение их уровня до референсных значений. Нормализация уровня мочевой кислоты наблюдалась у двоих из 5 пациенток.

### 3.2.4 Анализ метаболических показателей в подгруппе пациентов старше 50 лет при достижении ремиссии первичного гиперпаратиреоза

Анализ параметров различных видов обмена в данной подгруппе был доступен у 30 человек. Медиана периода наблюдения после хирургической операции составила 12 месяцев [10; 14]. У всех пациентов была диагностирована ремиссия ПГПТ (таблица 12), однако у шестерых (20%) наблюдалось вторичное повышение ПТГ вследствие различных причин (недостаточность витамина D, синдром «голодных костей», ХБП).

**Таблица 12.** Динамические изменения показателей минерального обмена после хирургического лечения в подгруппе пациентов в возрасте старше 50 лет

Показатель	РИ	N	До операции	После операции	P, W-тест
			Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Альбумин скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	30	2,64 [2,59; 2,95]	2,26 [2,21; 2,38]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	27	0,87 [0,74; 0,93]	1,11 [1,01; 1,26]	<b>&lt;0,001</b>
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	29	84 [71; 91]	77 [66; 85]	<b>0,002</b>
ПТГ, пг/мл	16-65	30	172,1 [111,1; 306]	50,9 [41,3; 62]	<b>&lt;0,001</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-150	25	83 [62; 157]	61 [53; 94]	0,080
ОК, нг/мл	14-46	18	39,4 [23,6; 70,2]	21,5 [15,2; 29,4]	0,087
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1 М – 0,1-0,85	18	0,75 [0,35; 1,06]	0,37 [0,2; 0,82]	0,064

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 18 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,011$ ). Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

Значимых динамических изменений в частоте классических осложнений ППТ в данной подгруппе также не отмечено.

**Таблица 13.** Динамические изменения метаболических показателей после хирургического лечения в подгруппе пациентов в возрасте старше 50 лет

Показатель	N	До операции	После операции	P, W-тест
		Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30	28,9 [25,3; 30,9]	29,7 [25,3; 32,9]	0,642
Глюкоза натощак, ммоль/л	28	5,2 [4,9; 5,6]	4,9 [4,7; 5,6]	0,124
ОХ, ммоль/л	28	5,5 [5,1; 6,0]	5,0 [4,3; 5,8]	0,137
ЛПНП, ммоль/л	28	3,5 [3,1; 3,8]	3,2 [2,6; 3,8]	0,166
ЛПВП, ммоль/л	26	1,27 [1,07; 1,51]	1,28 [1,08; 1,7]	0,355
ТГ, ммоль/л	30	1,2 [0,9; 2,1]	1,3 [0,9; 2,0]	0,694
Мочевая кислота, мкмоль/л	27	312,8 [277,9; 385,6]	325,2 [274,7; 427,7]	0,455

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 18 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,011$ ).

Статистически значимых изменений метаболических параметров в старшей возрастной подгруппе не обнаружено (таблица 13). Однако стоит отметить, что в послеоперационном периоде у четырех пациентов был впервые диагностирован СД 2 типа, хотя разница в частоте СД до и после операции не достигла статистической значимости (10% против 23%,  $P = 0,131$ , критерий Мак-Немара). Начальные нарушения углеводного обмена в послеоперационном периоде наблюдались только у 1 человека (против двух изначально, за счет прогрессирования нарушений углеводного обмена после ПТЭ у второго пациента). Статистически значимых изменений частот нарушений жирового и пуринового обмена также не выявлено: частота гиперхолестеринемии 79% против 57%,  $P = 0,072$ ; гипертриглицеридемии - 33% против 25%,  $P = 0,486$ ; гиперурикемии – 44% против 39%,  $P = 0,704$ , критерий Мак-Немара (поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 18 гипотез,  $P_{0 \max} = 0,011$ ).

### 3.3 Клиническая характеристика группы пациентов II части исследования с использованием клэмп-технологий

#### 3.3.1 Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом и группы сравнения

Для исключения возможного влияния возрастных изменений на формирование нарушений углеводного, жирового и пуринового обмена при ПГПТ в детальное исследование метаболизма были включены только лица репродуктивного возраста до 50 лет. Данные 24 пациентов с ПГПТ сравнивались с результатами обследования 20 добровольцев группы сравнения, сопоставимых по полу (доля мужчин 30% против 21%, соответственно,  $P = 0,484$ ,  $\chi^2$ -тест), возрасту (37 [33; 41] лет против 33 [28; 39] лет,  $P = 0,071$ , U-тест) и ИМТ (24,6 [22,5; 26,5] кг/м<sup>2</sup> против 23,9 [22,7; 25,9] кг/м<sup>2</sup>,  $P = 0,612$ , U-тест), согласно обозначенным критериям включения и исключения. Медиана продолжительности основного заболевания в группе пациентов составила 3 года [1,5; 7]. Соотношение мужчин и женщин – 1:4. С учетом возраста манифестации ПГПТ 17 пациентов провели генетическое исследование, у двоих выявлены гетерозиготные мутации *MEN1* с неопределенной патогенностью (с.681C>T:p.Y227Y (rs778921501) и с.-23-14G>A (rs886048479)), однако другие возможные компоненты МЭН-1 синдрома были исключены.

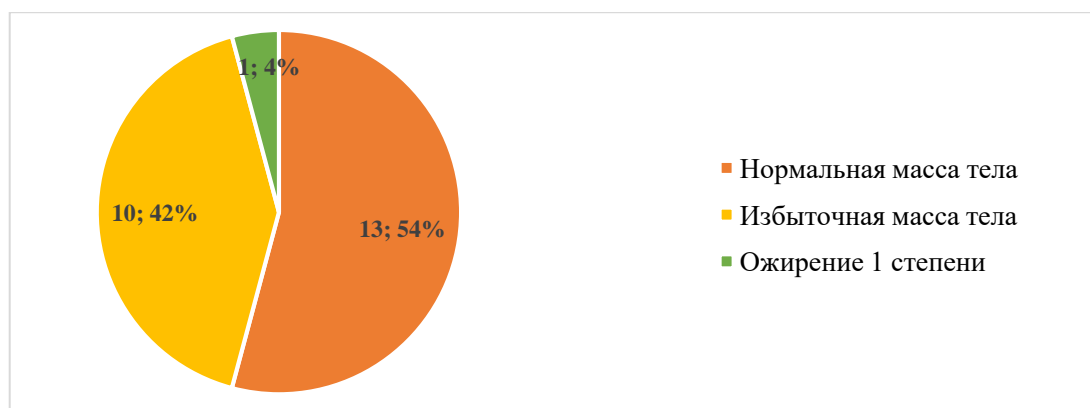
Симптомная форма заболевания наблюдалась у 75% пациентов (18/24): нефролитиаз/нефрокальциноз при удовлетворительной фильтрационной функции почек диагностирован в 58% случаев (14/24), сочетанное поражение почек, костной ткани (в виде снижения минеральной плотности костей и/или предшествующих низкоэнергетических переломов костей) и язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ — в 17% (4/24). Основные лабораторные показатели минерального обмена исследуемых групп представлены в таблице 14.

**Таблица 14.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена в исследуемых группах

Показатель, единицы измерения	РИ	Пациенты с ПГПТ		Группа сравнения		P, U- тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ПТГ, пг/мл	16-65	24	140,9 [111,3; 228,1]	20	39,8 [33,8; 47,5]	<b>&lt;0,001</b>
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03-1,29	24	1,31 [1,26; 1,38]	20	1,09 [1,08; 1,12]	<b>&lt;0,001</b>
Альбумин- скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	24	2,73 [2,61; 2,94]	19	2,23 [2,15; 2,28]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	24	0,76 [0,73; 0,84]	20	1,14 [1,09; 1,25]	<b>&lt;0,001</b>
Магний, ммоль/л	0,7-1,05	23	0,84 [0,79; 0,86]	20	0,81 [0,78; 0,82]	0,014*
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	24	104 [94; 111]	20	101,5 [95; 106]	0,579
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-105	22	71 [60; 85]	20	54 [41; 61,5]	<b>&lt;0,001</b>
ОК, нг/мл	15-46	24	46 [38,2; 67,7]	19	19,3 [16,6; 21,5]	<b>&lt;0,001</b>
25(ОН)D, нг/мл	30-100	24	19 [13,3; 21,9]	19	20,8 [17,1; 28,2]	0,154

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 36 гипотез ( $P_{0\max} = 0,019$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

Согласно стандартным методам лабораторного обследования только у 1 пациента (4%) при ПГПТ зафиксирована НТГ (при референсном значении гликированного гемоглобина), у остальных нарушений углеводного обмена не отмечено. Различные типы дислипидемии и гиперурикемия выявлены в 54%, 95% ДИ [33%-74,5%] (13/24) и 30% [13%-51%] случаев (7/24) соответственно. Распределение пациентов согласно ИМТ показано на рис. 14.



**Рисунок 14.** Характеристика группы пациентов с ПГПТ с учетом ИМТ (n = 24)

При этом, у 46% больных ПГПТ, 95% ДИ [26%-67%] (11/24) выявлены признаки висцерального ожирения (площадь висцеральной жировой ткани более 100 см<sup>2</sup>), в том числе при нормальном ИМТ (2/24). У этих двух пациенток наблюдалась симптомная форма заболевания (нефролитиаз) с выраженной гиперкальциемией (по уровню альбумин-скорректированного кальция 2,91-2,98 ммоль/л, по уровню ионизированного кальция 1,37-1,4 ммоль/л) и повышением ПТГ до 161,7-186,2 пг/мл. В группе сравнения частота избыточной висцеральной ткани составила 28%, при этом различия с группой ПГПТ не достигли статистической значимости ( $p = 0,233$ , критерий  $\chi^2$ ,  $P_{0 \max} = 0,019$ ).

При сравнении пациентов с нормальной массой тела и избыточной массой/ожирением выявлено статистически значимое снижение концентрации адипонектина у последних: 8,79 [7,55; 10,73] против 4,56 [3,58; 7,07] мкг/мл, U-тест,  $p = 0,001$ ). Различий как в параметрах минерального, так и других видов обмена между данными подгруппами пациентов не отмечено.

Метаболические показатели пациентов и группы сравнения представлены в таблицах 15,16.

**Таблица 15.** Сравнительный анализ лабораторных метаболических параметров в исследуемых группах

Показатель, единицы измерения	РИ	Пациенты с ПГПТ		Группа сравнения		Р, U- тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1-6,1	24	5,0 [4,6; 5,2]	20	4,8 [4,5; 5,2]	0,556
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	<7,8	24	5,5 [4, 8; 6,3]	20	4,9 [4,4; 5,7]	0,260
С-пептид натощак, нг/мл	1,1-4,4	22	2 [1,8; 2,7]	17	1,8 [1,6; 2]	0,081
ИРИ натощак, мкЕд/мл	2,6-24,9	22	9,1 [7; 11,6]	17	5,4 [4,1; 9,4]	0,054
Гликированный гемоглобин, %	4-6	24	5,3 [5,1; 5,5]	19	5,2 [5,1; 5,5]	0,815
ОХ, ммоль/л	3,3-5,2	24	4,9 [4,5; 5,4]	19	5,2 [4,4; 5,5]	0,732
ЛПНП, ммоль/л	1,1-3,0	24	3,0 [2,6; 3,7]	20	3,4 [2,4; 3,6]	0,962
ЛПВП, ммоль/л	Ж – 1,15-2,6 М – 0,9-2,6	24	1,4 [1,1; 1,8]	20	1,5 [1,3; 1,8]	0,494
ТГ, ммоль/л	0,1-1,7	24	1,1 [0,9; 1,4]	20	0,8 [0,6; 1,0]	<b>0,001</b>
Мочевая кислота, мкмоль/л	Ж – 142-339 М – 202-416	23	297,7 [246,4; 365,6]	20	253,3 [231,2; 310,9]	0,134
Адипонектин, мкг/мл	-	24	7,22 [4,56; 8,79]	18	7,23 [4,81; 10,79]	0,849
Лептин, мкг/л	-	24	12,5 [4,7; 18,8]	18	7,1 [6,3; 11,7]	0,247

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 36 гипотез ( $P_{0\max} = 0,019$ ). Жирным шрифтом обозначены статистически значимые различия.

**Таблица 16.** Сравнительный анализ инструментальных метаболических параметров в исследуемых группах.

Показатель, единицы измерения	Пациенты с ПГПТ		Группа сравнения		Р, U- тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24	24,6 [22,5; 26,5]	20	23,9 [22,7; 25,9]	0,612
Масса скелетной мускулатуры, кг	24	25,7 [23,1; 29,1]	20	25,1 [23,5; 32,7]	0,953

Показатель, единицы измерения	Пациенты с ПГПТ		Группа сравнения		P, U- тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Минеральная масса, кг	24	3,4 [2,9; 3,7]	20	3,2 [3,1; 4,1]	0,524
Общее содержание жировой ткани, %	24	31,5 [20,9; 36,2]	20	31,2 [25,6; 33,7]	0,916
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	24	89,9 [61,3; 120,3]	18	88,1 [75,9; 106,1]	0,770

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 36 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,019$ ).

У больных ПГПТ выявлены статистически значимо более высокие значения ТГ сыворотки крови. Различие в частоте гиперурикемии между группами не достигло статистической значимости (30% против 5%, критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Йетса  $p = 0,05$ ). Значимых различий по составу тела, а также концентрации гормонов жировой ткани в крови между исследуемыми группами не обнаружено.

### **3.3.2 Результаты исследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом и группы сравнения с использованием клэмп-тестов**

ИР по результатам гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста диагностирована в 54% случаев ПГПТ, 95% ДИ [33%-74,5%] (13/24), 4 из них (31%) продемонстрировали ИР средней тяжести, тяжелой ИР ни в одной из обследуемых групп не наблюдалось. При этом среди пациентов с ПГПТ и ИР висцеральное ожирение отмечено у 69% (9/13). В группе сравнения частота ИР составила 11% (2/18).

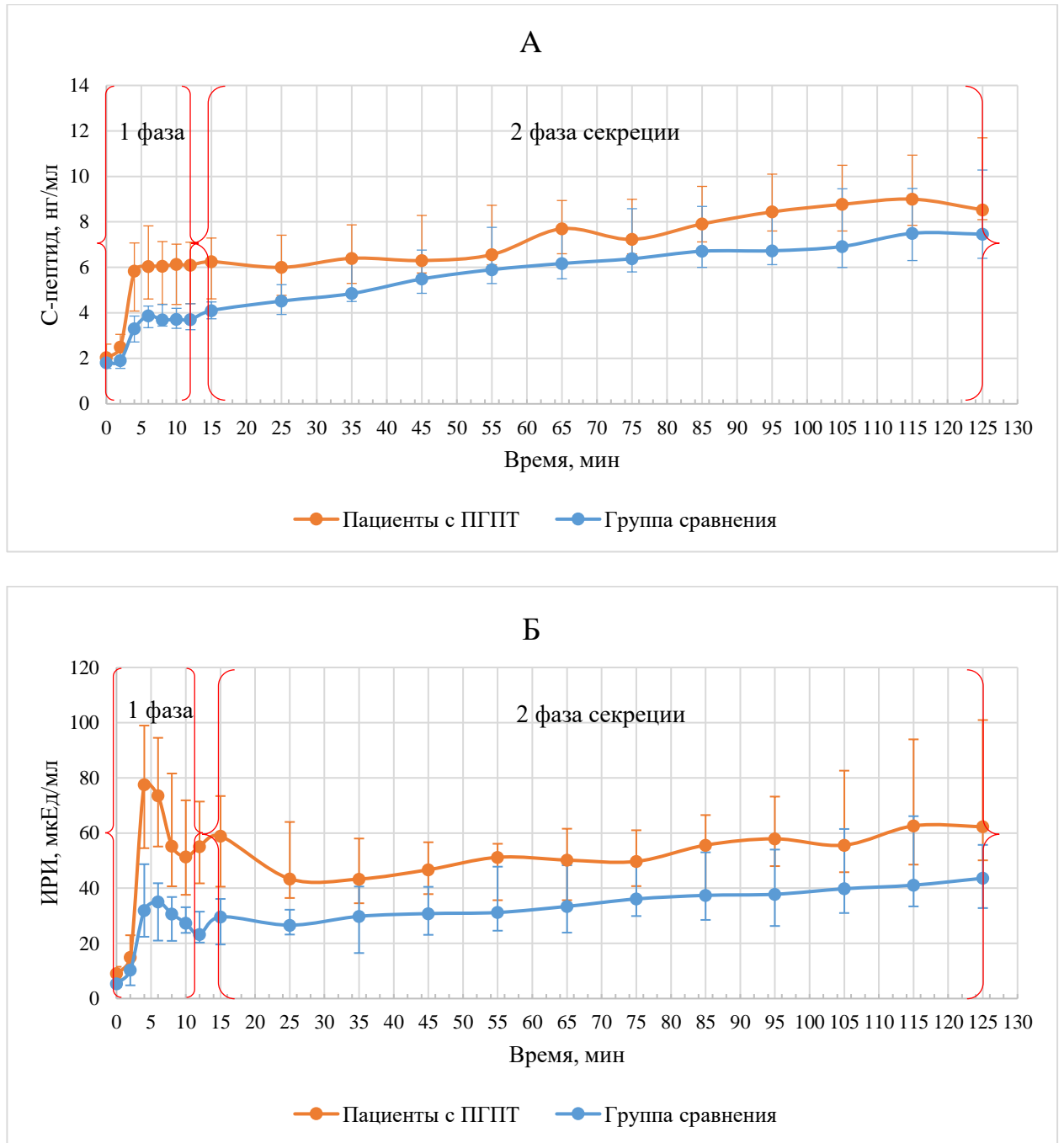
**Таблица 17.** Сравнительный анализ метаболических параметров, полученных в ходе клэмп-тестов в исследуемых группах

Показатель, единицы измерения	РИ	Пациенты с ПГПТ		Группа сравнения		P, U- тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
М-индекс, мг/кг×мин	> 6	24	5,6 [4,25; 7,45]	18	7,9 [7; 10,6]	<b>0,001</b>
AUC, С-пептид 1 фаза	-	23	61,9 [44,4; 73,9]	17	37,6 [36,1; 42,6]	<b>&lt;0,001</b>
AUC, С-пептид 2 фаза	-	23	159,8 [145,3; 198]	17	131,6 [115,2; 175,2]	0,019*
AUC, ИРИ 1 фаза	-	23	648,2 [437,5; 833,7]	17	294,2 [258,9; 383,9]	<b>&lt;0,001</b>
AUC, ИРИ 2 фаза	-	23	1150,2 [960,8; 1447,9]	17	760,0 [657,1; 1012,4]	<b>0,001</b>

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 36 гипотез ( $P_{0\max} = 0,019$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по составу тела, а также сывороточной концентрации гормонов жировой ткани между исследуемой группой и группой сравнения, нами было замечено, что пациенты с ПГПТ отличались более низкими показателями М-индекса и более высокими концентрациями С-пептида и инсулина в обе фазы панкреатической секреции (таблица 17). Изменения параметров в ходе гипергликемических клэмп-тестов представлены на рис. 15.





**Рисунок 15.** Изменения параметров в ходе гипергликемических клэмп-тестов в исследуемых группах (данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]): А – изменение концентрации С-пептида сыворотки; Б – изменение концентрации ИРИ сыворотки

На основании выявленной ИР проведен сравнительный анализ данных пациентов двух подгрупп: 1 – пациенты без ИР ( $n = 11$ ); 2 – пациенты с ИР (М-индекс менее  $6 \text{ мг/кг} \times \text{мин}$ ) ( $n = 13$ ). Статистически значимых различий по

показателям минерального обмена между подгруппами выявлено не было (таблица 18).

**Таблица 18.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена у пациентов с ПГПТ при наличии и отсутствии ИР

Показатель, единицы измерения	РИ	Подгруппа 1		Подгруппа 2		P, U- тест
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Длительность заболевания, лет	-	11	2 [1; 9]	13	4 [2; 5]	0,306
ПТГ, пг/мл	16-65	11	137,8 [129,6; 209,5]	13	144,0 [97,7; 246,6]	0,417
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03- 1,29	11	1,36 [1,3; 1,39]	13	1,28 [1,24; 1,34]	0,068
Альбумин- скорректирован- ный кальций, ммоль/л	2,15- 2,55	11	2,83 [2,67; 2,98]	13	2,65 [2,59; 2,81]	0,093
Фосфор, ммоль/л	0,74- 1,52	11	0,75 [0,73; 0,83]	13	0,76 [0,75; 0,85]	0,561
Магний, ммоль/л	0,7- 1,05	10	0,84 [0,82; 0,9]	13	0,84 [0,79; 0,86]	0,533
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	11	109 [98; 112]	13	102 [93; 110]	0,468
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-105	9	71 [65; 85]	13	70 [60; 82]	0,504
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1 М – 0,1- 0,85	11	0,84 [0,63; 1,64]	12	0,69 [0,57; 0,93]	0,132
ОК, нг/мл	15-46	11	46,7 [41,9; 91,6]	13	41 [34,1; 54,6]	0,207
25(ОН)D, нг/мл	30-100	11	16,5 [12,8; 21,9]	13	19,4 [16,6; 21,8]	0,602

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 24 гипотез ( $P_{0\max} = 0,013$ ).

Подгруппа 2 ожидаемо отличалась бóльшим ИМТ (25,9 [24,1; 27,1] против 21,9 [19,9; 25] кг/м<sup>2</sup>,  $P = 0,007$ ), процентным содержанием жировой ткани (33,8 [32; 37,9] против 21,3 [17,2; 29,1] %,  $P = 0,004$ ) и площадью висцерального жира

(110,3 [88,5; 139,7] против 64,5 [46,1; 91,2] см<sup>2</sup>,  $P = 0,008$ ), U-тест,  $P_{0\max} = 0,013$ . Этим можно объяснить и более высокие показатели гликемии через 2 ч в ходе ПГТТ у данных пациентов с ИР (6,2 [5,8; 7,1] против 4,6 [2,7; 5,2] ммоль/л,  $P < 0,001$ ), ТГ (1,3 [1,2; 1,6] против 1,0 [0,8; 1,1] ммоль/л,  $P = 0,001$ ) и концентрации лептина сыворотки (17,6 [10,8; 26,8] против 5,1 [3,1; 12,8] мкг/л,  $P = 0,005$ ), U-тест,  $P_{0\max} = 0,013$ .

Дополнительно проанализированы подгруппы пациентов с гиперинсулинемией и без нее. В качестве гиперинсулинемии у пациента с ПГПТ рассматривалось превышение значения АУС ИРИ верхней границы межквартильного интервала аналогичного параметра группы сравнения (отдельно для каждой секреторной фазы). Так, гиперинсулинемия в 1 фазу секреции отмечена у 87% пациентов, 95% ДИ [66%-97%] (20/23), во 2 фазу секреции – у 65%, 95% ДИ [43%-84%] (15/23). При этом статистически значимых различий по показателям минерального обмена между подгруппами больных ПГПТ с наличием и отсутствием гиперинсулинемии также не выявлено.

### **3.3.3 Взаимосвязи показателей минерального и других видов метаболизма у пациентов с первичным гиперпаратиреозом**

Для уточнения возможных связей между показателями минерального обмена и метаболическими параметрами был проведен корреляционный анализ в группе пациентов до проведения ПТЭ (поправка Бенджамини-Хохбера рассчитана при проверке 316 гипотез,  $P_{0\max} < 0,001$ ). Обнаружена статистическая тенденция к отрицательной корреляции между показателями кальция крови (ионизированного и альбумин-скорректированного) и ОХ ( $r_1 = -0,507$ ,  $P_1 = 0,011$  и  $r_2 = -0,499$ ,  $P_2 = 0,013$ , соответственно, метод Спирмена). Уровень ОХ также ожидаемо зависит от рСКФ ( $r = 0,458$ ,  $P = 0,024$ , метод Спирмена). Концентрация лептина крови имеет тенденцию к обратной зависимости от ионизированного кальция ( $r = -0,448$ ,  $P = 0,028$ , метод Спирмена), что вероятно может быть обусловлено уменьшением жировой массы при клинически тяжелом течении заболевания. Это подтверждает отрицательная корреляция (на уровне

статистической тенденции) процентного содержания общей жировой ткани и основных маркеров костного метаболизма (для ОК  $r_1 = -0,445$ ,  $P_1 = 0,029$ , для СТх  $r_2 = -0,413$ ,  $P_2 = 0,049$ , метод Спирмена). При снижении сывороточного магния прослеживается увеличение объема общей жировой массы ( $r = -0,434$ ,  $P = 0,039$ , метод Спирмена).

### 3.3.4 Динамические изменения метаболических параметров после достижения ремиссии первичного гиперпаратиреоза

В силу различных обстоятельств (рис. 1) после хирургического лечения ПГПТ участие в исследовании продолжили 17 пациентов (соотношение мужчин и женщин – 1:3). Медиана периода наблюдения составила 13 месяцев [10; 16] (min 7 месяцев, max 19 месяцев). Динамические изменения показателей минерального обмена представлены в таблице 19. Статистически значимые изменения метаболических параметров и статистические тенденции к изменениям показаны на рис. 16 А-В

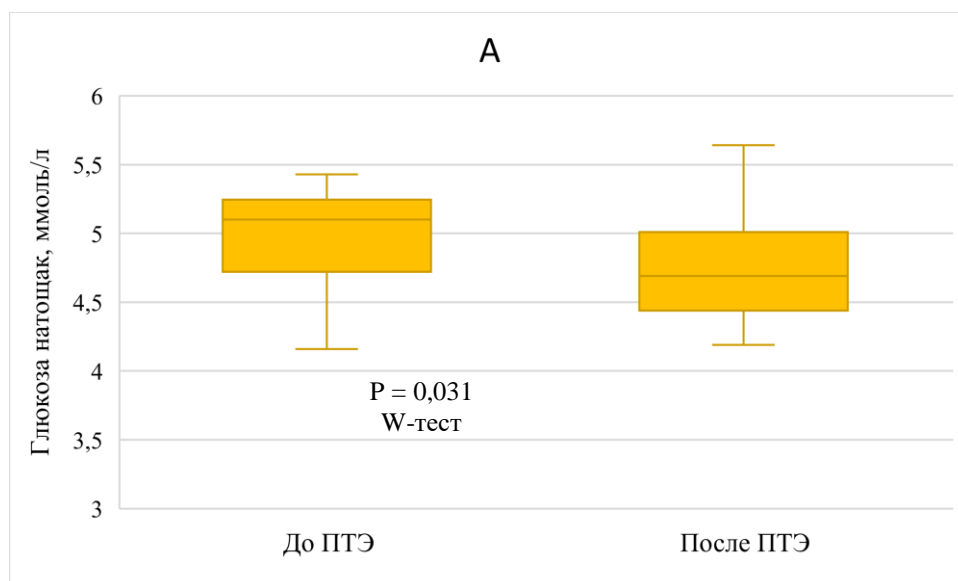
**Таблица 19.** Сравнительный анализ показателей минерального обмена у пациентов с ПГПТ до и после радикального хирургического лечения

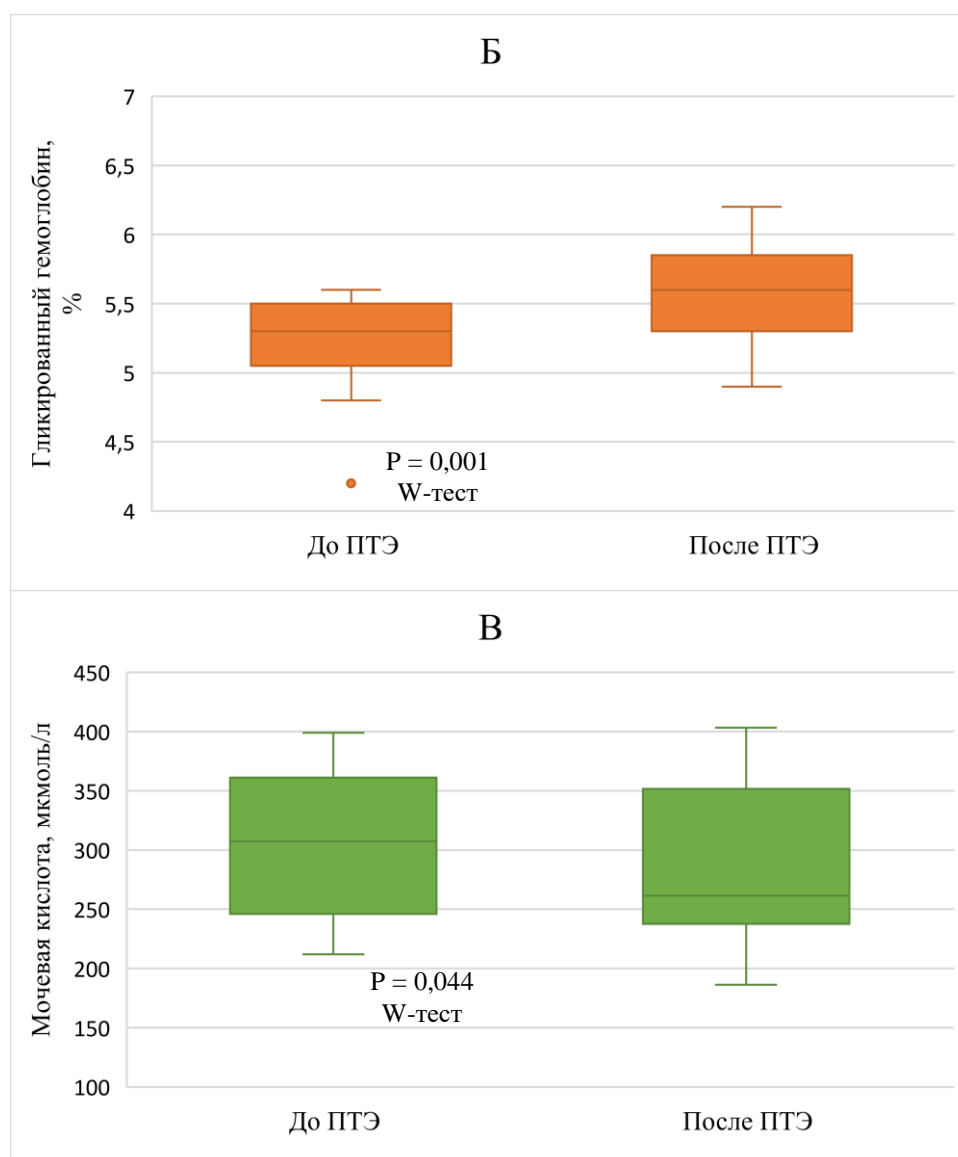
Показатель, единицы измерения	РИ	N	До ПТЭ	После ПТЭ	P, W-тест
ПТГ, пг/мл	16-65	17	137,8 [106,1; 209,5]	38,8 [32,7; 49,2]	<b>&lt;0,001</b>
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,15-2,55	17	2,71 [2,61; 2,91]	2,18 [2,16; 2,24]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	17	0,76 [0,72; 0,83]	0,94 [0,87; 1,07]	<b>0,001</b>
Магний, ммоль/л	0,7-1,05	17	0,84 [0,82; 0,86]	0,8 [0,77; 0,84]	0,031*
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-	17	102 [95; 109]	100 [91; 108]	0,070
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40-150	17	76 [65; 108]	42 [36; 56]	<b>0,001</b>
ОК, нг/мл	15-46	17	46,7 [41; 54,6]	17,6 [11,4; 23,2]	<b>&lt;0,001</b>

Показатель, единицы измерения	РИ	N	До ПТЭ	После ПТЭ	P, W- тест
СТх, нг/мл	Ж – 0,3-1,1 М – 0,1- 0,85	16	0,79 [0,6; 1,05]	0,27 [0,17; 0,37]	<b>0,001</b>
25(ОН)D, нг/мл	30-100	17	20,5 [16,6; 22,2]	30,4 [22,2; 36,5]	<b>0,004</b>

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 30 гипотез ( $P_{0\max} = 0,016$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

Достижение целевых показателей 25(ОН)D при повторном обследовании обусловлено как коррекцией гиперпаратиреоза, так и дополнительным приемом колекальциферола в послеоперационном периоде.





**Рисунок 16.** Динамические изменения метаболических параметров у пациентов с ПГПТ после хирургического лечения ( $n = 17$ ): А – изменение уровня глюкозы натощак; Б – изменение уровня гликированного гемоглобина; В – изменение уровня мочевой кислоты. Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 30 гипотез ( $P_{0 \max} = 0,016$ )

**Таблица 20.** Сравнительный анализ инструментальных метаболических показателей у пациентов с ПГПТ до и после радикального хирургического лечения

Показатель, единицы измерения	N	До ПТЭ	После ПТЭ	P, W-тест
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17	25,0 [23,3; 26,8]	25,3 [23,8; 27,5]	<b>0,004</b>

Показатель, единицы измерения	N	До ПТЭ	После ПТЭ	P, W-тест
Масса скелетной мускулатуры, кг	17	27,0 [23,5; 29,1]	27,5 [23,8; 31]	0,023*
Минеральная масса, кг	17	3,5 [3,0; 3,8]	3,4 [3,1; 3,9]	0,300
Общее содержание жировой ткани, %	17	31 [19,4; 37,4]	31,7 [22,5; 37,1]	0,266
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	17	88,1 [56,6; 139,7]	87,8 [59,7; 140,7]	0,149

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 30 гипотез ( $P_{0\max} = 0,016$ ). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

С учетом различной продолжительности наблюдения пациентов для исключения влияния временного фактора дополнительно проведен сравнительный анализ всех исследуемых параметров между подгруппами с периодом наблюдения 7-12 месяцев ( $n = 7$ ) и более 12 месяцев ( $n = 10$ ), статистически значимых различий не выявлено. Корреляции послеоперационных метаболических показателей с периодом наблюдения также отсутствовали.

В послеоперационном периоде у двух пациенток диагностирована НТГ (у одной впервые) при сохранении референсного значения гликированного гемоглобина. В целом в общей группе наблюдалась тенденция к снижению уровня гликемии натощак и мочевой кислоты, а также сывороточной концентрации инсулина во 2 фазу панкреатической секреции. Напротив, значение гликированного гемоглобина после ПТЭ оказалось выше, чем до лечения ПППТ. ИМТ также был выше, чем до операции, что вероятно связано с тенденцией к увеличению массы мышечной ткани.

В послеоперационном периоде у пациентов наблюдалась тенденция к снижению концентрации инсулина во 2 секреторную фазу (по AUC ИРИ 1121,1 [917,5; 1320,3] против 982 [805,5; 1375,7], W-тест,  $P = 0,044$ ,  $P_{0\max} = 0,016$ ) (рис.

15 Г). При этом, значимых изменений содержания жировой массы, показателей липидного профиля и ИР (5,48 [4,3; 7,43] против 6,17 [4,56; 6,9] мг/кг×мин, W-тест,  $P = 0,959$ ) в общей группе не отмечено. Однако, у 44% пациентов (7/16) М-индекс был ниже (изменение более 1 мг/кг×мин), чем до хирургического лечения. При этом у пациенток с НТГ М-индекс в послеоперационном периоде был значимо ниже, чем до ПТЭ, соответствуя ИР средней и тяжелой степени (5,1 против 2,8 мг/кг×мин и 3,5 против 1,76 мг/кг×мин).

Основываясь на изменении показателя ИР после достижения ремиссии ПГПТ пациенты разделены на подгруппы, между которыми проведен дополнительный сравнительный анализ: 1 – отсутствие значимого изменения М-индекса/увеличение М-индекса ( $n = 9$ ); 2 – уменьшение М-индекса на 1 мг/кг×мин и более ( $n = 7$ ). Подгруппы были сопоставимы по длительности заболевания, составу тела и статистически значимо не различались по основным показателям как минерального, так и других видов метаболизма в дооперационном периоде. После ПТЭ во 2 подгруппе уровни ОК (10,89 [9,88; 16,86] против 23,24 [17,56; 27,9] нг/мл,  $p = 0,011$ , U-тест) и СТх сыворотки (0,16 [0,13; 0,27] против 0,3 [0,22; 0,56] нг/мл,  $p = 0,015$ , U-тест) были ниже, чем в 1 подгруппе (поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 60 гипотез,  $P_{0\max} = 0,002$ ). Отмечена также тенденция к более низкому уровню мочевой кислоты в послеоперационном периоде у пациентов с отрицательной динамикой индекса ИР (238,5 [191,2; 267,6] против 308,3 [258,4; 353,8] мкмоль/л,  $p = 0,034$ , U-тест), различий стандартных показателей углеводного и липидного обмена не выявлено. Кроме того, 2 подгруппа отличалась более высокой концентрацией С-пептида и ИРИ во вторую секреторную фазу, что наряду со снижением М-индекса более вероятно связано с более высоким процентным содержанием общей жировой массы и висцерального жира (таблица 21).



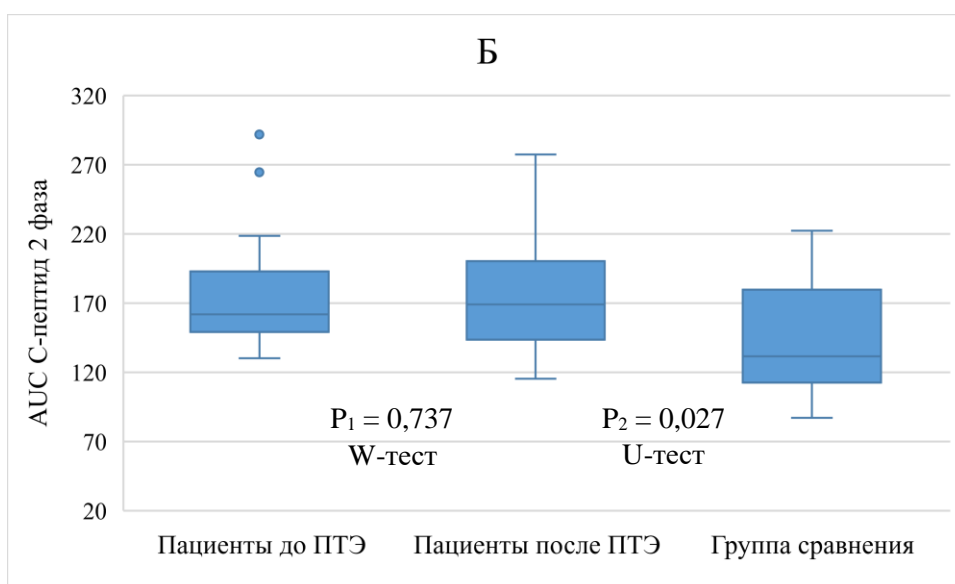
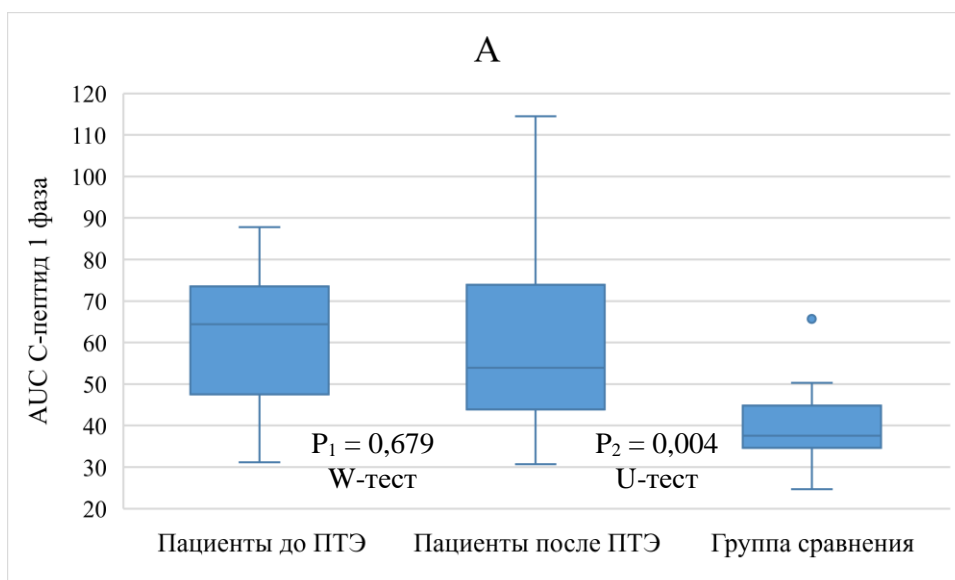
**Таблица 21.** Сравнительный анализ метаболических параметров у пациентов с различной динамикой М-индекса после радикального хирургического лечения

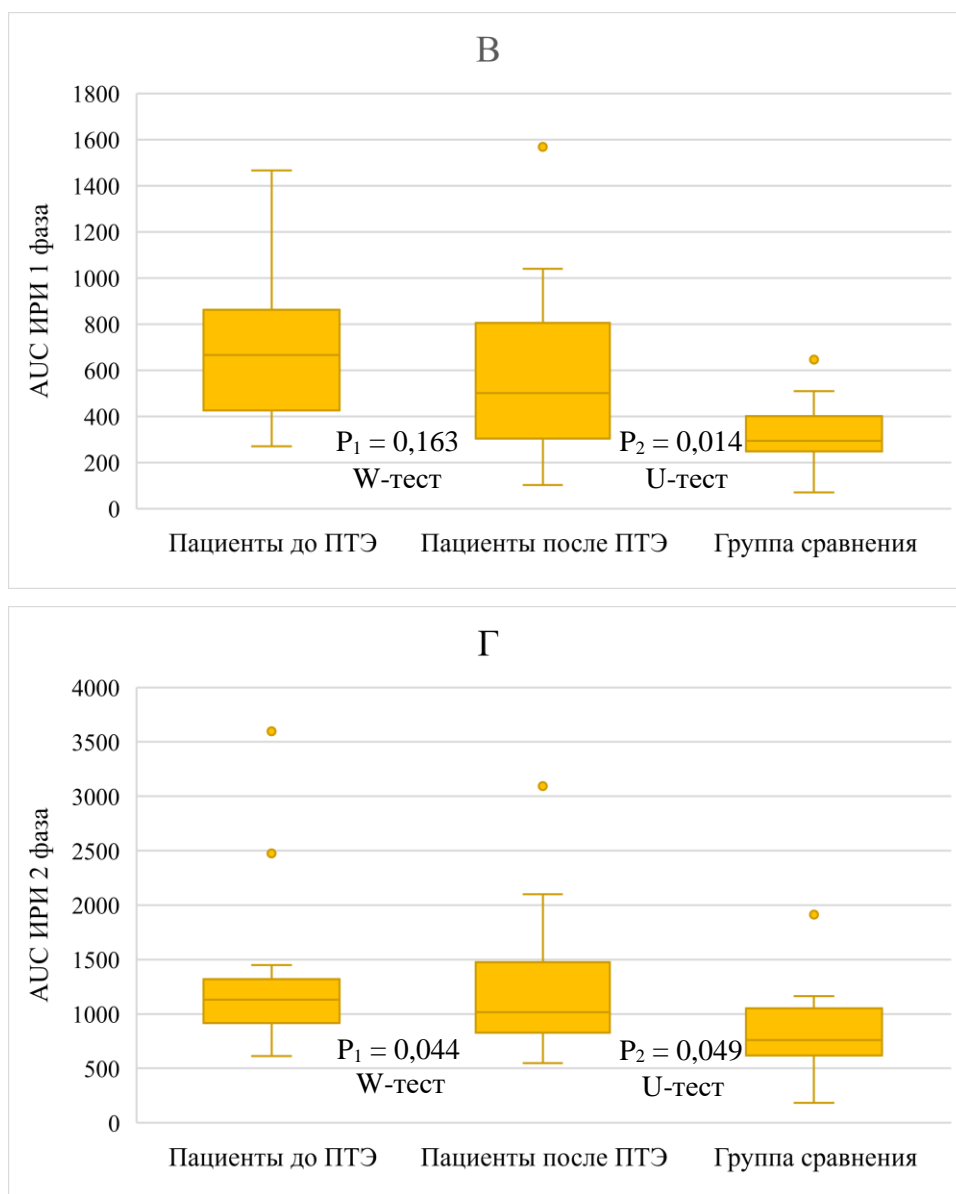
Показатель, единицы измерения	Подгруппа 1			Подгруппа 2			P <sub>1</sub> <sup>1</sup> , U- тест	P <sub>2</sub> <sup>2</sup> , U- тест
	N	До ПТЭ	После ПТЭ	N	До ПТЭ	После ПТЭ		
Адипонектин, мкг/мл	9	8,38 [7,41; 11]	7,1 [3,98; 12,57]	7	7,02 [4,39; 8,45]	7,41 [3,37; 10,3]	0,224	0,832
Лептин, мкг/л	9	9,2 [4,4; 14,4]	7,9 [4,1; 12,1]	7	12,3 [6,8; 27,7]	24,8 [12,2; 30,2]	0,204	0,072
М-индекс, мг/кг×мин	9	5,39 [4,2; 6,4]	6,57 [6,14; 7,03]	7	5,48 [4,3; 8,78]	4,35 [2,8; 6,44]	0,525	0,057
AUC, С-пептид 1 фаза	9	53,4 [44,4; 72,8]	49,5 [37,2; 54,8]	7	72,4 [47,6; 82,2]	76,8 [50; 104,5]	0,341	0,072
AUC, С-пептид 2 фаза	9	158,4 [152,5; 181,4]	149,7 [136,5; 168,6]	7	187,8 [145,9; 218,5]	186,1 [169,4; 243,7]	0,290	0,034*
AUC, ИРИ 1 фаза	9	582,7 [437,5; 759,8]	490 [230,1; 570,5]	7	675,3 [398; 1087,3]	842,8 [410,8; 1040,3]	0,597	0,169
AUC, ИРИ 2 фаза	9	1030,3 [960,8; 1150,2]	930,6 [687,2; 956,7]	7	1172 [778,5; 2528,2]	1174,4 [1027; 2101,1]	0,459	0,011*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	9	23,4 [19,9; 25,7]	24,6 [20,3; 25,3]	7	26,2 [23,9; 27,2]	26,9 [25,1; 27,7]	0,091	0,112
Масса скелетной мускулатуры, кг	9	3,5 [3,1; 3,5]	3,4 [3,2; 3,8]	7	3,1 [2,9; 3,9]	3,2 [2,9; 3,9]	0,751	0,791
Минеральная масса, кг	9	27 [24,4; 29]	27,5 [24,9; 31]	7	23,5 [23; 29,1]	24,8 [23,4; 29,8]	0,560	0,634
Общее содержание жировой ткани, %	9	21,3 [19,4; 37,4]	22,9 [21,1; 35,6]	7	33,8 [29,1; 40]	37,9 [28,1; 41,7]	0,290	0,044*

Показатель, единицы измерения	Подгруппа 1			Подгруппа 2			P <sub>1</sub> <sup>1</sup> , U- тест	P <sub>2</sub> <sup>2</sup> , U- тест
	N	До ПТЭ	После ПТЭ	N	До ПТЭ	После ПТЭ		
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	9	56,6 [43,6; 110,3]	59,7 [46,3; 130,6]	7	106,6 [76; 144,7]	140,7 [87,8; 165,2]	0,112	0,034*

<sup>1</sup> – сравнительный анализ показателей в подгруппах до ПТЭ; <sup>2</sup> – сравнительный анализ показателей в подгруппах после ПТЭ. Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 60 гипотез ( $P_{0\max} = 0,002$ ). \* обозначены тенденции к статистически значимым различиям.

В целом, у пациентов после операции сохранялись более высокие значения ТГ (1,2 [0,9; 1,6] против 0,8 [0,6; 1,0] ммоль/л,  $P = 0,002$ ) и тенденция к повышению гликированного гемоглобина (5,6 [5,3; 5,8] против 5,2 [5,1; 5,5] %,  $P = 0,011$ ), по сравнению с группой здоровых добровольцев, а также более низкий уровень фосфора крови (0,94 [0,87; 1,07] против 1,14 [1,09; 1,25] ммоль/л,  $P = 0,003$ ), U-тест. Показатель ИР по-прежнему оставался ниже, чем в группе сравнения (6,17 [4,56; 6,9] против 7,9 [7,0; 10,6] мг/кг×мин,  $p = 0,001$ , U-тест), а концентрации С-пептида и ИРИ как в первую, так и во вторую фазы секреции – выше (рис. 17 А-Г). Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 28 гипотез,  $P_{0\max} = 0,007$ .





**Рисунок 17.** Сравнение концентраций С-пептида (А, Б) и ИРИ (Б, В) в различные фазы инсулиновой секреции у пациентов ( $n = 17$ ) и здоровых добровольцев ( $n = 17$ )

### 3.3.4.1 Описание клинических случаев метаболических изменений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, выявленных при использовании КЛЭМП-тестов

#### Клинический случай 1.

Пациентка К. 41 года первично поступила в стационар с жалобами на выраженную общую слабость, боли в костях, снижение массы тела на 8 кг за 2 месяца, выпадение волос. Наследственный анамнез был отягощен по сердечно-

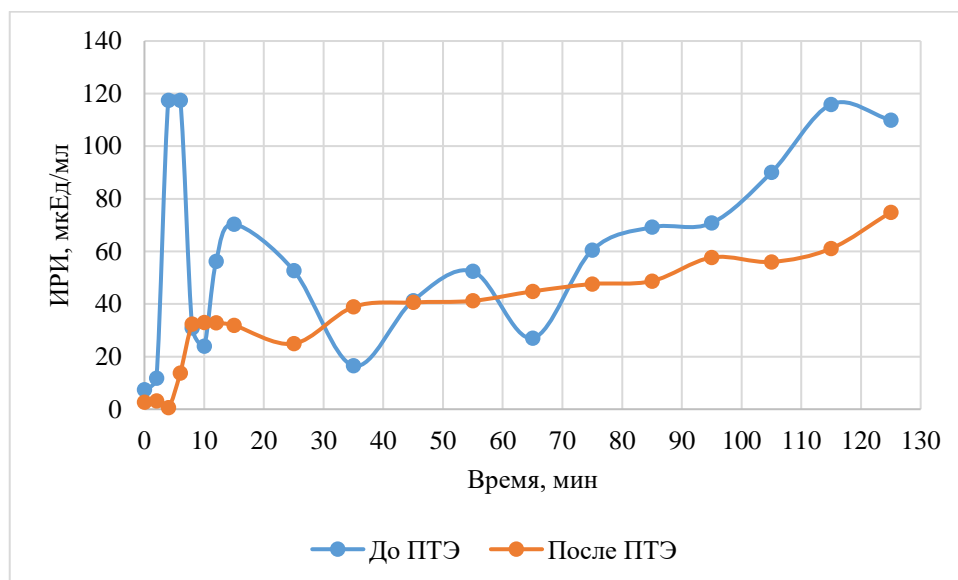
сосудистой патологии (у матери острая сердечная недостаточность). Ухудшение самочувствия женщина отмечала в течение последних двух лет, за год до госпитализации впервые выявлено повышение уровня кальция крови (2,84-3,01 ммоль/л) и ПТГ (74,9-101,5 пмоль/л (РИ 2,5-6,9)). В специализированном отделении у нее был подтвержден первичный гиперпаратиреоз с крайне высокими показателями кальция, ПТГ и активностью костного обмена (таблица 22). В связи с выявленными осложнениями заболевания (двусторонний нефролитиаз, снижение МПК, язвенный бульбит) проведена топическая диагностика, обнаружено интратиреоидное образование ОЦЖ, и пациентка направлена на хирургическое лечение. При генетическом исследовании мутаций, ассоциированных с развитием ПГПТ, не обнаружено.

**Таблица 22.** Показатели минерального обмена пациентки К.

Показатель	ПТГ, пг/мл	Альбумин -скоррект. кальций, ммоль/л	Кальций общий, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	pСКФ по EPI, мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup>	ЩФ, Ед/л	ОК, нг/мл	СТх, нг/мл
До ПТЭ	807,2	3,0	3,02	0,7	110	234	252,2	1,84
Ранний послеопе- рационный период	63,4	-	1,99	-	-	-	-	-
Через 1 год после ПТЭ	38,4	2,16	2,16	0,88	99	41	14,7	0,22

У женщины отмечалась избыточная масса тела (ИМТ 26,8 кг/м<sup>2</sup>) с признаками общего и висцерального ожирения (процентное содержание общей жировой массы 32,3%, площадь висцеральной жировой ткани 110,3 см<sup>2</sup>) по данным биоимпедансного анализа состава тела. Кроме того, выявлена умеренная дислипидемия (ЛПНП 3,3 ммоль/л, ТГ 1,9 ммоль/л), уровень мочевой кислоты составил 221,4 мкмоль/л. Данных за нарушения углеводного обмена по результатам стандартных тестов не получено: глюкоза натощак – 4,8 ммоль/л, глюкоза через 120 мин в ходе ПГТТ – 6,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 4,9%. В рамках углубленного изучения метаболических изменений проведены

клэмп-тесты, диагностирована ИР легкой степени (М-индекс 4,2 мг/кг×мин), значимое повышение концентрации инсулина в обе фазы секреции (рис. 18): АUC ИРИ 1 фаза – 666,6; АUC ИРИ 2 фаза – 1192,8. Пациентке рекомендована коррекция питания с ограничением потребления жиров животного происхождения, планомерное снижение массы тела.



**Рисунок 18.** Изменения концентрации ИРИ сыворотки в ходе гипергликемического клэмп-теста у пациентки К.

Пациентке в плановом порядке была выполнена радикальная селективная ПТЭ слева, по результатам патоморфологического исследования диагностирована атипичическая аденома. В послеоперационном периоде ей назначена терапия препаратами карбоната кальция, активного метаболита и нативного витамина D.

Спустя 1 год при госпитализации в стационар подтверждена ремиссия ПГПТ (таблица 22). На фоне регулярного приема колекальциферола достигнут целевой показатель 25(ОН)витD – 39,9 нг/мл. За период наблюдения у женщины отмечено умеренное увеличение ИМТ до 28,3 кг/м<sup>2</sup>, в том числе за счет жировой ткани (процентное содержание общей жировой массы 35,6%, площадь висцеральной жировой ткани 131,2 см<sup>2</sup>), масса скелетной мускулатуры значимо не менялась. При лабораторном обследовании сохранялась дислипидемия (ЛПНП 3,2 ммоль/л, ТГ 1,7 ммоль/л), нарушений углеводного и пуринового

обмена не отмечено: глюкоза натощак – 5,1 ммоль/л, глюкоза через 120 мин в ходе ПГТТ – 5,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,3%. При этом, по результатам эугликемического клэмп-теста М-индекс составил 6,6 мг/кг×мин, что свидетельствовало об отсутствии ИР. При ремиссии основного заболевания также отмечено снижение концентрации инсулина, преимущественно в 1 фазу секреции: АУС ИРИ 1 фаза – 102,5; АУС ИРИ 2 фаза – 1029,8. Таким образом, у данной пациентки, несмотря на сохраняющиеся нарушения жирового обмена при достижении ремиссии ПГПТ наблюдалась положительная динамика чувствительности тканей к инсулину и инсулиновой секреции ПЖ.

### **Клинический случай 2.**

Пациентка С. 40 лет поступила в стационар с неспецифическими жалобами на общую слабость и повышенную утомляемость, ухудшение состояния зубов за последние несколько лет, периодическое повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. У ее бабушки в пожилом возрасте диагностирован СД 2 типа, наследственность также отягощена по артериальной гипертензии у ближайших кровных родственников. Сама пациентка перенесла 10 лет назад левостороннюю гемитиреоидэктомию по поводу узлового доброкачественного образования щитовидной железы. При контрольном УЗИ за 2 года до первичной госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России визуализировано гипоэхогенное образование за оставшейся правой долей щитовидной железы, дообследования не проводила. В отделении патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена у женщины был подтвержден ПГПТ вследствие образования правой верхней ОЩЖ с умеренными повышениями ПТГ и кальция крови. С учетом возраста и наличия нефролитиаза с почечными коликами в анамнезе, она направлена на хирургическое лечение. При генетическом анализе *MEN1* мутаций не выявлено. Показатель 25(ОН)витD ожидаемо был снижен (19,7 нг/мл).

**Таблица 23.** Показатели минерального обмена пациентки С.

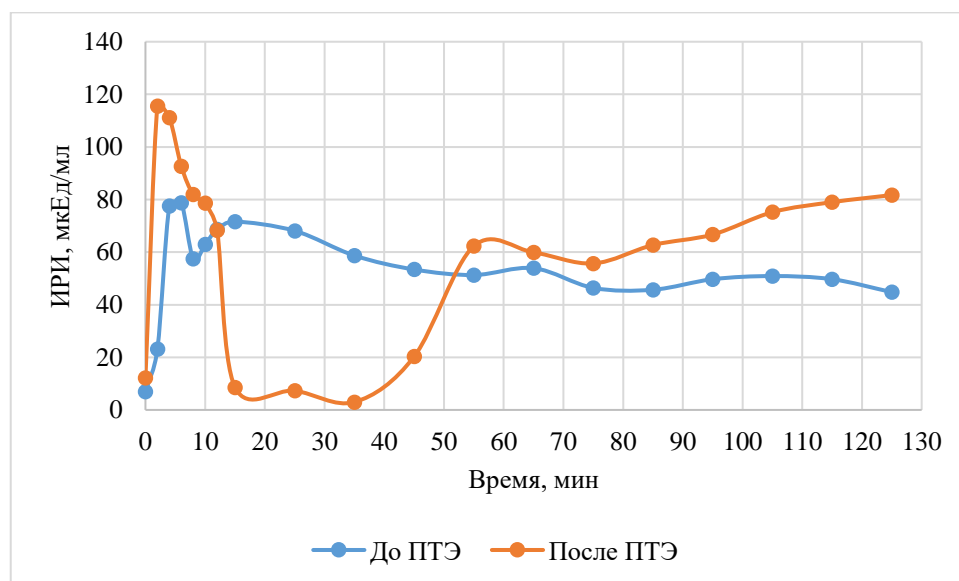
Показатель	ПТГ, пг/мл	Альбумин -скоррект. кальций, ммоль/л	Кальций общий, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	рСКФ по EPI, мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup>	ЩФ, Ед/л	ОК, нг/мл	СТх, нг/мл
До ПТЭ	106,1	2,58	2,66	0,72	102	56	27,2	0,555
Ранний послеопе- рационный период	7,8	-	2,2	-	-	-	-	-
Через 1 год после ПТЭ	18,1	2,14	2,25	1,28	89	37	10,1	0,13

При оценке роста-весовых показателей у женщины ИМТ составил 27,1 кг/м<sup>2</sup> при наличии избыточной общей (40%) и висцеральной жировой массы (площадь висцеральной жировой ткани 144,7 см<sup>2</sup>). В ходе ПГГТ диагностирована НТГ: глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л, глюкоза через 120 мин в ходе ПГГТ – 9,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,2%. Параметры липидного профиля крови (ЛПНП 2,5 ммоль/л, ТГ 1,3 ммолл/л) и пуринового обмена (мочевая кислота 220,2 мкмоль/л) находились в пределах РИ. Также у пациентки выявлена ИР легкой степени (М-индекс 5,1 мг/кг×мин), гиперинсулинемия (рис. 19): AUC ИРИ 1 фаза – 675,3; AUC ИРИ 2 фаза – 1172. С учетом этих изменений рекомендована коррекция питания с ограничением потребления легко усваиваемых углеводов, контроль массы тела, медикаментозная сахароснижающая терапия не назначалась.

После плановой ПТЭ достигнута ремиссия основного заболевания, при патоморфологическом исследовании подтверждена аденома правой ОЩЖ. В послеоперационном периоде проводилась терапия колекальциферолом в насыщающей и затем поддерживающей дозе, регулярный прием которого пациентка самостоятельно отменила через год после операции. Возобновление лечения нативным витамином D в виде краткосрочного курса произошло на фоне



заболевания COVID-19 легкой степени за 4 месяца до повторной госпитализации в стационар.



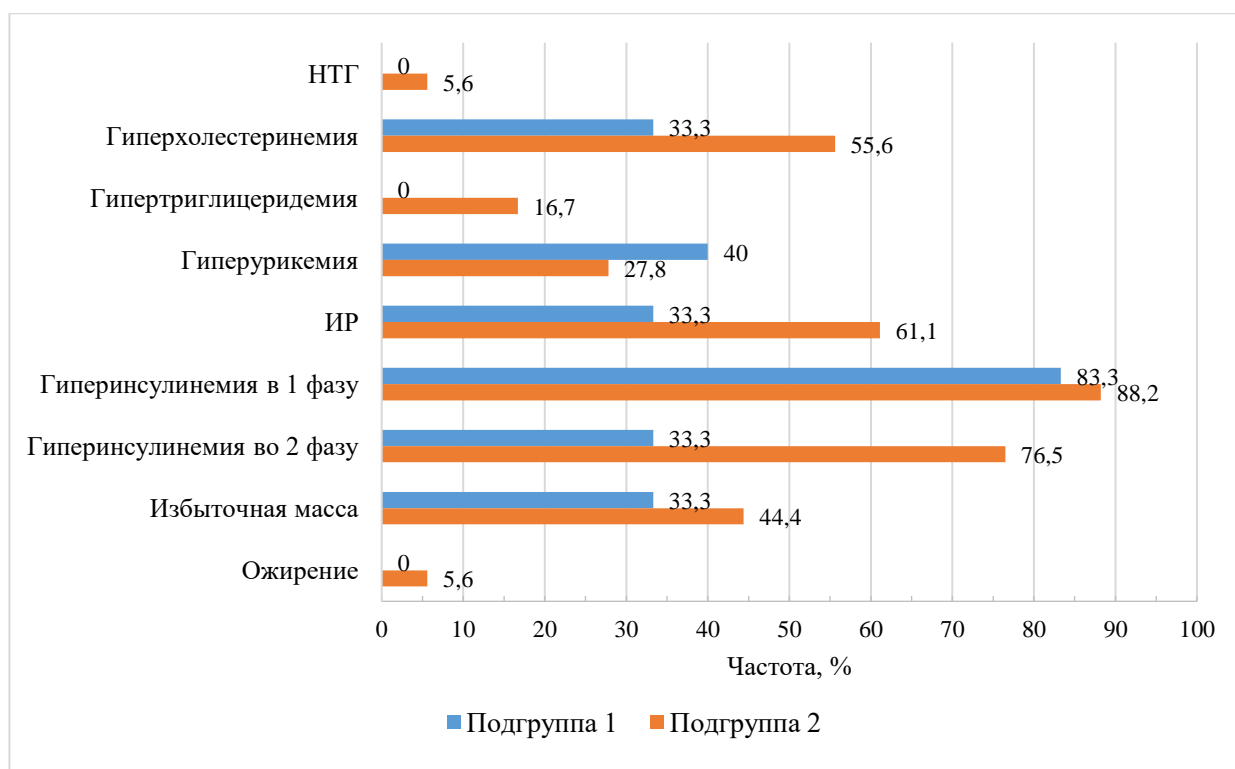
**Рисунок 19.** Изменения концентрации ИРИ сыворотки в ходе гипергликемического клэмп-теста у пациентки С.

Через 1,5 года после хирургического лечения ПГПТ на фоне ремиссии заболевания (таблица 23) у женщины отмечалась недостаточность витамина D (26,4 нг/мл). ИМТ значимо не менялся (27,7 кг/м<sup>2</sup>), однако выявлено увеличение массы жировой ткани, преимущественно висцеральной (общая жировая масса 41,7%, площадь висцеральной жировой ткани 157,5 см<sup>2</sup>) наряду с массой скелетной мускулатуры (23,8 кг против 22,8 кг). У пациентки в ходе ПГТТ подтверждена НТГ (глюкоза натощак – 5,0 ммоль/л, глюкоза через 120 мин – 9,7 ммоль/л), гликированный гемоглобин – 5,6%, впервые выявлена гиперхолестеринемия (ЛПНП 4,3 ммоль/л), уровень ТГ составил 1,4 ммоль/л, нарушений пуринового обмена не отмечено (мочевая кислота 238,5 мкмоль/л). По результатам клэмп-тестов наблюдалось значимое снижение чувствительности тканей к инсулину (М-индекс 2,8 мг/кг×мин) при нарастании концентрации инсулина в 1 фазу секреции: АУС ИРИ 1 фаза – 1040; АУС ИРИ 2 фаза – 1075. Таким образом, у пациентки С. спустя 1,5 года после хирургического лечения наблюдалась отрицательная динамика со стороны метаболических нарушений. Рекомендовано строгое соблюдение диетических рекомендаций с

регулярным контролем показателей углеводного и жирового обмена, массы тела и решением вопроса о необходимости назначения гиполипидемической и/или сахароснижающей терапии по результатам наблюдения.

### 3.3.5 Сравнительная характеристика пациентов с различной степенью тяжести первичного гиперпаратиреоза

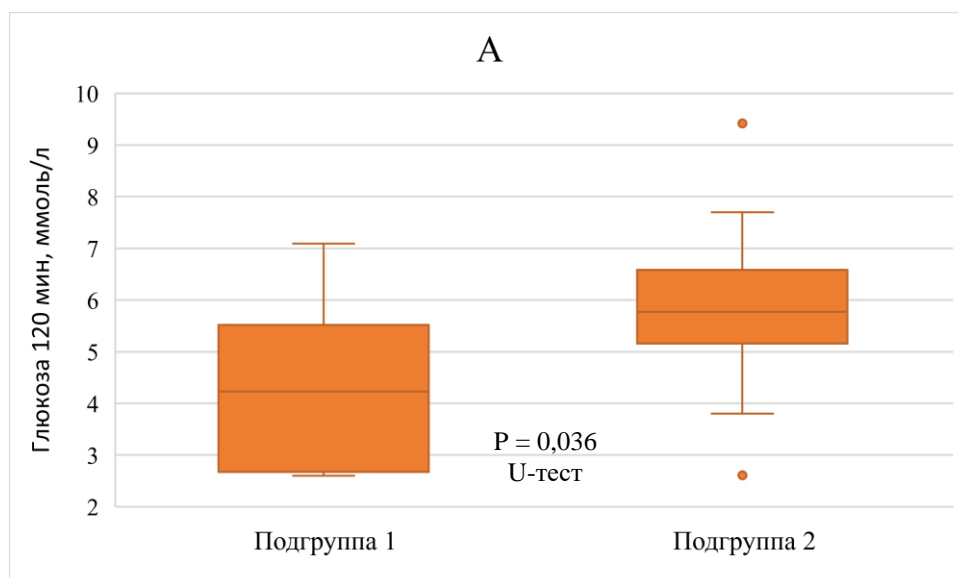
На основании наличия классических осложнений ПГПТ в дооперационном периоде были выделены следующие подгруппы пациентов: 1 - пациенты с бессимптомной формой ( $n = 6$ ); 2 — пациенты с костными и висцеральными осложнениями ПГПТ ( $n = 18$ ). Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и составу тела (таблица 24). Продолжительность ПГПТ была больше в подгруппе пациентов с классическими осложнениями (4 [2; 9] против 1,5 [1; 2] года,  $P = 0,026$ , U-тест, поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 71 гипотезы,  $P_{0 \max} = 0,001$ ). Статистически значимых отличий показателей минерального обмена и фильтрационной функции почек также не отмечено. На рис. 20 представлены частоты метаболических нарушений у пациентов различных подгрупп до хирургического лечения заболевания.

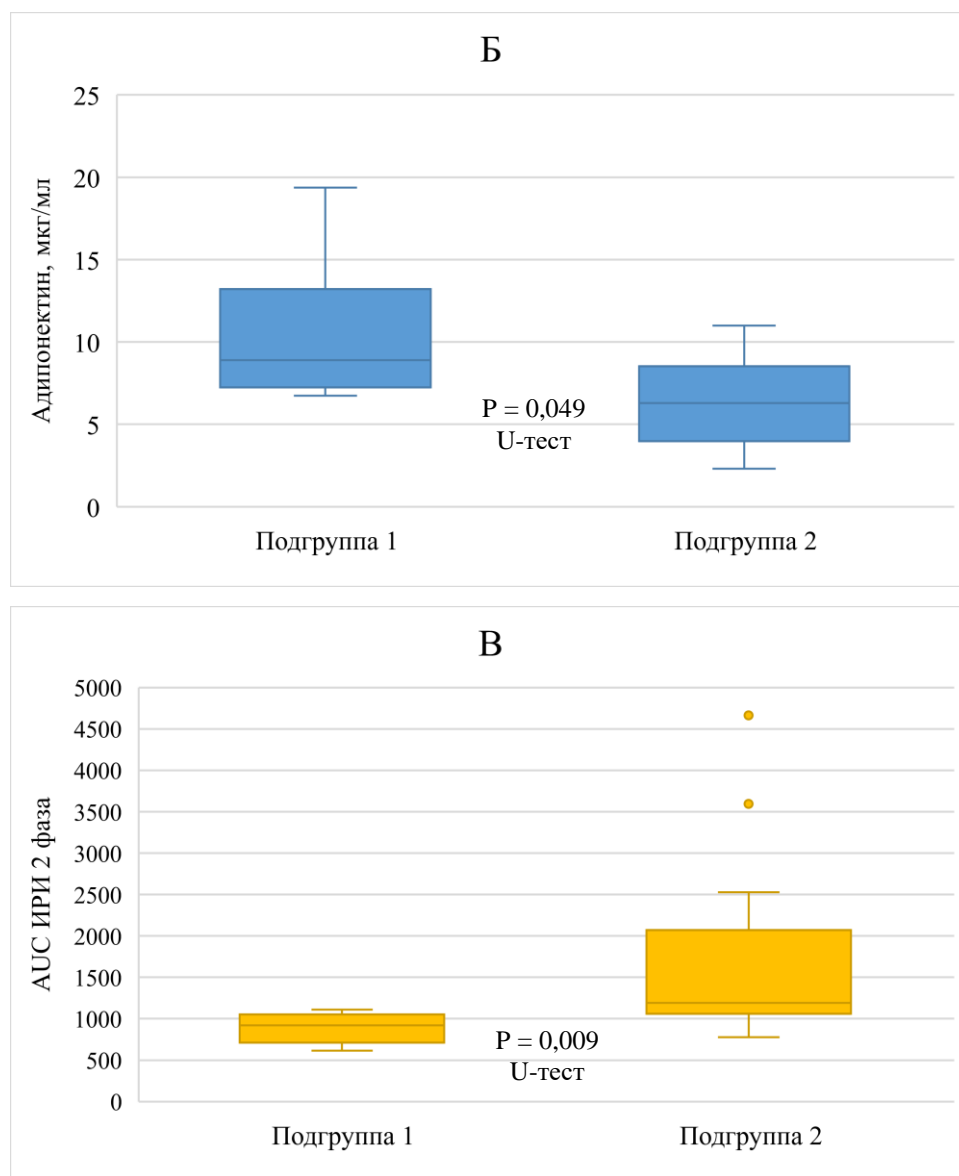


**Рисунок 20.** Частоты различных метаболических нарушений у пациентов с бессимптомной (подгруппа 1, n = 6) и симптомной (подгруппа 2, n = 18) формами ПГПТ

Подгруппа 1 характеризовалась отсутствием пациентов с НТГ, гипертриглицеридемией, а гиперхолестеринемия, ИР и гиперинсулинемия во вторую секреторную фазу встречались в 2 раза реже, чем во второй подгруппе (различия не достигают статистической значимости: для гипертриглицеридемии ТКФ  $P_1 = 0,546$ ; для ИР при поправке Йетса  $P_2 = 0,478$ ; для гиперинсулинемии во 2 фазу при поправке Йетса  $P_3 = 0,159$ , критерий  $\chi^2$ ). Пациенты с классическими осложнениями ПГПТ в 55,6% случаев имели гиперхолестеринемию, в 16,7% - гипертриглицеридемию, у более половины из них отмечалась ИР (61%) и повышение секреции инсулина в 1 (в 88% случаев) и 2 (в 76,5%) фазы.

При сравнении абсолютных параметров в Подгруппе 2 наблюдалась тенденция к повышению гликемии после нагрузки в ходе ПГТТ и секреции инсулина, снижению концентрации адипонектина крови (рис. 21 А-В).





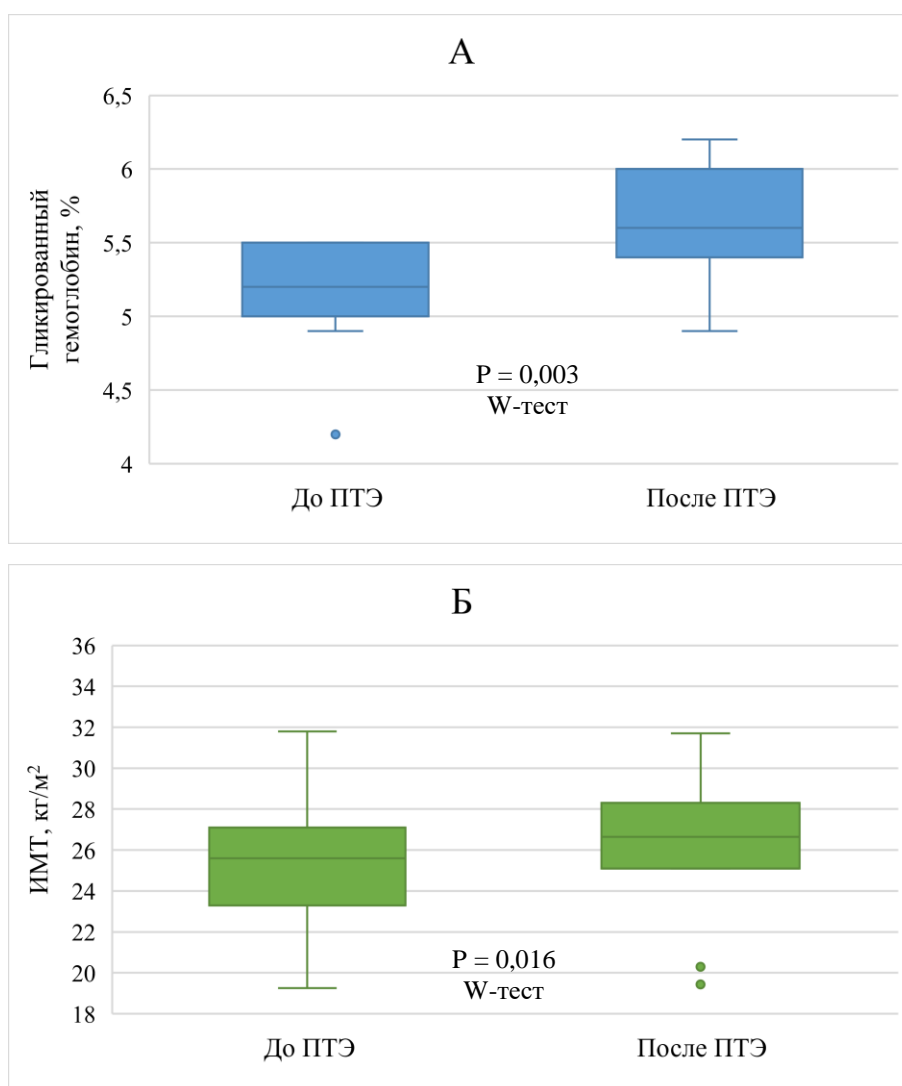
**Рисунок 21.** Сравнительный анализ лабораторных метаболических параметров в подгруппах пациентов с бессимптомной (подгруппа 1,  $n = 6$ ) и симптомной (подгруппа 2,  $n = 18$ ) формами ПГПТ в дооперационном периоде: А – сравнение показателей гликемии через 120 мин в ходе ПГТТ; Б – сравнение концентрации адипонектина сыворотки; В – сравнение концентрации ИРИ во 2 секреторную фазу (AUC) в ходе гипергликемического клэмп-теста. Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 71 гипотезы ( $P_{0\max} = 0,001$ )

**Таблица 24.** Сравнительный анализ инструментальных метаболических параметров в подгруппах пациентов с бессимптомной и симптомной формой ПГПТ в дооперационном периоде

Показатель, единицы измерения	Подгруппа 1		Подгруппа 2		P, U- тест
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	6	23,7 [20,7; 25,7]	18	25,3 [23; 26,8]	0,368
Масса скелетной мускулатуры, кг	6	25,1 [23,8; 27,9]	18	26,3 [23; 29,1]	1,000
Минеральная масса, кг	6	3,3 [3,0; 3,9]	18	3,5 [2,9; 3,6]	1,000
Общее содержание жировой ткани, %	6	32,1 [17,2; 37,9]	18	31,5 [21,3; 33,8]	0,973
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	6	76,4 [46,1; 139,7]	18	96,1 [64,5; 111,0]	0,527

Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 71 гипотезы ( $P_{0 \max} = 0,001$ ).

Достижение ремиссии после ПТЭ у пациентов с бессимптомной формой заболевания ( $n = 6$ ) не привело к значимым изменениям метаболических параметров, а у больных, имеющих классические костно-висцеральные осложнения ПГПТ и продолживших исследование в послеоперационном периоде ( $n = 11$ ) на фоне закономерных изменений параметров кальций-фосфорного обмена и снижения уровня магния крови (0,84 [0,83; 0,86] против 0,80 [0,76; 0,82] ммоль/л, W-тест,  $P = 0,016$ ) отмечена тенденция к увеличению ИМТ и повышению гликированного гемоглобина (рис. 22 А, Б).



**Рисунок 22.** Динамические изменения метаболических параметров в подгруппе пациентов с симптомной формой ПГПТ после хирургического лечения ( $n = 11$ ): А – изменение показателя гликированного гемоглобина; Б – изменение ИМТ. Поправка Бенджамини-Хохберга рассчитана при проверке 30 гипотез,  $P_{0 \max} = 0,016$

В результате пациенты с симптомной формой при достижении ремиссии ПГПТ имели более высокий уровень ТГ (1,5 [1,2; 1,7] против 1,0 [0,8; 1,2] ммоль/л,  $P = 0,034$ , U-тест) и концентрацию ИРИ во вторую фазу секреции (1124,5 [943,0; 1763,9] против 943,7 [632, 8; 1007,2],  $P = 0,045$ , U-тест) относительно лиц с изначально бессимптомным ПГПТ (различия соответствуют статистическим тенденциям при применении поправки Бенджамини-Хохберга,  $P_{0 \max} = 0,001$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1 Распространенность метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

По результатам нашего исследования частота начальных нарушений углеводного обмена в исследуемой общей когорте пациентов с ПГПТ составила 4,9%, 95% ДИ [3%-8%] (НГН – 1,9% [0,8%-4%]; НТГ – 3,0% [1,5%-5%]), что не превышает общепопуляционные показатели в Российской Федерации. Согласно результатам исследования NATION в 2016 году в нашей стране среди людей 20-79 лет у 19,3% участников (95% ДИ [18,8%-19,7%]) был выявлен предиабет [133]. Однако, по нашим результатам СД у больных ПГПТ встречается чаще, чем в общей российской популяции (5,4% [5,1%-5,7%]), достигая 12% [9%-16%] [133]. При этом в более старшей возрастной группе (50 лет и более) этот показатель увеличивается до 15% [11%-19%], что объясняет и более высокие показатели гликемии у этой категории. В подгруппе пациентов до 50 лет лишь у двух женщин (47 и 49 лет) был ранее диагностирован СД 2 типа (3% [0,3%-9,6%] от общего числа пациентов моложе 50 лет). В Российской Федерации среди лиц 20-49 лет распространенность СД 2 типа составила 0,65-5,2% в различных возрастных подгруппах, а среди людей старше 50 лет – 7,5-13,6% с максимумом в подгруппе 65-69 лет [133]. Таким образом, в целом наши результаты подтверждают данные отечественных и зарубежных исследований по более высокой распространенности нарушений углеводного обмена среди пациентов с опухолевой патологией ОЩЖ [76, 94, 139].

Частота избыточной массы тела среди пациентов с ПГПТ составила 37% [32%-42%], а ожирения 1-3 степени – 34% [29%-39%], что сопоставимо с общим показателем ожирения, определяемого по ИМТ, среди взрослого населения 25-64 лет в России – 33,4% (рассчитанный на основе опубликованных данных 95% ДИ [32,8%-34%]) [144]. Наибольший ИМТ наблюдается в старшей возрастной группе больных ПГПТ. Ранее на меньшей выборке пациентов с ПГПТ нами выявлено 24% лиц с ожирением различной степени, что вероятно связано с

преобладанием клинически тяжелых форм заболевания в те годы [138]. При детальном обследовании пациентов во II части исследования, почти половина из них (46% [26%-67%]) имели избыточную висцеральную жировую массу, причем у двоих пациенток – при нормальном ИМТ. Избыток висцеральной жировой массы является значимым фактором развития ИР и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на отсутствие различий в составе тела с группой добровольцев без патологии ОЦЖ, при ПГПТ ИР встречалась в 5 раз чаще. В связи с чем, вероятно саму по себе данную патологию ОЦЖ можно расценивать как фактор риска ИР и патогенетически связанных с ней нарушений.

Общая частота различных видов дислипидемии при ПГПТ составила более 70%. Так как холестерин ЛПНП признан основным фактором, определяющим сердечно-сосудистый риск, то распространенность гиперхолестеринемии нами рассчитывалась именно исходя из этого показателя. Таким образом, изолированное повышение холестерина ЛПНП выявлено у 66% [61%-71%] пациентов, а общий показатель распространенности гиперхолестеринемии с учетом получаемых гиполипидемических препаратов соответствует 82% [77%-86%]. Гипертриглицеридемия отмечалась у 30% [25%-35%] обследованных без учета терапии. По результатам крупного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ населения 13 регионов Российской Федерации в возрасте 25-64 лет ( $n = 21048$ ) общая распространенность повышенного уровня ЛПНП составляет  $59,7 \pm 0,34\%$  (рассчитанный на основе опубликованных данных 95% ДИ [59%-60,4%]), а ТГ –  $19,5 \pm 0,28\%$  (рассчитанный на основе опубликованных данных 95% ДИ [19%-20%]) без учета влияния липидснижающей терапии [137]. Таким образом, мы наблюдаем более высокую частоту гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии среди пациентов с ПГПТ даже в молодом возрасте (до 64% и 25% соответственно), статистически не имея различий со старшей возрастной категорией. Конечно, у лиц 50 лет и старше ожидаемо была выше концентрация ТГ крови, как и частота приема статинов/эзетемиба. Ранее были описаны аналогичные проатерогенные изменения при ПГПТ и в зарубежных исследованиях [11, 29, 94].



Нарушение пуринового обмена нами отмечено в 40% [34,5%-45%] всех случаев ПГПТ, что так же превышает распространенность гиперурикемии (16,8%, рассчитанный на основе опубликованных данных 95% ДИ [16,2%-17,4%]) в российской популяции по данным вышеупомянутого исследования ЭССЕ-РФ. По России ее возрастная вариабельность составляет от 14,7% у молодых людей (25-34 лет) до 29,5% в возрасте 55-64 года [104]. Гиперурикемия – важнейший компонент кардиоренального метаболического континуума и независимый фактор неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [134]. Поэтому особо обращает на себя внимание достаточно высокая частота повышенного уровня мочевой кислоты (до 36%) среди пациентов с ПГПТ моложе 50 лет с сохранной выделительной функцией почек, значимо не отличаясь от таковой в более старшей возрастной подгруппе.

По результатам анализа клинической базы данных отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена более половины всех больных ПГПТ (65%) имели как минимум 3 фактора сердечно-сосудистого риска, из них 23% от общего числа больных – 5 и более факторов, что свидетельствует о высокой значимости ранней диагностики опухолевой патологии ОЩЖ и достижении ремиссии для улучшения прогноза пациентов.

#### **4.2 Динамические изменения метаболических параметров после достижения ремиссии первичного гиперпаратиреоза**

Для устранения возраст-ассоциированных нарушений в нашем исследовании оценка динамики метаболических параметров после достижения ремиссии ПГПТ проводилась с акцентом на группе пациентов моложе 50 лет.

По результатам углубленного изучения метаболизма при ПГПТ с участием 17 пациентов наблюдалась тенденция к снижению уровня гликемии натощак и мочевой кислоты, а также сывороточной концентрации инсулина во 2 секреторную фазу, несмотря на более высокие значения гликированного гемоглобина и ИМТ после ПТЭ. Значимых изменений показателей липидного профиля и ИР нами не отмечено. Эти результаты полностью согласуются с

данными мета-анализа 34 исследований, проведенного Yavari M. et al. [126]. При анализе доступной зарубежной литературы в отношении мочевой кислоты также выявлена положительная динамика после радикального хирургического лечения [10, 18, 63, 88].

Благодаря исследованию состава тела пациентов в нашей работе выявлено, что увеличение ИМТ после операции может быть связано с тенденцией к увеличению массы мышечной ткани при устранении катаболического действия избыточной концентрации ПТГ. Обращает на себя внимание небольшая отрицательная динамика уровня гликированного гемоглобина.

Несмотря на успешное лечение ПГПТ, у наших пациентов после операции сохранялись более высокие значения ТГ, гликированного гемоглобина и концентрации инсулина по сравнению с группой здоровых добровольцев. ИР также по-прежнему была более выражена, чем в группе сравнения. После ПТЭ у лиц с изначально симптомной формой ПГПТ уровни ТГ и инсулина были выше, чем при бессимптомном заболевании, и именно у них наблюдались тенденции к послеоперационному повышению ИМТ и гликированного гемоглобина.

Возникает закономерный вопрос об обратимости выявленных нарушений. Можно предположить медленно прогрессирующий характер уже сформировавшихся при ПГПТ дисметаболических изменений, несмотря на проведенное радикальное лечение, что безусловно диктует необходимость дальнейшего наблюдения за пациентами в течение более длительного периода, чем в нашем исследовании. Кроме того, это свидетельствует о формировании метаболических нарушений по мере нарастания тяжести ПГПТ и неразрывной связи классических и «неклассических» осложнений. Сохранение различий метаболического профиля между пациентами и группой сравнения без патологии ОЩЖ предполагает худший прогноз у лиц с ПГПТ в анамнезе в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте, что целесообразно учитывать при разработке профилактических мероприятий в данной категории больных.

### 4.3 Потенциальные факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями при первичном гиперпаратиреозе

Основываясь на данных фундаментальных исследований, в своей работе мы оценивали непосредственное влияние ПТГ и основных участников минерального обмена на другие звенья метаболизма на фоне ПГПТ.

В общей когорте пациентов, обследованных в отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, мы обнаружили, что помимо закономерной зависимости состояния углеводного обмена от почечной функции, показатели гликемии отрицательно коррелируют с концентрациями метаболитов костной ткани. ИМТ также имеет отрицательную корреляцию с ОК и СТх. Наши результаты аналогичны данным Вао Y. et al., Gianotti L. et al. [9, 43]. Эти связи в большей степени прослеживаются у молодых пациентов, что вероятно связано с более частым применением антирезорбтивных препаратов в подгруппе старшего возраста (5,5% против 12,6%). Мы обнаружили, что пациенты с дефицитом массы тела, отличались высокими показателями ПТГ, ОК и СТх. И наоборот, в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением костные маркеры были статистически значимо ниже. При этом, прямых взаимосвязей основных параметров углеводного и кальций-фосфорного обмена (ПТГ, кальций и фосфор крови) нами не подтверждено.

Известно, что продуцируемый остеобластами и остеоцитами ОК стимулирует секрецию адипонектина и улучшает чувствительность инсулин-зависимых тканей [41, 65]. В клетках жировой и мышечной ткани животных моделей он способствует экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-4 и уменьшает синтез факторов воспаления [1, 121]. Кроме того, ОК повышает секрецию инсулина и пролиферацию  $\beta$ -клеток ПЖ, оказывая на них прямое действие, а также способствует уменьшению жировой массы и снижению уровня ТГ [41]. В свою очередь инсулин, воздействуя через специфические рецепторы на остеобластах, приводит к повышению экспрессии гена ОК, синтезу белка и его превращению в метаболически активную форму посредством декарбоксилирования. Процесс декарбоксилирования связанного с

гидроксиапатитами ОК происходит при снижении рН среды на фоне резорбции костной ткани, запускаемой инсулином [14, 75]. Таким образом, на основании имеющихся экспериментальных данных прослеживается положительная прямая связь между ОК и инсулином. При ПГПТ происходит интенсификация костного обмена под воздействием стойко повышенного ПТГ, а, следовательно, и образование активной формы ОК. При изучении метаболизма у пациентов в возрасте до 50 лет мы наблюдали гиперинсулинемию, возможно которой способствовала и повышенная концентрация в крови костного метаболита. Однако, и ИР была более выражена при ПГПТ в сравнении с условно здоровыми лицами. По-видимому, ОК играет определенную роль в регуляции углеводного обмена, но при патологии ОЩЖ его эффект в отношении чувствительности тканей к инсулину нивелируется.

При построении дерева решений нами также определена совокупность параметров, ассоциированная с нарушениями углеводного обмена при ПГПТ. К ним относятся ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и уровень ОК ( $\leq 36,8 \text{ нг/мл}$ ). Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение более детального обследования пациентов с сочетанием этих факторов для ранней диагностики нарушений углеводного обмена и их своевременной коррекции.

Кроме того, на основании этих данных и результатов исследования животных моделей можно предполагать негативные эффекты антирезорбтивной терапии в отношении метаболических нарушений. Однако, в ходе *post hoc* анализа трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований основных антирезорбтивных препаратов (алендроновая кислота, золедроновая кислота и деносумаб) клинически значимого влияния на уровень глюкозы натощак, массу тела и риск развития СД у женщин в постменопаузе не отмечено [102].

Для верификации наблюдаемых ассоциаций более детальное исследование проведено среди пациентов молодого возраста (до 50 лет). Максимально исключив все возможные факторы развития метаболических изменений, кроме основной патологии ОЩЖ, мы продемонстрировали высокую частоту ИР и

гиперинсулинемии при ПГПТ. Остается открытым вопрос, что является первичным звеном в патогенезе данных нарушений. Повышение концентрации кальция в сыворотке крови, а затем и внутри клеток, с одной стороны, запускает воспалительные реакции в жировой ткани и способствует развитию ИР. Под влиянием хронически высокого ПТГ и гиперкальциемии наблюдается дисфункция и дистрофия мышечной ткани [141], что вероятно также может сопровождаться снижением ее чувствительности к инсулину. Общая ИР приводит к физиологическому повышению секреции инсулина ПЖ для поддержания баланса глюкозы в организме. Однако известно, что данный компенсаторный механизм имеет временный эффект и при отсутствии устранения провоцирующих факторов характеризуется высоким риском развития СД. С другой стороны, по-видимому, гиперкальциемия стимулирует избыточный выброс инсулина островками Лангерганса. Известно, что кальций играет ключевую роль в передаче сигнала внутри  $\beta$ -клеток: после проникновения глюкозы внутрь клетки, она метаболизируется, приводя к увеличению концентрации АТФ, закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, деполяризации мембраны  $\beta$ -клетки и открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, тем самым обеспечивая приток ионов кальция. Повышение внутриклеточной концентрации данного катиона в  $\beta$ -клетке запускает секрецию инсулина. Считается, что именно колебания концентрации ионов кальция в клетке являются непосредственной причиной изменения секреции инсулина [103]. ПТГ более вероятно оказывает влияние на функционирование ПЖ опосредованно, через ионы кальция. Ведущая роль повышенной глюкозо-опосредованной секреции инсулина продемонстрирована нами в ходе клэмп-тестов. Гиперинсулинемия в 1 фазу секреции была отмечена у 87% пациентов, во 2 фазу – у 65%, что превышает частоту ИР в исследуемой группе (54%). Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что первичной все же является гиперинсулинемия, на фоне которой в последующем формируется ИР. Кроме того, анаболическое действие инсулина может способствовать на начальной стадии ПГПТ (при бессимптомной форме)

повышению массы тела пациентов за счет жировой ткани, в том числе висцеральной. По мере увеличения продолжительности гиперпаратиреоза ИР и гиперинсулинемия потенцируют друг друга, замыкая порочный круг и приводя к клинически явным нарушениям углеводного обмена. На наш взгляд, наличием этих потенциальных патогенетических механизмов объясняется высокая частота СД 2 типа в когорте пациентов с ПГПТ.

В ходе детального изучения метаболизма при ПГПТ подтверждена отрицательная корреляция (на уровне статистической тенденции) между маркерами костного метаболизма и процентным содержанием общей жировой ткани. По мере нарастания гиперкальциемии снижается концентрация лептина крови, что также можно объяснить уменьшением жировой массы при прогрессировании заболевания. При этом, несмотря на отсутствие значимых различий по показателям минерального обмена, почечной функции и составу тела, у пациентов с симптомным ПГПТ значения гликемии после нагрузки в ходе ПГТТ и показатели инсулина выше, чем при бессимптомной форме заболевания. Также у лиц с костно-висцеральными осложнениями был более низкий уровень адипонектина крови. Таким образом, можно предполагать нарастание катаболического эффекта ПТГ и более высокий риск метаболических нарушений при прогрессирующем течении ПГПТ.

Мы не обнаружили значимых отклонений сывороточного магния у пациентов с ПГПТ, напротив, относительно группы сравнения данный показатель имел тенденцию к небольшому повышению. Тем не менее, при более низком уровне магния при ПГПТ прослеживается увеличение объема общей жировой массы, что подтверждает общепопуляционные данные [36].

В отношении проатерогенных изменений липидного профиля крови нами выявлено, что гиперкальциемия способствует повышению уровня ТГ крови, тем самым подтверждая ранее полученные результаты исследования у женщин с ПГПТ в постменопаузе [138, 139] и в общей популяции [49]. Также повышенный кальций крови наряду с высоким ПТГ ассоциируется со снижением холестерина ЛПВП. Как было описано выше, это можно объяснить нарушением функции

липопротеинлипазы под влиянием хронического гиперпаратиреоза через опосредованное повышение концентрации внутриклеточного кальция [47]. В группе детального исследования связь альбумин-скорректированного кальция с показателем ОХ была обратной. Возможно, это обусловлено именно бóльшим снижением холестерина ЛПВП при нарастании гиперкальциемии, данный факт требует дальнейшего уточнения. При симптомной форме заболевания нами отмечено относительное снижение концентрации адипонектина, что также является фактором риска развития атеросклероза. Повышение проатерогенных липидов (ОХ, ЛПНП, ТГ) при снижении фильтрационной функции почек отражает ожидаемые нарушения жирового обмена при тяжелом течении ПГПТ.

Мы обнаружили, что при ПГПТ часто встречается гиперурикемия, причем даже у молодых пациентов (до 36%). Тенденция к повышению уровня мочевой кислоты наблюдается по мере увеличения длительности заболевания. Помимо ожидаемой зависимости от рСКФ, данный показатель положительно коррелирует с уровнем альбумин-скорректированного кальция (в основном у более старших пациентов), что соотносится с данными исследований как в общей популяции, так и среди больных ПГПТ [27, 49, 138]. Очевидного влияния уровня ПТГ на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке в данной работе не отмечено. Также мы не увидели статистически значимых различий по данному показателю между пациентами с ПГПТ и группой сравнения, что не позволяет исключить и современные особенности питания населения.

Обращает на себя внимание отсутствие выраженного изменения метаболических показателей у пациентов после устранения возможных провоцирующих факторов – повышенных уровней ПТГ и кальция крови, сниженной концентрации фосфора. Возможно, это связано с коротким периодом наблюдения, и нарушения, которые формируются в течение нескольких лет на фоне активного ПГПТ, требуют более продолжительной компенсации кальций-фосфорного обмена, либо являются необратимыми. Согласно выше описанным исследованиям с наблюдением пациентов после ПТЭ в течение 5 лет и более метаболические параметры значимо не отличались от таковых при

консервативном ведении, а 10-летняя выживаемость все-таки была ниже, чем в общей популяции [10, 46]. Таким образом, актуальность приобретает ранняя диагностика ПГПТ с целью профилактики развития основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь у трудоспособной части населения.

#### 4.4 Ограничения исследования

В I части исследования мы не учитывали прием препаратов, влияющих на минеральный обмен. Ряд пациентов получали консервативное лечение антирезорбтивными препаратами или кальцимитетиками, что отражалось на показателях ПТГ, кальция крови и маркерах костного обмена. Вследствие этого мы могли не получить четкие корреляционные взаимодействия параметров различных видов обмена.

С целью исключения большинства известных факторов, способных влиять на метаболические показатели, мы сделали акцент на пациентах молодого возраста. Однако, другим ограничением нашего исследования стали небольшие размеры выборок больных этой возрастной категории, так как манифестация ПГПТ в основном происходит в возрасте старше 50 лет. Недостаточные размеры выборок могли повлиять на выявление корреляционных связей между основными показателями минерального и других видов обмена.

Период наблюдения около 1 года после радикального хирургического лечения ПГПТ, как было сказано выше, мог оказаться недостаточным для оценки эффективности ПТЭ в коррекции метаболических нарушений. Дальнейшее наблюдение за пациентами представляется перспективным направлением исследования.

Кроме того, среди обследованных пациентов были лица с мутацией *MEN1*, которая сама по себе может оказывать влияние на различные метаболические процессы. Ранее была описана гипотеза Wijk J.P.H. et al. о развитии ИР и повышении гликемии независимо от проявлений МЭН-1 синдрома, что вероятно



связано с взаимодействием менина с PPAR- $\gamma$  и рецептором витамина D [122, 123].

Очевидно и другое ограничение: II часть исследования совпала с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Согласно последним данным, COVID-19 связан с повышенным уровнем глюкозы в крови у пациентов, в том числе у людей без ранее существовавшего диабета [23, 105]. Тенденция к гипергликемии из-за транзиторного повреждения панкреатических островков может сохраняться в течение нескольких лет после выздоровления от заболевания [30, 105]. Поэтому нельзя исключать влияние инфекции (даже если она протекала бессимптомно) на метаболические показатели наших пациентов с ПППТ. Кроме того, пандемия COVID-19 в ряде случаев повлияла на сроки повторного обследования пациентов после ПТЭ, что также могло отразиться на результатах исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время актуальным становится персонализированный подход к лечению эндокринных заболеваний, в том числе и ПГПТ. Многогранный спектр осложнений заболевания дополняют метаболические нарушения, служащие основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, целесообразным представляется активный скрининг не только костных и висцеральных, но и других «неклассических» осложнений ПГПТ на ранних этапах с целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

В представленной работе показано, что начальные изменения углеводного и жирового обмена присутствуют даже у пациентов молодого возраста с ПГПТ. Нарушение пуринового обмена также сопутствует патологии ОЩЖ при сохранной фильтрационной функции почек. Несмотря на отсутствие четких корреляционных связей между основными показателями минерального и других видов обмена, прослеживается тенденция к прогрессированию метаболических нарушений при нарастании тяжести ПГПТ. Поэтому выявление патологии ОЩЖ на ранних стадиях, еще на этапе отклонений лабораторных параметров, и ее своевременное радикальное лечение будут способствовать профилактике таких социально значимых заболеваний как СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и т.д. Включение показателя альбумин-скорректированного кальция в перечень обязательного общетерапевтического биохимического анализа крови позволит улучшить диагностику ПГПТ среди людей трудоспособного возраста. В то же время, скрининг кальция крови среди больных СД 2 типа, ожирением и кардиологическими заболеваниями при своевременном выявлении ПГПТ будет являться профилактикой остеопороза с тяжелыми низкоэнергетическими переломами и почечной недостаточности, требующих значительных финансовых затрат наряду с диабетическими и сердечно-сосудистыми осложнениями.

Нами продемонстрирована тенденция к снижению уровня гликемии, мочевой кислоты и концентрации инсулина после радикальной ПТЭ. Остальные

метаболические параметры значимо не изменялись, что может свидетельствовать о необратимости развивающихся нарушений метаболизма или о необходимости более продолжительной реабилитации и наблюдении пациентов после достижения ремиссии ПГПТ.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ПГПТ частота сахарного диабета 2 типа составляет 12%, 95% ДИ [9%-16%], гиперхолестеринемии ЛПНП - 66% [61%-71%], гипертриглицеридемии - 30% [25%-35%], а гиперурикемии - 40% [34,5%-45%], что определяет высокие сердечно-сосудистые риски. Частота гиперурикемии статистически значимо не различается у молодых пациентов и больных старше 50 лет, а нарушения углеводного и жирового обмена ожидаемо чаще встречаются у лиц старшей возрастной категории.

2. Пациенты с ПГПТ, по сравнению с лицами без такового, характеризуются более высокой концентрацией инсулина в обе секреторные фазы (по результатам гипергликемического клэмп-теста), более низкими показателями М-индекса (5,6 [4,25; 7,45] против 7,9 [7; 10,6] мг/кг×мин по результатам гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста) и высокой частотой развития инсулинорезистентности (54% против 11%). Изменение жирового обмена при ПГПТ представлено более высоким уровнем триглицеридов относительно условно здоровых добровольцев.

3. При анализе базы данных пациентов с ПГПТ значимых изменений метаболических параметров в течение первого года ремиссии заболевания не выявлено. Применение в динамике клэмп-тестов у лиц молодого возраста позволило зафиксировать явную тенденцию к снижению секреции инсулина во 2 фазу на фоне отсутствия статистически значимого изменения М-индекса. Уровни гликемии натощак и мочевой кислоты относительно исходных значений также продемонстрировали тенденцию к снижению на фоне ремиссии ПГПТ при отсутствии изменений липидного профиля.

4. Через год после паратиреоидэктомии у пациентов в ремиссии ПГПТ, по сравнению с условно здоровыми лицами, сохраняются более высокая концентрация инсулина в обе секреторные фазы при меньшем значении М-индекса (6,17 [4,56; 6,9] против 7,9 [7,0; 10,6] мг/кг×мин), а также более высокие уровни триглицеридов и гликированного гемоглобина.

5. У пациентов с ПГПТ сочетание ожирения с уровнем остеокальцина менее 36,8 нг/мл служит потенциальным фактором, ассоциированным с нарушениями углеводного обмена.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ПГПТ рекомендовано исследование уровня остеокальцина для определения риска наличия сопутствующих нарушений углеводного обмена. К группе риска нарушений углеводного обмена следует отнести пациентов с ожирением и уровнем остеокальцина менее 36,8 нг/мл.
2. Наряду с классическими осложнениями у всех пациентов с верифицированным ПГПТ рекомендовано определение показателей глюкозы натощак, мочевой кислоты и оценка липидного профиля крови с целью своевременной диагностики и лечения патологии углеводного, жирового и пуринового обмена. В группе риска наличия нарушений углеводного обмена целесообразно дополнительное определение уровня гликированного гемоглобина.
3. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано определение уровня альбумин-скорректированного кальция в качестве скрининга ПГПТ.
4. После достижения ремиссии ПГПТ пациентам рекомендовано продолжение наблюдения с ежегодной оценкой как показателей минерального (альбумин-скорректированный кальций, ПТГ), так и углеводного (глюкоза натощак), жирового (липидный профиль крови) и пуринового обмена (мочевая кислота).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

CaSR – Calcium Sensing Receptor, кальций-чувствительный рецептор

CTx – C-terminal Telopeptide of type I collagen, С-концевой телопептид коллагена 1 типа

GLUT4 – GLUcose Transporter type 4, транспортер глюкозы 4 типа

H-тест – статистический критерий Краскела-Уоллиса

HOMA-IR – HOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности

HOMA2-%S – HOmeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity, гомеостатическая модель оценки чувствительности к инсулину

ISI – Insulin Sensitivity Index, индекс чувствительности тканей к инсулину

PPAR- $\gamma$  – Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma, рецептор активации пролиферации пероксисом гамма

SD – Standard Deviation, стандартное отклонение

QUICKI - QUantitative Insulin-sensitivity ChecK Index, количественный индекс чувствительности к инсулину

U-тест – статистический критерий Манна–Уитни

W-тест – статистический критерий Вилкоксона

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГПП-1 - глюкагоно-подобный пептид 1

ДИ – доверительный интервал

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий  
НГН – нарушенная гликемия натощак  
НЭО – нейроэндокринная опухоль  
нПГПТ – нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза  
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе  
ОК – остеокальцин  
ОР – относительный риск  
ОХ – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ОЩЖ – околощитовидные железы  
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз  
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
ПТЭ – паратиреоидэктомия  
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата  
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата  
РИ – референсный интервал  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТГ – триглицериды  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23  
ХБП – хроническая болезнь почек



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Guedes J. A. C., Esteves J. V., Morais M. R., et al. Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone // *Bone*. – 2018. – №115. – P. 68-82.
2. Adam M. A., Untch B. R., Danko M. E., et al. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2010. – № 11. – Vol. 95. – P. 4917-4924.
3. Agarwal S. K. Multiple endocrine neoplasia type 1 // *Frontiers of hormone research*. – 2013. – Vol. 41. – P. 1-15.
4. Almqvist E. G., Bondeson A.-G., Bondeson L., et al. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2012. – № 2. – Vol. 72. – P. 92-99.
5. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review // *European heart journal*. – 2004. – № 20. – Vol. 25. – P. 1776-1787.
6. Antonopoulou V., Karras S. N., Koufakis T., et al. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism // *The Journal of surgical research*. – 2020. – №245. – P. 22-30.
7. Axelsson K. F., Wallander M., Johansson H., et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults With Primary Hyperparathyroidism // *JAMA network open*. – 2022. – № 6. – Vol. 5. – e2215396.
8. Babinsky V. N., Hannan F. M., Ramracheya R. D., et al. Mutant Mice With Calcium-Sensing Receptor Activation Have Hyperglycemia That Is Rectified by Calcilytic Therapy // *Endocrinology*. – 2017. – № 8. – Vol. 158. – P. 2486-2502.
9. Bao Y., Ma X., Yang R., et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – № 1. Vol. 98. – P. 345-351.
10. Bergenfelz A., Bladstrom 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 journal of surgery*. – 2007. – № 7. – Vol. 31. – P. 1392-1393.
11. Beysel S., Caliskan M., Kizilgul M., et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – № 1. – Vol. 19. – P. 106.
12. Bhadada S. K., Bhansali A., Shah V. N., et al. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in

- moderate to severe primary hyperparathyroidism // Singapore medical journal. –2011. – № 12. – Vol. 52. – P. 890-893.
13. Bilezikian J. P., Cusano N. E., Khan A. A., et al. Primary hyperparathyroidism // Nature reviews. Disease primers. – 2016. – Vol. 2. – P. 16033.
14. Bilotta F. L., Arcidiacono B., Messineo S., et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk // Endocrine. – 2018. – № 3. – Vol. 59. – P. 622-632.
15. Bolland M. J., Grey A. B., Gamble G. D., et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2005. – № 3. – Vol. 90. – P. 1525-1530.
16. Bosman A., Campos-Obando N., Medina-Gomez C., et al. Serum Phosphate, BMI, and Body Composition of Middle-Aged and Older Adults: A Cross-Sectional Association Analysis and Bidirectional Mendelian Randomization Study // The Journal of nutrition. – 2022. – № 1. – Vol. 152. – P. 276-285.
17. Bravo-Sagua R., Mattar P., Díaz X., et al. Calcium Sensing Receptor as a Novel Mediator of Adipose Tissue Dysfunction: Mechanisms and Potential Clinical Implications // Frontiers in physiology. – 2016. – Vol. 7. – P. 395.
18. Broulik P. D., Brouliková A., Adámek S., et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism // International journal of endocrinology. – 2011. – P. 309068.
19. Brown S. J., Ruppe M. D., Tabatabai L. S. The Parathyroid Gland and Heart Disease // Methodist DeBakey cardiovascular journal. – 2017. – № 2. – Vol. 13. – P. 49-54.
20. Cakir I., Unluhizarci K., Tanriverdi F., et al. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism // Endocrine. – 2012. – № 2. – Vol. 42. – P. 419-422.
21. Carroll R., Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia // Therapeutic advances in endocrinology and metabolism. – 2010. – № 5. – Vol. 1. – P. 225-234.
22. Chang E., Donkin S. S., Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes // Molecular and cellular endocrinology. – 2009. – № 1. – Vol. 2 (307). – P. 77-82.
23. Chen J., Wu C., Wang X., et al. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis // Frontiers in endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – P. 574541.
24. Chin K.-Y., Nirwana S. I., Ngah W. Z. W. Significant association between parathyroid hormone and uric acid level in men // Clinical interventions in aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 1377-1380.
25. Chiu K. C., Chuang L. M., Lee N. P., et al. Insulin sensitivity is inversely correlated

- with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2000. – № 11. – Vol. 49. – P. 1501-1505.
26. Christensen M. H. E., Dankel S. N., Nordbø Y., et al. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue // *PloS one*. – 2011. – № 6. – Vol. 6. – e20481.
27. Christensson T. Serum urate in subjects with hypercalcaemic hyperparathyroidism // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 1977. – № 3. – Vol. 80. – P. 529-533.
28. Clarke B. L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // *Frontiers of hormone research*. – 2019. – Vol. 51. – P. 13-22.
29. Corbetta S., Mantovani G., Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases // *Frontiers of hormone research*. – 2018. – Vol. 49. – P. 67-84.
30. Cuschieri S., Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how // *Journal of diabetes and its complications*. – 2020. – № 9. – Vol. 34. – P. 107637.
31. Cvijovic G., Micic D., Kendereski A., et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism - an never ending story? // *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. – 2015. – № 6. – Vol. 123. – P. 336-341.
32. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *The American journal of physiology*. – 1979. – № 3. – Vol. 237. – P. E214-23.
33. Delfini E., Petramala L., Caliumi C., et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2007. – № 1. – Vol. 56. – P. 30-36.
34. Draznin B., Lewis D., Houlder N., et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes // *Endocrinology*. – 1989. – № 5. – Vol. 125. – P. 2341-2349.
35. Dreijerink K. M. A., Varier R. A., Beekun O. van, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent adipocyte differentiation // *Molecular and cellular biology*. – 2009. – № 18. – Vol. 29. – P. 5060-5069.
36. Ehrlich B. von, Barbagallo M., Classen H. G., et al. Significance of magnesium in insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes – recommendations of the Association of Magnesium Research e.V. // *Trace Elements and Electrolytes*. – 2017. – № 3. – Vol. 34. – P. 124-129.
37. Ejlsmark-Svensson H., Rolighed L., Rejnmark L. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2019. – № 8. – Vol.

104. – P. 3223-3232.

38. Erem C., Kocak M., Nuhoglu I., et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism // *European journal of endocrinology*. – 2009. – № 5. – Vol. 160. – P. 863-868.

39. Fan Y., Hanai J.-I., Le P. T., et al. Parathyroid Hormone Directs Bone Marrow Mesenchymal Cell Fate // *Cell metabolism*. – 2017. – № 3. – Vol. 25. – P. 661-672.

40. Faul C. Fibroblast growth factor 23 and the heart // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2012. – № 4. – Vol. 21. – P. 369-375.

41. Ferron M., Hinoi E., Karsenty G., et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – № 13. – Vol. 105. – P. 5266-5270.

42. Frey S., Bourgade R., May C. Le, et al. Effect of Parathyroidectomy on Metabolic Homeostasis in Primary Hyperparathyroidism // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – № 11. – Vol. 5. – P. 1373.

43. Gianotti L., Piovesan A., Croce C. G., et al. Interplay between serum osteocalcin and insulin sensitivity in primary hyperparathyroidism // *Calcified tissue international*. – 2011. – № 3. – Vol. 88. – P. 231-237.

44. Girardi A. C., Titan S. M., Malnic G., et al. Chronic effect of parathyroid hormone on NHE3 expression in rat renal proximal tubules // *Kidney international*. – 2000. – № 4. – Vol. 58. – P. 1623-1631.

45. Giusti F., Cianferotti L., Boaretto F., et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database // *Endocrine*. – 2017. – № 2. – Vol. 58. – P. 349-359.

46. Godang K., Lundstam K., Mollerup C., et al. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism // *Endocrine connections*. – 2018. – № 8. – Vol. 7. – P. 941-948.

47. Grethen E., Hill K. M., Jones R., et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – № 5. – Vol. 97. – P. 1655-1662.

48. Grey A. B., Evans M. C., Stapleton J. P., et al. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *Annals of internal medicine*. – 1994. – № 10. – Vol. 121. – P. 745-749.

49. Guessous I., Bonny O., Paccaud F., et al. Serum calcium levels are associated with novel cardiometabolic risk factors in the population-based CoLaus study // *PloS one*. – 2011. – № 4. – Vol. 6. – e18865.

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 // *European journal of clinical nutrition*. – 2006. – № 6. – Vol. 60. – P. 734-739.
51. Hagstrom E., Lundgren E., Lithell H., et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years // *Clinical endocrinology*. – 2002. – № 2. – Vol. 56. – P. 253-260.
52. Hagstrom E., Lundgren E., Rastad J., et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening // *European journal of endocrinology*. – 2006. – № 1. – Vol. 155. – P. 33-39.
53. Hagstrom E., Hellman P., Lundgren E., et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort // *Diabetologia*. – 2007. – № 2. – Vol. 50. – P. 317-324.
54. Hanks L. J., Casazza K., Judd S. E., et al. Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults // *PloS one*. – 2015. – № 3. – Vol. 10. – e0122885.
55. Harter H. R., Santiago J. V., Rutherford W. E., et al. The relative roles of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in glucose- and tolbutamide-mediated insulin release // *The Journal of clinical investigation*. – 1976. – № 2. – Vol. 58. – P. 359-367.
56. Hassani S., Afkhamizadeh M., Teimouri A., et al. Evaluation of Serum Level of FGF23 and 1,25(OH)(2)D(3) in Primary Hyperparathyroidism Patients Before and After Parathyroidectomy // *International journal of general medicine*. – 2020. – Vol. 13. – P. 289-295.
57. He Y., Liu R.-X., Zhu M.-T., et al. The browning of white adipose tissue and body weight loss in primary hyperparathyroidism // *EBioMedicine*. – 2019. – №40. – P. 56-66.
58. Hedesan O. C., Fenzl A., Digruber A., et al. Parathyroid hormone induces a browning program in human white adipocytes // *International journal of obesity*. – 2019. – № 6. – Vol. 43. – P. 1319-1324.
59. Hesse M., Fröhlich L. F., Zeitz U., et al. Ablation of vitamin D signaling rescues bone, mineral, and glucose homeostasis in Fgf-23 deficient mice // *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. – 2007. – № 2. – Vol. 26. – P. 75-84.
60. Hoang D., Broer N., Sosa J. A., et al. Leptin Is Produced by Parathyroid Glands and Stimulates Parathyroid Hormone Secretion // *Annals of surgery*. – 2017. – № 6. – Vol. 266. – P. 1075-1083.
61. Holecki M., Chudek J., Owczarek A., et al. Inflammation but not obesity or insulin resistance is associated with increased plasma fibroblast growth factor 23 concentration in the elderly // *Clinical endocrinology*. – 2015. – № 6. – Vol. 82. – P.

900-909.

62. Hui J. Y., Choi J. W. J., Mount D. B., et al. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study // *Arthritis research & therapy*. – 2012. – № 2. – Vol. 14. – P. R56.

63. Ishay A., Herer P., Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism // *Endocrine practice*. – 2011. – № 4. – Vol. 17. – P. 584-590.

64. Izquierdo-Lahuerta A. The Parathyroid Hormone-Related Protein/Parathyroid Hormone 1 Receptor Axis in Adipose Tissue // *Biomolecules*. – 2021. – № 11. – P. 1570.

65. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review] // *Endocrine journal*. – 2017. – № 11. – Vol. 64. – P. 1043-1053.

66. Karras S. N., Koufakis T., Tsekmekidou X., et al. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study // *Diabetes research and clinical practice*. – 2020. – № 160. – P. 107985.

67. Kautzky-Willer A., Pacini G., Niederle B., et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery // *Clinical endocrinology*. – 1992. – № 2. Vol. 37. – P. 147-155.

68. Khan A. A., Hanley D. A., Rizzoli R., et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // *Osteoporosis international*. – 2017. – № 1. – Vol. 28. – P. 1-19.

69. Kim H., Kalkhoff R. K., Costrini N. V., et al. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism // *The Journal of clinical investigation*. – 1971. – № 12. – Vol. 50. – P. 2596-2605.

70. King R. G., Stanbury S. W. Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism // *Clinical science*. – 1970. – № 2. – Vol. 39. – P. 281-303.

71. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – № 6. – Vol. 20. – P. 1351.

72. Kuo L. E., Wachtel H., Fraker D., et al. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? // *The Journal of surgical research*. – 2014. – № 2. – Vol. 191. – P. 256-261.

73. Larsson S., Jones H. A., Goransson O., et al. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase // *Cellular signalling*. – 2016. – № 3. Vol. 28. – P. 204-213.

74. Lassen T., Friis-Hansen L., Rasmussen A. K., et al. Primary hyperparathyroidism

in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)? // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2014. – № 11. Vol. 99. – P. 3983-3987.

75. Liu J.-M., Rosen C. J., Ducy P., et al. Regulation of Glucose Handling by the Skeleton: Insights From Mouse and Human Studies // *Diabetes*. – 2016. – № 11. – Vol. 65. – P. 3225-3232.

76. Ljunghall S., Palmer M., Akerstrom G., et al. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *European journal of clinical investigation*. – 1983. – № 5. – Vol. 13. – P. 373-377.

77. Lopez I., Pineda C., Raya A. I., et al. Leptin directly stimulates parathyroid hormone secretion // *Endocrine*. – 2017. – № 3. – Vol. 59. – P. 675-678.

78. Lorenzo C., Hanley A. J., Rewers M. J., et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetologia*. – 2014. – № 7. – Vol. 57. – P. 1366-1374.

79. Matsunuma A., Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2007. – № 1. Vol. 463. – P. 118-127.

80. McCallum R. W., Parameswaran V., Burgess J. R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose // *Clinical endocrinology*. – 2006. – № 2. – Vol. 65. – P. 163-168.

81. 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 // *Medical hypotheses*. – 2003. – № 5-6. – Vol. 61. – P. 535-542.

82. Mendonca M. L., Batista S. L., Nogueira-Barbosa M. H., et al. Primary Hyperparathyroidism: The Influence of Bone Marrow Adipose Tissue on Bone Loss and of Osteocalcin on Insulin Resistance // *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. – 2016. – № 8. – Vol. 71. – P. 464-469.

83. Mishra S., Padmanaban P., Deepti G. N., et al. Serum magnesium and dyslipidemia in type-2 diabetes mellitus // *Biomedical Research*. – 2012. – № 2. – Vol. 23. – P. 295-300.

84. Na D., Tao G., Shu-Ying L., et al. Association between hypomagnesemia and severity of primary hyperparathyroidism: a retrospective study // *BMC endocrine disorders*. – 2021. – № 1. – Vol. 21. – P. 170.

85. Nikooei Noghani S., Milani N., Afkhamizadeh M., et al. Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after

- Parathyroidectomy // *Endocrinology, diabetes & metabolism*. – 2021. – № 4. – e00294.
86. Nilsson I.-L., Norenstedt S., Granath F., et al. FGF23, metabolic risk factors, and blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism undergoing parathyroid adenectomy // *Surgery*. – 2016. – № 1. – Vol. 159. – P. 211-217.
87. Novodvorsky P., Lowry A. F., Lim C. B. B., et al. Serum Magnesium Measurements After Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism: Should It be Routine? // *World journal of surgery*. – 2020. – № 6. – Vol. 44. – P. 1898-1904.
88. 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 // *Osteoporosis international*. – 2012. – № 6. – Vol. 23. – P. 1727-1736.
89. Pepe J., Cipriani C., Sonato C., et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review // *European journal of endocrinology*. – 2017. – № 6. – Vol. 177. – P. R297-R308.
90. Pitt S. C., Panneerselvan R., Sippel R. S., et al. Influence of morbid obesity on parathyroidectomy outcomes in primary hyperparathyroidism // *American journal of surgery*. – 2010. – № 3. – Vol. 199. – P. 410-415.
91. Piuri G., Zocchi M., Porta M. Della, et al. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes // *Nutrients*. – 2021. – № 2. – Vol. 13. – P.320.
92. Ponvilawan B., Charoengam N., Ungprasert P. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis // *International journal of rheumatic diseases*. – 2020. – № 2. – Vol. 23. – P. 174-180.
93. Prager R., Schernthaner G., Niederle B., et al. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery // *Calcified tissue international*. – 1990. – № 1. – Vol. 46. – P. 1-4.
94. Procopio M., Barale M., Bertaina S., et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms // *Endocrine*. – 2014. – № 2. – Vol. 47. – P. 581-589.
95. Procopio M., Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism // *Journal of endocrinological investigation*. – 2003. – № 11. – Vol. 26. – P. 1136-1142.
96. Putnam R., Dhibar D. P., Varshney S., et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2016. – № 6. – Vol. 20. – P. 784-789.
97. Querfeld U., Hoffmann M. M., Klaus G., et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1999. – № 10. – P. 2158-2164.



98. Raghay K., García-Caballero T., Nogueiras R., et al. Ghrelin localization in rat and human thyroid and parathyroid glands and tumours // *Histochemistry and cell biology*. – 2006. – № 3. – Vol. 125. – P. 239-246.
99. Reis J. P., Selvin E., Pankow J. S., et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes & metabolism*. – 2016. – № 3. – Vol. 42. – P. 162-169.
100. Reusch J. E., Begum N., Sussman K. E., et al. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes // *Endocrinology*. – 1991. – № 6. – Vol. 129. – P. 3269-3273.
101. Roden M. *Clinical Diabetes Research: methods and techniques* / M. Roden. – John Wiley & Sons Ltd, 2007. – 422 p.
102. Schwartz A. V., Schafer A. L., Grey A., et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials // *Journal of bone and mineral research*. – 2013. – № 6. – Vol. 28. – P. 1348-1354.
103. Seino S., Shibasaki T., Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – № 6 – Vol. 121. – P. 2118-2125.
104. Shalnova S. A., Deev A. D., Artamonov G. V., et al. HYPERURICEMIA AND ITS CORRELATES IN THE RUSSIAN POPULATION (RESULTS OF ESSE-RF EPIDEMIOLOGICAL STUDY) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2014. – №2. – Vol. 10. – P.153-159. (In Russ.).
105. Singh A. K., Gupta R., Ghosh A., et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes & metabolic syndrome*. – 2020. – № 4. – Vol. 14. – P. 303-310.
106. Sjaarda L., Lee S., Tfayli H., et al. Measuring  $\beta$ -cell function relative to insulin sensitivity in youth: does the hyperglycemic clamp suffice? // *Diabetes care*. – 2013. – № 6. – Vol. 36. – P. 1607-1612.
107. 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 international*. – 2017. – № 3. – Vol. 91. – P. 658-670.
108. Sun G., Vasdev S., Martin G. R., et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population // *Diabetes*. – 2005. – № 11. – Vol. 54. – P. 3336-3339.
109. Sun Q., Zhang T., Chen P., et al. Glucose metabolic disorder in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis // *Int J Clin Exp Med*. – 2019. – №12. – Vol. 9. – P. 11964-11973.

110. Sutton R. A. Plasma magnesium concentration in primary hyperparathyroidism // *British medical journal*. – 1970. – № 5695. – Vol. 1. – P. 529-533.
111. Tassone F., Procopio M., Gianotti L., et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. – 2009. – № 10. – Vol. 26. – P. 968-973.
112. Tassone F., Maccario M., Gianotti L., et al. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism // *Endocrine*. – 2013. – № 3. – Vol. 44. – P. 812-814.
113. Taylor W. H., Khaleeli A. A. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2001. – № 3. – Vol. 17. – P. 175-180.
114. Temizkan S., Kocak O., Aydin K., et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance // *Endocrine practice*. – 2015. – № 1. – Vol. 21. – P. 23-29.
115. Thakker R. V Genetics of parathyroid tumours // *Journal of internal medicine*. – 2016. – № 6. – Vol. 280. – P. 574-583.
116. Thomas D. M., Rogers S. D., Sleeman M. W., et al. Modulation of glucose transport by parathyroid hormone and insulin in UMR 106-01, a clonal rat osteogenic sarcoma cell line // *Journal of molecular endocrinology*. – 1995. – № 2. – Vol. 14. – P. 263-275.
117. Tran H., Grange J. S., Adams-Huet B., et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2014. – № 7. – Vol. 99. – P. 2359-2364.
118. Wägner A. M., Martín-Campos J. M., Mayoral C., et al. Patients with MEN-1 are more insulin-resistant than their non-affected relatives // *European journal of internal medicine*. – 2005. – № 7. – Vol. 16. – P. 507-509.
119. Wang H., Zhang H., Sun L., et al. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases // *American journal of translational research*. – 2018. – № 9. – Vol. 10. – P. 2749-2763.
120. Wei C.-Y., Sun C.-C., Wei J. C.-C., et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan // *BioMed research international*. – 2015. – Article ID 369179. – 7 p.
121. Wei J., Ferron M., Clarke C. J., et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – № 4. – Vol. 124. – P. 1781-1793.
122. Wijk J. P. H. van, Dreijerink K. M. A., Pieterman C. R. C., et al. Increased prevalence of impaired fasting glucose in MEN1 gene mutation carriers // *Clinical endocrinology*. – 2012. – № 1. – Vol. 76. – P. 67-71.
123. Witteveen J. E., Lierop A. H. van, Papapoulos S. E., et al. Increased circulating levels of FGF23: an adaptive response in primary hyperparathyroidism? // *European*

journal of endocrinology. – 2012. – № 1. – Vol. 166. – P. 55-60.

124. Yamamoto K., Isogai Y., Ishida T., et al. Enhancement of ghrelin-signaling system by Rikkunshi-To attenuates teriparatide-induced pica in rats // Journal of pharmacological sciences. – 2018. – № 2. – Vol. 137. – P. 137-145.

125. Yang Y., Gurung B., Wu T., et al. Reversal of preexisting hyperglycemia in diabetic mice by acute deletion of the Men1 gene // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – № 47. – Vol. 107. – P. 20358-20363.

126. Yavari M., Feizi A., Haghghatdoost F., et al. The influence of parathyroidectomy on cardiometabolic risk factors in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis // Endocrine. – 2021. – № 1. – Vol. 72. – P. 72-85.

127. Yeh M. W., Ituarte P. H. G., Zhou H. C., et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2013. – № 3. – Vol. 98. – P. 1122-1129.

128. Yoneda M., Takatsuki K., Tomita A. Parathyroid function and uric acid metabolism // Nihon Naibunpi Gakkai zasshi. – 1983. – № 11. – Vol. 59. – P. 1738-1751.

129. Yu N., Donnan P. T., Murphy M. J., et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK // Clinical endocrinology. – 2009. – № 4. – Vol. 71. – P. 485-493.

130. Zhou M., Ma X., Li H., et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals // European journal of endocrinology. – 2009. – № 5. – Vol. 161. – P. 723-729.

131. Вороненко И. В., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., и соавт. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №4. – С. 18-24.

132. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2021. – №S1. – Т. 24.

133. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – № 2. – Т. 19. – С. 104-112.

134. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология. – 2020. – № 10. – Т. 60. – С. 113-121.

135. Майоров А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа : дис. ... док. мед. наук. М., 2009. 242 с.

136. Майоров А. Ю., Урбанова К. А., Галстян Г. Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – Т. 6. – С. 19-23.
137. Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и соавт. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая медицина. – 2016. – №1. – Т. 19. – С. 15-23.
138. Мокрышева Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения : дис. ... док. мед. наук. М., 2011. 253 с.
139. Мокрышева Н. Г., Добрева Е. А., Мирная С. С. и соавт. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования // Сахарный диабет. – 2019. – № 1. – Т. 22. – С. 8-13.
140. Мокрышева Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 448 с.
141. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и соавт. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – № 4. – Т. 21. – С.10-18.
142. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и соавт. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 4. – Т. 67. – С. 94-124.
143. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. и соавт. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза // Терапевтический архив. – 2021. – № 10. – Т. 93. – С. 1149-1154.
144. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и соавт. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Терапевтический архив. – 2018. – № 10. – Т. 90. – С. 14-22.