

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

И.В. ВОРОНЕНКО¹, А.Л. СЫРКИН¹, Л.Я. РОЖИНСКАЯ², Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО².

¹ Кафедра неотложной и профилактической кардиологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова, ² Институт клинической эндокринологии ГУ Эндокринологического научного центра РАМН



ВВЕДЕНИЕ

Многие годы гиперпаратиреоз, в том числе и первичный, прежде всего ассоциировался с тяжелой патологией костной системы и почек, считался редким заболеванием. Широкое внедрение в клиническую практику определения в крови кальция, а затем паратгормона, остеоденситометрии позволило значительно чаще и на более ранних стадиях распознавать это заболевание и более успешно его лечить. К настоящему времени удельный вес мягких и бессимптомных форм гиперпаратиреоза увеличился с 10—15% в 80-е годы XX века до 80%. Консервативное ведение этих форм гиперпаратиреоза требует более тщательных исследований по прогнозу выживаемости, длительности и качества жизни, риску развития ассоциированных заболеваний у этих пациентов.

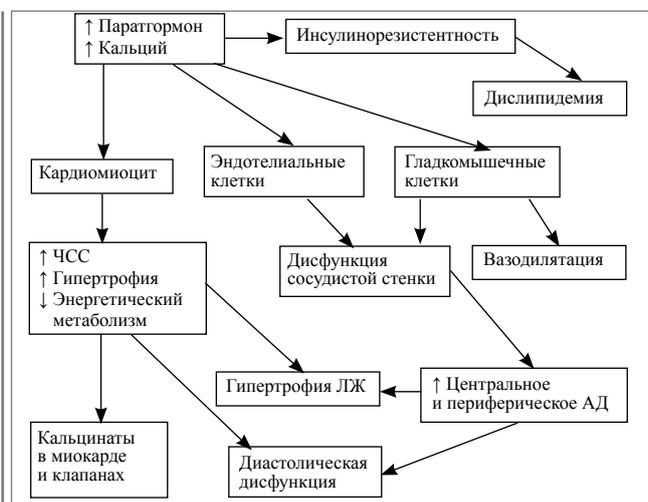
За последние годы было обнаружено, что гиперпаратиреоз сопряжен с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поскольку изменение уровней кальция (Ca) и паратгормона (ПГ) нарушает работу сердечно-сосудистой системы.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о высоком уровне смертности среди пациентов с клинически выраженным первичным гиперпаратиреозом до и после паратиреоидэктомии [1—7] (табл.1). Наиболее частой причиной смерти являлись ССЗ, такие как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [8]. Несколькo меньшая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается при бессимптомно текущем гиперпаратиреозе [4].

В последнее время появляются данные о роли вторичного гиперпаратиреоза в увеличении смертности от патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [9—12].

В связи с высоким риском смерти пациентов с гиперпаратиреозом актуален поиск возможных причин и механизмов развития патологии сердца и сосудов у больных с заболеванием паращитовидных желез (см. рис.). В табл. 1 приведены данные клинических исследований по изучению смертности и риска ССЗ среди больных с первичным гиперпаратиреозом.

Отмечено, что гиперпаратиреоз может способствовать развитию артериальной гипертензии [13—18], аритмий сердца [19—22], а также вызывать структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке [23—29], также часто обнаруживают гипертрофию левого желудочка [8, 13—14, 30—35], кальцинаты в миокарде, клапанах сердца, коронарных артериях [31—33].



Возможный механизм, лежащий в основе повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с первичным гиперпаратиреозом [8]

В настоящем обзоре пойдет речь о непосредственном действии паратгормона (ПГ) на сердечно-сосудистую систему, его эффектах, продемонстрированных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, рассмотрены основные структурные и функциональные изменения миокарда, сосудов, которые, по данным литературы, могут являться причиной высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с гиперпаратиреозом.

ДЕЙСТВИЕ ПГ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

В течение длительного времени ПГ рассматривался как гормон, регулирующий кальциевый гомеостаз. Основными изученными мишенями его действия являлись кости и почки, а именно хондроциты, остеобласты и остеокласты костной ткани и клетки канальцев почек, эффект на которые гормон оказывал посредством активации аденилатциклазы и накопления в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) или посредством активации фосфолипазы С и протеинкиназы С [36].

Таблица 1

Данные клинических исследований по изучению смертности и риска ССЗ среди больных с первичным гиперпаратиреозом [8]

Автор	Кол-во пациентов	Средний возраст, год	Кальций, ммоль/л	Время наблюдения, год	Относительный риск смерти	Риск для ССЗ
Hedback [2]	896	57±13	3,03±0,5/ 2,81±0,27 ^c	12,9±6,1	1,67 (p<0,001)	1,66 (p<0,001)
Hedback [3]	915	61±14	НП	3,5 (0—8)	1,30 (p=0,0099)	1,71 95%ДИ (1,34—2,15) ^d
	3446	65±13	НП	3,6 (0—8)	1,61 (p<0,001)	1,85 95%ДИ (1,62—2,11) ^d
Palmer [1]	441	58±13	2,87±0,30	7,7	1,06	1,17 (p=0,06) ^a
Uden [6]	282	59 (16—88)	2,91 (2,44—5,31)	8±2	НП	1,18 (НД)
Palmer [7]	172	59±12	2,72±0,14	14	2,21 (p=0,0135)	1,43 (НД)
Wermers [4]	435	57 (16—89)	2,72±0,12	НП	0,69 95%ДИ (0,57—0,83) ^d	0,60 95%ДИ (0,45—0,79) ^{db}

^a — хроническая сердечная недостаточность, ^b — относительный риск, ^c — в начале/в конце периода исследования, ^d — значения p не представлены. ССЗ — заболевания сердечно-сосудистой системы, г — год, НП — не представлены, НД — не достоверно, ДИ — доверительный интервал.

Однако в последнее десятилетие обнаружено, что наряду с «классическими» клетками-мишенями существуют и другие, «неклассические» мишени, а именно: клетки крови (эритроциты и лимфоциты), клетки печени, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты и др.

Показано также, что некоторые функции паратгормона выполняет группа близких ему по структуре пептидов, которая в настоящее время объединена понятием паратгормон-подобные пептиды (ПГпП) [36].

Впервые ПГпП был выделен из клеток злокачественной опухоли, а затем был обнаружен в различных тканях животных и человека, включая миокард [37—39]. В сердце основная часть ПГпП секретируется в предсердиях и эндотелии сосудов, в меньшей степени в миокарде желудочков [39].

Благодаря сходному строению N-концевых участков ПГ и ПГпП и сходству вторичной структуры молекул, эти пептиды могут связываться с общими рецепторами — ПГ/ПГпП-рецепторами, расположенными как на «классических» клетках-мишенях, так и на «неклассических», включая клетки миокарда, пейсмерные клетки и гладкомышечные клетки сосудов [36].

Было выявлено, что в сердце ПГпП действует как паракринный или аутокринный регулятор. Его высвобождение из клеток предсердий и эндотелия происходит в ответ на механическое растяжение, гипоксию, воздействие вазоактивных пептидов, приводя к положительному хронотропному и инотропному эффектам [36, 40—41].

Механизмы действия ПГ и ПГпП на клетки-мишени различны. В «неклассических» клетках-мишенях ПГ приводит к активации преимущественно одного пути передачи с помощью фосфолипазы — С/протеинкиназы С (кардиомиоциты взрослых), в отличие от «классических», где возможны два пути передачи. Исключение составляют гладкомышечные клетки сосудов, где основной путь передачи — аденилатциклазный [42]. ПГпП активирует оба пути как в «классических», так и в «неклассических» клетках-мишенях, что приводит к некоторым различиям в эффектах ПГ и ПГпП в отношении «неклассических» клеток-мишеней ПГ [36].

Действие ПГ на кардиомиоциты

ПГ действует на кардиомиоциты через ПГ/ПГпП-рецепторы, активируя каскад реакций с вовлечением протеинкиназы С, что приводит к активации гипертрофических процессов в клетке [43], характеризующихся увеличением синтеза протеина и индукцией креатинкиназы цитоплазмы [44], молекулы, которую часто обнаруживают в гипертрофированном миокарде [45]. Активность протеинкиназы является Са-зависимой [42, 46] и уменьшается под действием блокаторов кальциевых каналов, например верапамила [8, 46].

ПГ не оказывает прямого инотропного действия, однако процесс сокращения может быть нарушен вследствие ослабления бета-адренергической регуляции [42] и уменьшения коронарного кровотока [47]. Ряд исследований свидетельствуют о влиянии ПГ на энергетический метаболизм кардиомиоцитов [8, 46, 48—51]. Под действием ПГ отмечалось прекращение спонтанного сокращения кардиомиоцитов [46]. Кроме того, как в исследованиях *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo* было показано уменьшение содержания креатинфосфата, АТФ, АДФ, АМФ и снижение потребления кислорода митохондриями [46, 48—50]. Эти эффекты ПГ, по-видимому, также опосредуются ионами Са, так как выявлено ингибирующее действие верапамила на эти процессы [51].

Действие ПГ на пейсмерные клетки

Связываясь с ПГ/ПГпП рецепторами пейсмерных клеток, ПГ в концентрации, превышающей физиологическую, оказывает положительный хронотропный эффект [8, 42, 52—53]. Этот эффект предположительно обусловлен Са-независимым входящим деполаризующим током натрия [52], однако некоторые исследователи не исключают и заинтересованности Са в этом процессе [46].

Действие ПГ на клетки эндотелия сосудов

ПГ действует на сосудистую стенку, связываясь с рецепторами ПГ/ПГпП, увеличивая таким образом внутриклеточ-

ный уровень ц-АМФ [54—56] и уменьшая вход Са в клетку [57—58]. Эти эффекты, по всей вероятности, лежащие в основе вазодилатирующего действия ПГ, продемонстрированы в ряде исследований *in vitro* [56, 58—59].

Расширение сосудов и снижение АД под действием ПГ продемонстрированы также в исследованиях на животных [60—61].

После инфузии ПГ происходило снижение АД у пациентов с гипертонической болезнью [62], однако у людей с нормальными показателями снижения АД не наблюдалось, либо отмечалась обратная реакция в виде повышения АД [63—64]. Также следует указать на более частое развитие артериальной гипертензии у больных с первичным гиперпаратиреозом [13—18], что подробнее будет рассмотрено ниже.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В упомянутых выше исследованиях выявлено, что ПГ может оказывать воздействие на процессы, ведущие к развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), одного из основных предикторов риска смерти от ССЗ [65—66]. Возможная взаимосвязь между гиперпаратиреозом и возникновением ГЛЖ могла бы стать ключом к пониманию причин высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии среди больных с гиперпаратиреозом.

В литературе имеются сведения об исследованиях, проводимых на больных с первичным, вторичным гиперпаратиреозом, а также включающих людей, не имеющих эндокринной патологии.

Первичный гиперпаратиреоз и гипертрофия левого желудочка

Улучшение диагностики гиперпаратиреоза, выявление этого заболевания на ранних, малосимптомных стадиях, задолго до появления классической яркой клинической симптоматики, значительной гиперкальциемии, делает чрезвычайно важными изучение сердечно-сосудистой патологии среди этой группы пациентов и разработку стратегии лечения субклинических форм с учетом кардиальных рисков.

В литературе имеются указания как на частое развитие ГЛЖ у пациентов, страдающих первичным гиперпаратиреозом [8, 13—14, 30—35], так и на ее отсутствие [23, 67—68] (табл. 2).

Так, Piovesan и соавт. [13] отмечают высокую частоту ГЛЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с группой контроля, сходной по возрасту и АД (65,1% и 34,8% соответственно, $p < 0,05$). Более того, ими было отмечено наличие корреляции между уровнем ПГ и индексом массы левого желудочка (ИМ ЛЖ) (0,46, $p < 0,02$).

Еще более частое развитие ГЛЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом отмечает Stefanelli [31—32], в его исследовании 81,6% пациентов имели гипертрофию межжелудочковой перегородки и 78,2% — гипертрофию задней стенки левого желудочка.

Другие исследователи сообщают о несколько меньшей частоте ГЛЖ — 50% [33].

Некоторые исследователи, наоборот, не выявляют ГЛЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [23, 67—68], хотя Nilsson [67] отмечает некоторую тенденцию к повышению массы левого желудочка ($p = 0,06$). Как отмечает в своем обзоре Andersson [8], в эти исследования, как правило, входило меньшее количество исследуемых пациентов с нередко более высокими уровнями ПГ, но сходным или даже меньшим уровнем Са, по сравнению с теми исследованиями, в которых отмечалась связь между ГЛЖ и первичным гиперпаратиреозом (табл. 2). Полученные различия могут быть обусловлены и различной длительностью гиперпаратиреоза, которая была указана, однако, не во всех исследованиях. Пациенты, которых включил в свое исследование Nuzzo [23], были моложе, чем в других исследованиях, то есть, возможно, длительность заболевания была также меньше. Отсутствие связи между ГЛЖ и первичным гиперпаратиреозом в группе Barletto и соавт. [68] могло быть обусловлено малым

количеством пациентов (14 пациентов) и более низким уровнем Са по сравнению с другими исследованиями [8].

По имеющимся данным, высокая частота ГЛЖ, обнаруженная некоторыми авторами, не связана с АД. Ряд исследований продемонстрировали значительно больший ИМ ЛЖ среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с группами контроля, сходными по возрасту, полу и АД [13—14]. Эту версию поддерживают и данные о частом обнаружении ГЛЖ у пациентов, страдающих первичным гиперпаратиреозом и имеющих нормальные показатели АД [13].

Следует отметить, что более выраженная ГЛЖ отмечалась у пациентов с повышенным АД [32]. Но у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и повышенными показателями АД ГЛЖ возникала все равно намного чаще, по сравнению с пациентами, имеющими только повышенное АД. Так, в исследовании Piovesan и соавт. среди больных с первичным гиперпаратиреозом и повышенным АД ГЛЖ встречалась в 100% случаев, тогда как в группе контроля с теми же показателями АД — только в 61,9% случаев [32].

Динамика ГЛЖ после паратиреоидэктомии

Если ГЛЖ связана с гиперсекрецией ПТГ, то было бы логичным предположить, что паратиреоидэктомия может привести к регрессу гипертрофии. Это было продемонстрировано в ряде исследований. Однако, по всей вероятности, процесс уменьшения ГЛЖ требует достаточно длительного периода времени — так, у пациентов с гипертонической болезнью регресс ГЛЖ становится значимым, по меньшей мере, через 6—9 месяцев после начала антигипертензивной терапии [69—70].

Поэтому исследование Nappi [71], в котором изучалось изменение ГЛЖ через 2—3 месяца после паратиреоидэктомии, не выявило статистически значимой динамики ни в толщине межжелудочковой перегородки, ни в массе миокарда левого желудочка.

В одном исследовании [13] было продемонстрировано уменьшение ИМ ЛЖ уже через 6 месяцев после паратиреоидэктомии ($137,8 \pm 37,3$ и $113,0 \pm 28,5$ соответственно, $p < 0,05$), причем среднее значение АД и соотношение пациентов с повышенным АД в исследуемой группе больных с первичным гиперпаратиреозом и группе контроля оставалось неизменным.

Stefenelli [31] также отмечает значительное уменьшение ГЛЖ, однако уже через 12 ± 2 месяца после паратиреоидэктомии и восстановления нормального уровня Са. В дальнейшем Stefenelli [72] отмечает, что процесс обратного развития ГЛЖ после успешной паратиреоидэктомии не заканчивается и требует более длительного времени. И результаты более позднего исследования этой группы ученых [32] демонстрируют уменьшение выраженности ГЛЖ (в основном задней стенки ЛЖ) после паратиреоидэктомии через более длительный срок — 41,2 месяца. Однако следует отметить, что уменьшение выраженности ГЛЖ было различным среди пациентов с нормальным и повышенным АД. Так, у пациентов с нормальным АД было отмечено значительное уменьшение толщины как межжелудочковой перегородки, так и задней стенки ЛЖ ($-1,29$ мм и $-2,32$ мм соответственно), тогда как у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, наоборот, было обнаружено незначительное утолщение межжелудочковой перегородки ($+0,26$ мм) при незначительном уменьшении толщины задней стенки. То есть наличие в анамнезе эпизодов повышенного АД препятствовало уменьшению ГЛЖ.

Ряд исследователей [14, 34, 67] не выявляет статистически значимого уменьшения ГЛЖ через год после паратиреоидэктомии, однако это может объясняться различием в составе исследуемых групп пациентов, о котором было указано выше.

В исследовании Almquist [35] сравнивались две группы пациентов: пациентам первой группы паратиреоидэктомия проводилась непосредственно на момент начала исследования, пациенты другой группы получали консервативную терапию, и лишь через год им выполнялась паратиреоидэктомия. Было обнаружено, что у пациентов второй группы

ИМ ЛЖ через год после проведения паратиреоидэктомии был значительно выше, чем у пациентов первой группы. Таким образом, было показано увеличение ГЛЖ в течение года до оперативного вмешательства.

Результаты приведенных исследований свидетельствуют в пользу влияния ПГ на ГЛЖ и позволяют надеяться, что нормализация уровня ПГ и электролитов после успешной паратиреоидэктомии может привести к регрессу ГЛЖ и уменьшению смертности от ССЗ среди пациентов с гиперпаратиреозом.

Биохимические показатели и ГЛЖ

До сих пор остается неясным, какие механизмы лежат в основе развития ГЛЖ у больных с гиперпаратиреозом. Данные о взаимосвязи между ГЛЖ и серологическими показателями, имеющиеся в литературе на настоящий момент, довольно противоречивы.

Piovesan обнаруживает значительную корреляцию между ИМ ЛЖ и уровнем ПГ сыворотки, причем эта взаимосвязь оказывается даже сильнее, чем между АД и ГЛЖ [13]. Подобные данные приводятся и другими авторами [73]. Однако эти группы исследователей не находят взаимосвязи между уровнем Са в крови и ГЛЖ.

В противовес им Nappi [71] сообщает о выявлении значимой корреляции между уровнем Са в крови и массой левого желудочка ($r = 0,59$, $p < 0,05$), однако не обнаруживает связи между уровнем ПГ и ГЛЖ.

Langle и соавт. [33] вовсе не выявляют взаимосвязи между рядом серологических маркеров, включающих уровень Са, фосфора, ПГ, креатинина, и ГЛЖ. Однако им было отмечено, что изменения костей (остеолизис/субпериостальная резорбция), а также кальцификация клапанов, обнаруженные у больных с первичным гиперпаратиреозом, были значимыми предикторами ГЛЖ.

Не было обнаружено взаимосвязи между уровнем фосфатов и выраженностью гипертрофии левого желудочка у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [31], изменения концентрации фосфатов после паратиреоидэктомии [32] не были связаны с уменьшением степени ГЛЖ.

Однако некоторым исследователям удалось поддержать теорию о том, что избыток ПГ может играть важную роль в развитии ГЛЖ. Vestergaard и соавт. [74], производя ретроспективный анализ пациентов, которым 12 месяцев назад была произведена паратиреоидэктомия, показали, что сохраняющийся повышенный уровень ПГ после операции, несмотря на отсутствие гиперкальциемии, был ассоциирован с значительно более частым развитием ССЗ (ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии), по сравнению с пациентами, у которых послеоперационный уровень ПГ оставался в пределах нормы.

Сходные результаты были получены Hedbaeck и соавт. [75]. Stefenelli [32] сообщает о том, что у пациентов с сохраняющимся повышенным уровнем ПГ после операции не наблюдается регресса ГЛЖ, который отмечен у других пациентов. Однако подгруппа пациентов была слишком мала и включала в себя пациентов с повышенным АД, что как по результатам анализа подгрупп, так и само по себе задерживало регресс ГЛЖ.

Таким образом, связь между первичным гиперпаратиреозом и развитием ГЛЖ остается еще не до конца изученной и требует проведения дальнейших исследований.

ГЛЖ и вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз — одно из наиболее существенных осложнений конечной стадии ХПН. Известно, что сердечно-сосудистая патология, сопровождающая ХПН, является ведущей причиной смерти пациентов, страдающих этой патологией [9, 10, 76]. В последнее время в свете возрастающих свидетельств того, что действие ПГ на сердечно-сосудистую систему, возможно, одно из наиболее серьезных последствий вторичного гиперпаратиреоза при ХПН [11—12], исследователи стали уделять больше внимания изучению влияния ПГ на функцию миокарда.

Высокая частота развития ГЛЖ у пациентов с ХПН обнаружена уже давно, однако причины ассоциированной

Таблица 2

Данные клинических исследований, касающихся гипертрофии левого желудочка при первичном гиперпаратиреозе (из обзора Andersson [8])

Автор	Кол-во пациентов в исх. группе	Кол-во лиц в группе контроля	Возраст, года	Кальций, ммоль/л	Паратгормон, пг/мл	ИМ ЛЖ, пациенты	ИМ ЛЖ, контроль
Langle [33]			57±16				
Симптомов нет	7	НП		2,83±0,17	123±47	НП	НП
Слабо выражены	48	НП		3,03±0,36	174±127	НП	НП
Ярко выражены	77	НП		3,08±0,47	279±263	НП	НН
Stefenelli [32]	69	НП	64±10	2,98±0,41	209±120	11,5±2,0 ^c	10,1±2,2 ^{se}
Stefenelli [31]	54	50	61±11	2,99±0,28	231±208	12,2±1,4 ^{cd}	10,8±1,7 ^{cd}
Dalberg [34]	44	23	61(52—70) ^a	2,78(2,69—2,92) ^a	82(73—102) ^a	11,0 ^c	9,5 ^c
Piovesan [13]	43	43	60±13	2,81±0,30	161±73	136,1±24	114±15
Almquist [35]	25	25	70±8/68±9 ^b	2,62±0,11	82±34	112±27 ^b	131±34 ^b
Dominiczak [14]	23	23	54±3	2,73	5,8(Ед/л)	123±10	100±6
Nilsson [67]	30	30	64±12	2,64±0,11	77±24	124±5	114±4
Barletta [68]	14	20	60±11	2,88±0,26	215±188	91±18	89±19 [*]
Nuzzo [23]	20	20	53±9	3,04±0,22	280±165	113±13	111±11 [*]

^a — медиана (интерквартильная широта)

^b — две группы пациентов. Группа А — паратиреоидэктомия проведена в начале исследования и группа В — паратиреоидэктомия осуществлена через год от начала исследования

^c — масса левого желудочка представлена размером межжелудочковой перегородки

^d — сравнения групп пациентов с нормальным артериальным давлением до и через 12 месяцев после паратиреоидэктомии

^e — масса левого желудочка через 41,2 месяца после паратиреоидэктомии у пациентов с нормальным артериальным давлением

^{*} — различия между индексами массы левого желудочка группы контроля и исходной группы пациентов статистически не достоверны ($p > 0,05$)

ИМ ЛЖ — индекс массы левого желудочка (г/м²), НП — не представлено.

с уремией ГЛЖ разнообразны — это и артериальная гипертония и перегрузка объемом, и анемия, и много других факторов, в том числе, возможно, вторичный гиперпаратиреоз [77]. Таким образом, существуют определенные сложности в определении точной взаимосвязи ГЛЖ у таких пациентов именно с повышением уровня ПГ.

Тем не менее, ряд авторов считают, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциирован с повышенным риском развития ГЛЖ [10, 78—80].

Lemmila [80] сообщает о большей толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка у пациентов, находящихся на гемодиализе, по сравнению с группой здоровых людей, сходной по возрасту и полу. Им обнаружена достоверная корреляция между толщиной задней стенки левого желудочка и уровнем ПГ сыворотки ($r=0,7$, $p=0,01$). Небольшая корреляция между ГЛЖ и уровнем паратгормона была продемонстрирована Nasri и соавт. [10]. Частота ГЛЖ среди пациентов с конечной стадией ХПН составила 55% в исследовании Harnett и соавт. [78], предиктором ГЛЖ этой группой ученых была названа повышенная активность щелочной фосфатазы.

Другие исследователи, например Naга и соавт. [81], не находят связи между толщиной стенок миокарда, ИМ ЛЖ и уровнем ПГ. Gafter. [82] вовсе не обнаруживает увеличения толщины стенок ЛЖ у пациентов с конечной стадией ХПН.

Однако Naга [81], не выявивший взаимосвязи между ГЛЖ и ПГ до паратиреоидэктомии, отмечает значительное уменьшение массы ЛЖ ($p<0,05$) после операции. Через 12 месяцев после паратиреоидэктомии изменяется степень выраженности ГЛЖ и в исследовании Sato [83], так, толщина межжелудочковой перегородки уменьшается с $11,8\pm 3,1$ мм до $10,0\pm 2,1$ мм ($p<0,05$), а толщина задней стенки — с $10,9\pm 1,7$ мм до $9,8\pm 1,9$ мм ($p<0,05$). Другие исследователи не обнаруживают влияния данного хирургического вмешательства на показатели ГЛЖ [82], делая из этого заключение об относительно небольшом воздействии гиперпаратиреоза на сердечную деятельность.

По несколько иному пути пошли исследователи, оценивавшие изменение выраженности ГЛЖ не после паратиреоидэктомии, а после назначения кальцитриола [9, 11, 84] и витамина D [9]. В группе пациентов Park и соавт. [84] на фоне снижения уровня паратгормона после приема кальцитриола (уровень Са оставался практически неизменным) отмечается статистически значимое уменьшение как толщины стенок ЛЖ, так и индекса гипертрофии левого желудочка. Причем важно отметить, что Park и соавт. удалось установить, что изменения ГЛЖ, вызванные приемом кальцитрио-

ла, строго коррелируют с изменением уровня паратгормона ($r=0,52$, $p<0,05$), что не смогли показать исследователи, работающие с пациентами с первичным гиперпаратиреозом. Эта же группа ученых [28] через несколько лет на большей группе пациентов подтвердила свои результаты, дополнительно выявив уменьшение дисперсии QT, показателя, рассматриваемого в качестве возможного предиктора риска внезапной сердечной смерти. Между дисперсией интервала QT и ИМ ЛЖ исследователями была обнаружена значимая корреляция, что может объяснять высокий риск внезапной сердечной смерти среди пациентов с ХПН.

ГЛЖ и повышенный уровень ПГ среди лиц без гиперпаратиреоза

Целый ряд свидетельств о связи ПГ с ГЛЖ был получен из исследований, в которые включались лица, не страдающие гиперпаратиреозом [73, 85—86].

Так, в одном исследовании [85], в которое вошли 980 мужчин и 1060 женщин из общей популяции, не имеющих ССЗ, не принимающих антигипертензивных препаратов, было продемонстрировано, что ПГ является статистически значимым предиктором ГЛЖ среди мужчин старше 59 лет и женщин моложе 60 лет. Такое распределение по возрасту у мужчин авторы объясняют более высоким уровнем ПГ у пожилых, по сравнению с молодыми. Кроме того, так как повышенный уровень ПГ, как правило, не имеет тенденции снижаться, то, таким образом, более пожилые мужчины с повышенным уровнем ПГ подвергаются его предположительно вредному влиянию в течение большего периода времени, по сравнению с более молодыми. Однако это не объясняет совершенно противоположный результат, полученный в женской группе. Также следует отметить, что связь между уровнем ПГ и ГЛЖ в этом исследовании была нелинейной и отчетливо прослеживалась только при относительно повышенном уровне ПГ.

Дополнительные подтверждения о связи ПГ с ГЛЖ были получены после опубликования результатов исследований, включавших пациентов с гипертонической болезнью [73, 86].

Vanwens [86] обследовал 36 пациентов с гипертонической болезнью и обнаружил статистически значимую корреляцию между ИМ ЛЖ и уровнем ПГ ($r=0,759$, $p=0,00001$), которая сохранялась после выравнивания групп пациентов по среднему систолическому и диастолическому АД, полученным в результате суточного мониторирования АД. Следует добавить, что уровень ПГ в этом исследовании был в пределах нормы и корреляция между ПГ и ИМ ЛЖ была даже выше, чем влияние ренина и альдостерона на этот показатель.

В исследовании Hui и соавт. [73], в которое вошло уже 62 пациента с гипертонической болезнью, кроме статистически значимых различий в уровне ПГ между группой с повышенным АД (где уровень паратгормона был значительно выше) и группой контроля с нормальным АД, была обнаружена корреляция между уровнем ПГ и ИМ ЛЖ ($r=0,422$, $p<0,0025$). Так же как и в предыдущем исследовании эта корреляция была больше, чем корреляция между уровнем ангиотензина II и альдостерона и ИМ ЛЖ.

Таким образом, результаты двух последних исследований показали, что наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой ПГ также может играть значительную роль в развитии ГЛЖ.

Однако, несмотря на опубликованные данные, до сих пор ПГ не относят к основным факторам развития ГЛЖ. Так, ПГ не был упомянут среди гуморальных факторов, влияющих на ГЛЖ, в одном недавнем обширном обзоре [87].

Диастолическая функция левого желудочка

Исходя из имеющихся данных о высокой частоте ГЛЖ, кальцинозов в миокарде и артериальной гипертензии [14, 34, 67, 88, 89] у больных с первичным гиперпаратиреозом, логично было бы ожидать нарушение диастолической функции у этих пациентов. Кроме того, отрицательное влияние ПГ на энергетический метаболизм [8, 46, 51—53], выявленное в исследованиях *in vitro*, также может оказывать негативный эффект на энергозатратный процесс диастолического расслабления.

И действительно, во многих исследованиях диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ была обнаружена [34, 35, 90] (табл. 3).

Целый ряд исследователей использовал в качестве параметра, отражающего состояние диастолической функции ЛЖ, соотношение Е/А (отношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока (Е) к пиковой скорости позднего трансмитрального потока (А)) [34, 35, 67, 68, 71].

В исследовании Almquist и соавт. [35] 83% пациентов имели Е/А меньше 1,0. Значительное более низкое соотношение Е/А у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с группой контроля отмечалось в другом исследовании [34]. Как отмечает сам автор, АД было значительно выше в первой группе, и отмечалась выраженная отрицательная корреляция между соотношением пика Е к пику А и систолическим АД.

В исследовании Ohara и соавт. [90] использовалось обратное соотношение А/Е, которое было значительно выше у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Nappi [71] находит увеличенным пиковую скорость позднего трансмитрального потока (пик А) и лишь незначительное уменьшение соотношения Е/А в группе больных с первичным гиперпаратиреозом, однако в этом исследовании не было группы контроля по АД и среди пациентов была высокая частота больных с ССЗ.

В ряде исследований было обнаружено увеличение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ [67, 71], что также свидетельствует о наличии диастолической дисфункции ЛЖ, однако различия Е/А между группами пациентов и контрольными группами в этих исследованиях оказались недостоверными.

Не находит изменений времени диастолического расслабления ЛЖ Piovesan [13], Barletta обнаруживает даже уменьшение этого показателя [68].

Однако ни в одном исследовании не был использован тканевой доплер и не был определен спектр легочного венозного кровотока, для того чтобы исключить псевдонормализацию соотношения Е/А, времени изоволюметрического расслабления ЛЖ и времени замедления раннего трансмитрального кровотока, что изменяет результаты, затрудняя определение взаимоотношения между диастолической дисфункцией ЛЖ и гиперпаратиреозом.

После операции паратиреоидэктомии лишь некоторыми исследователями отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ [35, 67, 89].

Так, Ohara [90] уже через 1 месяц после паратиреоидэктомии выявил значительное уменьшение соотношения А/Е, однако пациенты далее не наблюдались, и нельзя исключить изменение этого показателя в дальнейшем.

В исследовании Almquist [35] отмечается увеличение Е/А через более длительный срок — 2 года после операции и улучшение диастолической функции левого желудочка подтверждается также данными равновесной радионуклидной ангиографии, при которой было выявлено уменьшение пиковой скорости наполнения ЛЖ, однако сами авторы указывают на временный эффект этого уменьшения и сообщают о возвращении к исходному уровню этого показателя уже через год наблюдения.

Некоторое уменьшение времени замедления раннего диастолического расслабления выявил Nilsson [67].

Другие ученые не обнаруживают изменения диастолической функции после оперативного вмешательства [34, 68, 71], однако в некоторых из этих исследований не осуществлялось контроля АД до и после операции, изменения которого могли повлиять на результаты.

К сожалению, в тех исследованиях, где было обнаружено улучшение диастолической функции ЛЖ после паратиреоидэктомии, не представлены данные о взаимосвязи изменений показателей, отражающих функцию ЛЖ, и изменений в уровне ПГ и Са.

Данные о влиянии вторичного гиперпаратиреоза на диастолическую функцию ЛЖ довольно малочисленны. Нарушение диастолической функции ЛЖ у пациентов ХПН не такое редкое явление, обусловленное не одним фактором, однако установить ее связь с уровнем ПГ или выраженное ее улучшение именно после паратиреоидэктомии пока не удается.

Несмотря на то что многими исследователями отмечено уменьшение диастолических размеров или объемов ЛЖ после паратиреоидэктомии [83, 91—92] и после приема кальцитриола [80], это позволяет лишь косвенно судить о влиянии на диастолическую функцию, так как основные показатели диастолической дисфункции либо не меняются [80], либо не приводятся исследователями.

Систолическая функция и гиперпаратиреоз

По имеющимся в литературе данным, нарушения систолической функции у больных с первичным гиперпаратиреозом, по всей вероятности, нет. На это указывает ряд данных о нормальных значениях фракции выброса [13, 67, 68, 90], степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ [67, 68, 90], скорости циркулярного укорочения волокон миокарда [32], сердечного индекса [68] или конечного систолического объема левого желудочка [67—68]. Только одной группе ученых [71] удалось выявить сниженную фракцию выброса у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, однако в этом исследовании не было контрольной группы, сходной по АД, и среди пациентов было много страдающих ССЗ.

Несмотря на то что нарушения систолической функции у больных с первичным гиперпаратиреозом не обнаруживают, в ряде исследований было продемонстрировано значительное снижение фракции выброса ЛЖ после паратиреоидэктомии [35, 67]. Однако другие исследователи не подтверждают этого, не выявляя каких-либо изменений в основных показателях систолической функции ЛЖ после операции [13, 31, 67, 68, 90].

Интересные сведения о связи ПГ и систолической функции ЛЖ представили итальянские исследователи [93], обнаружившие обратную корреляцию между уровнем ПГ и фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,64$, $p<0,001$) у пациентов, находящихся на гемодиализе. Nasri [10] также удается установить обратную корреляцию между ПГ и фракцией выброса ЛЖ среди пациентов с ХПН, в подгруппе пациентов, не страдающих сахарным диабетом. Подтверждают данные этих исследователей и Hara S и соавт. [81].

Свой вклад в установление взаимосвязи между нарушением систолической функции ЛЖ у больных с вторичным гиперпаратиреозом вносят Goto и соавт. [92], сообщаящие об увеличении фракции выброса ЛЖ после паратиреоидэктомии. Об улучшении систолической функции после паратире-

оидэктомии у больных с ХПН и вторичным гиперпаратиреозом свидетельствуют и данные других исследователей [80]. Однако некоторые ученые не подтверждают этого [82, 94].

СОСУДИСТАЯ СТЕНКА И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Комплекс интима-медиа

Высокую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с гиперпаратиреозом связывают с изменением сосудистой стенки: увеличением ее толщины и жесткости.

Высокие значения показателя интима-медиа общих сонных артерий значительно коррелируют с традиционными факторами риска ССЗ [95], являются предикторами риска сердечно-сосудистых цереброваскулярных заболеваний [96].

Nuzzo [23] выявил достоверное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в группе больных с первичным гиперпаратиреозом, по сравнению с группой контроля, то есть определил начальные признаки атеросклероза, что также подтверждалось большей частотой обнаружения атеросклеротических бляшек у этой группы больных (40%) по сравнению с контрольной группой (10%), хотя различия и не достигли статистически значимого результата, видимо, из-за малого количества пациентов в группе. Важно отметить, что результаты этого исследования не зависели от уровня холестерина, триглицеридов и инсулина, которые сами по себе способствуют развитию атеросклероза.

Suwelack [24], исследовавший больных с вторичным гиперпаратиреозом, сообщает о снижении толщины комплекса интима-медиа через год после трансплантации почки на фоне выраженного снижения уровня ПГ и выявляет положительную корреляцию между уровнем ПГ и толщиной комплекса интима-медиа.

Однако противоположные результаты получены группой других ученых, не обнаруживших изменений комплекса интима-медиа у больных с гиперпаратиреозом по сравнению со здоровыми людьми [27, 29, 97]. Подтверждается это и другими исследованиями, не выявившими атеросклероза сонных артерий и измененного диаметра сосудов при гиперпаратиреозе [64, 68, 98-99]. Так, Fallo [99] считает, что изменения сосудистой стенки связаны с факторами риска развития атеросклероза, такими как курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия. В его исследовании подгруппа пациентов с факторами риска атеросклероза, страдающих первичным гиперпаратиреозом, имела большие значения толщины комплекса интима-медиа, по сравнению с подгруппой пациентов без факторов риска, где этот показатель не отличался от контрольной группы.

Жесткость сосудов

Утолщение комплекса интима-медиа, как правило, сопровождается уменьшением диаметра сосуда и увеличением жесткости стенок сонных артерий, последний показатель также является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [100—101].

Результаты исследования Nuzzo по изменению толщины комплекса интима-медиа подтверждают результаты исследования Smith [25], который выявил значительно более высокие

показатели жесткости сосудов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от уровня АД. Однако для определения жесткости использовался анализ пульсовой волны, метод, точность которого зависит от различных факторов, таких как возраст, масса тела и ожирение, что не было учтено в исследовании. Кроме того, более высокий уровень триглицеридов, большая частота сахарного диабета в группе больных с гиперпаратиреозом ставят под сомнение результаты Smith.

Однако Rubin [26] в своем недавнем исследовании подтвердил данные, полученные указанной выше группой ученых. В контрольной группе все показатели, которые могут влиять на жесткость артерий, и просто факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, масса тела, АД, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия) не отличались от показателей группы больных с первичным гиперпаратиреозом, между тем жесткость артерий, оцениваемая им с помощью индекса усиления, была значительно выше в последней группе. Причем наличие первичного гиперпаратиреоза оказалось независимым фактором риска высокой жесткости артерий, даже более значимым, чем факторы риска развития ССЗ. Автором обнаружена положительная корреляция между наличием более активно протекающего гиперпаратиреоза с высоким уровнем ПГ и жесткостью артерий ($r=+0,45$, $p<0,05$). Необходимо отметить, что исследование было проведено на группе больных с легким течением гиперпаратиреоза, уровень Са составил $2,66\pm 0,2$ ммоль/л, а паратормона $88,9\pm 39$ пг/мл, 87% пациентов не имели симптомов заболевания, что может свидетельствовать о раннем поражении артерий у пациентов с этим заболеванием.

Эндотелиальная дисфункция

Ряд исследователей связывают высокий риск развития ССЗ у больных с первичным гиперпаратиреозом с нарушением эндотелиальной функции.

Эндотелиальную дисфункцию у больных с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с группами контроля выявляют Kosch и соавт. [27, 28], Nilsson и соавт. [29]. Причем в двух исследованиях было показано улучшение эндотелиальной функции через 6 [28] и 10 месяцев [29] после паратиреоидэктомии.

Kosch [27] не выявляет корреляции между уровнем Са и индексом интима-медиа, однако сообщает о корреляции между уровнем Са и нарушением эндотелиальной функции плечевой артерии. Nilsson [102] проводит исследование на 12 добровольцах, у которых после инфузии Са выявляется нарушение эндотелиальной функции, пытаясь таким образом связать нарушение эндотелиальной функции у больных с первичным гиперпаратиреозом с высоким уровнем сывороточного Са.

Другие исследователи [98] не обнаруживают эндотелиальной дисфункции, но выявляют нарушение релаксации сосудов, обусловленное, по всей вероятности, изменениями в среднем слое артериальной стенки.

Артериальное давление

Повышение АД часто обнаруживают у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. По данным разных авторов, частота выявления артериальной гипертензии среди этой группы пациентов варьирует от 10 до 40%, составляя в среднем 30% [16]. Отдельные авторы сообщают о более высокой

Таблица 3

Клинические данные относительно диастолической функции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Автор	Кол-во пациентов	АД	Е/А до операции	Е/А после операции	p
Dalberg [34]	44	$P<0,01^c$	a	a	$<0,02$
Nappi [71]	15	НП	$1,028\pm 0,373$	$0,909\pm 0,278$	НД
Nilsson [67]	30	НД	$0,99\pm 0,07$	$1,0\pm 0,06$	НД
Ohara [89]	14	НД	$1,51\pm 0,51^b$	$1,12\pm 0,32^b$	$<0,01$
Almquist [35]	50	НД	$0,81\pm 0,20$	$0,95\pm 0,38$	$<0,05$
Barletta [68]	14	НД	$0,94\pm 0,18$	$0,96\pm 0,16$	НД

^a — в оригинальной статье представлены диаграммой.

^b — соотношение А/Е.

^c — уменьшение систолического АД.

Е/А — отношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока (Е) к пиковой скорости позднего трансмитрального потока (А).

А/Е — отношение пиковой скорости позднего трансмитрального потока (А) к пиковой скорости раннего трансмитрального потока (Е).

АД — артериальное давление, НП — данные не представлены, НД — различия не достоверны.

частоте артериальной гипертензии — 73%, однако повышение АД в группе обследованных лиц было относительно невысоким [17]. В качестве возможной причины повышения АД ими указывалось нарушение работы почек, вызванное гиперкальциемией.

Uden [18], обследовавший 250 больных с первичным гиперпаратиреозом, сообщает о более высокой частоте артериальной гипертензии среди пациентов старше 60 лет, по сравнению с более молодыми (47% и 28% соответственно). Так как 60—70% всех пациентов с первичным гиперпаратиреозом относятся именно к старшей возрастной группе (старше 60 лет), а зависимость АД от возраста была продемонстрирована в ряде исследований, то, возможно, стоит учитывать и другие причины гипертензии у данных больных [16].

В ряде клинических исследований было показано, что у лиц, имеющих повышенные цифры АД, отмечаются нарушения метаболизма Са и измененный уровень ПГ [103—105]. Morfis [103] выявил, что уровень ПГ сыворотки сильно коррелирует с уровнем АД, преимущественно с уровнем АД в ночные часы. Young и соавт. [104], обследовавшие 75 пациентов с гипертонической болезнью, выявили у них более высокий уровень ПГ по сравнению с группой контроля ($5,3 \pm 2,9$ пмоль/л и $3,9 \pm 0,8$ пмоль/л соответственно). У мужчин отмечалась положительная корреляция между уровнем ПГ и показателями АД, тогда как у женщин корреляции обнаружено не было. Как среди мужчин, так и среди женщин выявлялась обратная зависимость между уровнем фосфора сыворотки и артериальным давлением. Подтверждаются эти результаты и другими учеными [105—106]. Brickman [106] наряду с корреляцией между уровнем ПГ и АД сообщает о положительной корреляции между уровнем Са в цитоплазме и АД, что может свидетельствовать о роли нарушения кальциевого обмена в развитии артериальной гипертензии. Однако у больных с первичным гиперпаратиреозом не было выявлено корреляции между уровнем АД и уровнем Са [107].

Lind [15] обследовал 441 пациента с первичным гиперпаратиреозом и выявил, что уровень АД до паратиреоидэктомии коррелировал с уровнем Са, только если не принимался в расчет возраст больных. Целый ряд авторов не обнаруживают связи между уровнем ПГ и различных биохимических показателей и АД у больных с первичным гиперпаратиреозом [16, 108]. Несмотря на то что повышение АД у больных с первичным гиперпаратиреозом отмечено многими авторами, паратиреоидэктомия, по их же данным, не приводит к существенному снижению АД [13—15, 89]. Только некоторым ученым удалось обнаружить снижение систолического АД через год после оперативного вмешательства [34].

Таким образом, связь между уровнем АД и уровнем паратгормона или Са до сих пор четко не установлена и требует проведения дальнейших исследований.

КАЛЬЦИНАТЫ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

В ряде исследований была продемонстрирована высокая частота обнаружения кальцинатов при эхокардиографическом исследовании сердца у больных с первичным гиперпаратиреозом [31—33].

Stefenelli [31], обследовавший 54 пациента с первичным гиперпаратиреозом, отметил наличие кальцинатов в аортальном клапане у 63% пациентов и у 49% пациентов выявил кальцинаты в митральном клапане, что существенно превышало частоту их обнаружения в группе контроля, сходной по возрасту и полу (12% и 15% соответственно). Также им была отмечена большая частота отложений Са в миокарде (69%) у этих больных по сравнению с контрольной группой (17%) и, кроме того, обнаружена значимая корреляция между ГЛЖ и наличием кальцинатов в миокарде. В более позднем исследовании этой же группы сообщается о несколько меньшей частоте выявления кальцинатов в аортальном и митральном клапанах (46% и 39% соответственно), тогда как в миокарде ЛЖ их обнаружили у 74% больных [32].

Langle [33] подтверждает данные, полученные Stefenelli. В его исследовании у 78% пациентов были обнаружены

кальцинаты либо в клапанных структурах, либо в миокарде, 17% пациентов имели кальцинаты только в клапанах. Langle удалось установить достоверную корреляцию между степенью выраженности кальцинатов, обнаруженных в клапанах, и ГЛЖ ($p=0,005$). На основании этих данных можно сделать предположение о том, что эти изменения являются следствием длительно текущего гиперпаратиреоза. Интересно, что корреляции между клиническими проявлениями гиперпаратиреоза и лабораторными показателями, включающими в том числе уровень Са и ПГ, обнаружено не было.

Другие исследователи [13, 23, 34] не выявляют высокой частоты отложения солей Са в клапанах или миокарде у больных с первичным гиперпаратиреозом по сравнению с контролем. Однако пациенты, включенные в исследование Nuzzo [23], были значительно моложе, по сравнению с пациентами Stefenelli и Langle, что может свидетельствовать о меньшей длительности заболевания в этой группе.

Паратиреоидэктомия, как показали данные исследований, не приводит к какому-либо значимому изменению в частоте обнаружения кальцинатов [31, 32, 34].

Нарушения ритма и проводимости, ассоциированные с гиперпаратиреозом

О нарушениях ритма и проводимости при гиперпаратиреозе в литературе имеется не так много информации, часто это сообщения лишь об отдельных случаях выявления той или иной патологии.

Voss and Drake [19] сообщают о пациенте с аденомой паратиреоидной железы, страдающем синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокадой I степени. Chang [21] описывает случай развития спонтанных желудочковых тахикардий у женщины с первичным гиперпаратиреозом, тахикардии у которой возникали после инъекции кальция глюконата и прекращались после введения верапамила. Kearney и соавт. [20] сообщают о возникновении желудочковой тахикардии типа torsade de pointes при первичном гиперпаратиреозе. Сравнительно недавно Ochetta [22] опубликовал случай развития у пациента с перенесенным инфарктом миокарда и с первичным гиперпаратиреозом рецидивирующих желудочковых тахикардий, не поддающихся лекарственной терапии и с переменным успехом купирующихся разрядом кардиовертера-дефибриллятора. Прекращение аритмий стало возможным только после проведения паратиреоидэктомии.

На настоящий момент известно, что гиперкальциемия, которая часто сопутствует гиперпаратиреозу, связана с такими изменениями на ЭКГ, как удлинение интервалов PR, QRS и укорочение интервала QT и сегмента ST. Согласно Kearney [20], аритмогенный эффект гиперкальциемии может быть связан с возникновением ранних постдеполяризаций. Перегрузка Са может привести и к развитию поздних постдеполяризаций, а также к укорочению рефрактерного периода и индукции механизма реентри.

Точные электрофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений ритма у пациентов с гиперпаратиреозом, еще неизвестны, но, несомненно, гиперкальциемия, особенно при отягощенном кардиологическом анамнезе, может вызвать жизнеугрожающие нарушения ритма и даже потребовать хирургического вмешательства для их предотвращения [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смертность среди больных с гиперпаратиреозом (в основном это показано на больных с клинически выраженным гиперпаратиреозом) достаточно высока, причем как до, так и после операции паратиреоидэктомии, основной причиной такой высокой смертности являются ССЗ, риск развития которых повышен у больных с данной патологией. Рядом исследователей были отмечены структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным либо вторичным гиперпаратиреозом, связанные непосредственно с повышенным уровнем ПГ или нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Это, во-первых, более частое развитие ГЛЖ, не зависящее от уровня артериального давления, продемон-

трированное в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Показано, что выраженность ГДЖ, непосредственного маркера риска смерти от ССЗ, уменьшается через некоторое время после паратиреоидэктомии, что позволяет надеяться на увеличение благополучных исходов у данной категории больных благодаря своевременному оперативному вмешательству. Меньше данных и больше противоречивых сведений относительно нарушения диастолической функции ЛЖ: систолическая функция ЛЖ, по имеющимся данным, не изменяется при гиперпаратиреозе. Изучение функциональных особенностей работы сердца требует проведения дальнейших более тщательных эхокардиографических исследований. Большое значение придается патологии сосудов, ассоциированной с гиперпаратиреозом. Имеются указания на более частое выявление эндотелиальной дисфункции, увеличение жесткости сосудов и утолщения сосудистой стенки у больных с гиперпаратиреозом, все эти показатели являются независимыми маркерами риска развития ССЗ и могут ухудшать прогноз этих больных. Однако небольшое количество исследований в этой области на настоящий момент не позволяет четко связать эти факторы риска с гиперпаратиреозом. Примерно то же можно сказать и о повышении АД, наличии кальциатов, индукции нарушений ритма и проводимости у данной группы больных. Требуется большее количество по возможности новых и более точных доказательств связи между повышением уровня ПГ и нарушением фосфорно-кальциевого обмена и развитием сердечно-сосудистой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G. 1987 Mortality after surgery for PHPT. *Surgery*. 102:1—7.
- Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. 1990 Premature death in patients operated on for PHPT. *World J Surg*. 14: 829—835.
- Hedback G, Oden A. 1998 Increased risk of death from PHPT—an update. *Eur J Clin Invest*. 28:271—276.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. 1998 Survival after diagnosis of PHPT: a population based study. *Am J Med*. 104:115—122.
- Leifsson BG, Ahren B. 1996 Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab*. 81:2149—2153.
- Uden P, Tibblin S. Mortality in patients surgically treated for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma *Ann Chir Gynaecol* 1990;79: 123—128.
- Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, et al. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up *Lancet* 1987;10:59—62.
- Anderson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. *Europ Heart J* 2004;Vol25, N20, 1776—1787.
- Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005; 68(5): 1973—81.
- Nasri H, Baradaran A. Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16(2): 3—8.
- Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102(1): 21—9.
- De Boer IH, Gorodetskaia I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11): 2762—9.
- Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy *Clin Endocrinol* 1999;50:321—328.
- Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathyroidism *Clin Sci* 1990;78: 127—132.
- Lind L, Hvarfner A, Palmer M, Grimelius L, Akerstrom G & Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *European Journal of Surgery* 1991;157: 457—459.
- Lumachi F, Ermani M, Luisetto G. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 643—647.
- Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TYA case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Aug;55(2):303—6.
- Uden P, Chan A, Duh QY, Siperstein A, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery. *World J Surg*. 1992 Jul-Aug;16(4):791—7; discussion 798.
- Voss DM and Drake EH. Cardiac manifestations of hyperparathyroidism, with presentation of a previously unreported arrhythmia. *Am Heart J* 1967; 72: 235—239.
- Kearney P, Reardon M, O'Hare J. Primary hyperparathyroidism presenting as torsade de pointes. *Br Heart J* 1993; 70: 473.
- Chang CJ, Chen SA, Tai CT, et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 534—537.
- Ochetta E, Bortnic M, Magnani A et al. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace* 2004; 6(3): 184—188.
- Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism *Eur J Endocrinol* 2002;147:453—459.
- Suwelack B, Gerhardt U, Witta J, Hillebrandt U, Hohage H. Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation. *Am J Hypertens*. 2001 Oct;14(10):1012—8.
- Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2000; 85(10):3515—3519.
- Rubin MR, Mauer MS, McMahon DJ, et al. Arterial Stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J clinical endocrinology* 2005; 90:3326.
- Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism *Am J Hypertens* 2000;13:759—764.
- Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy *Cardiovasc Res* 2000;47:813—818.
- Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy *Surgery* 1999;129:1049—1055.
- Silverberg SJ. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2000; Vol.85, N10: 3513—3514.
- Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, et al. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy *Am J Med* 1993;95:197—202.
- Stefenelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106—112.
- Ljungle F, Abela C, Koller-Strametz J, et al. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data *World J Surg* 1994;18:619—624.
- Dalberg K, Brodin LA, A, Juhlin-Dannfelt A, et al. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study *Eur J Surg* 1996;162:171—176.
- Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy *Surgery* 2002;132:1126—1132.
- Schluter K-D. PTH and PTHrP: Similar structures but different functions. *News Physiol Sci*. 1999;14:243—249.
- Deftos LJ, Burton DW, Brandt DW. Parathyroid hormone-like protein (PLP) is a secretory product of atrial myocytes. *J Clin Invest*. 1993;92:727—735.
- Bui TD, Shallal A, Malik AN, Al-Mahdawi S, Moscoso G, Bailey MES, Burton PJ, Moniz C. Parathyroid hormone related peptide gene expression in human fetal and adult heart. *Cardiovascular Res*. 1993;27:1204—1208.
- Burton DW, Brandt DW, Deftos LJ. Parathyroid hormone-related protein in the cardiovascular system. *Endocrinology*. 1994;135:253—261.
- Schluter K-D, Katzer C, Frischkopf K, et al. Expression, release, and biological activity of parathyroid hormone-related peptide from coronary endothelial cells *Circ Res* 2000;86:946—951.
- Pirola CJ, Wang HM, Strgacich MI, et al. Mechanical stimuli induce vascular parathyroid hormone-related protein gene expression *in vivo* and *in vitro* *Endocrinology* 1994;134:2230—2236.
- Schluter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity *Biochem J* 1995;310:439—444.
- McCarty MF. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy. *Med Hypotheses*; 2005; 64(5): 1015—21.
- Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes *Am J Physiol* 1992;263:H1739—H1746.
- Saks VA, Belikova YO, Kuznetsov AV, et al. Phosphocreatine pathway for energy transport: ADP diffusion and cardiomyopathy *Am J Physiol* 1991;261:30—38.
- Bogin E, Massry SG, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells *J Clin Invest* 1981;67:1215—1227.
- Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. 1995 The hemodynamic basis for the cardiac effect of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Endocrinology* 136:3024—3030.
- Baczynski R, Massry SG, Kohan R, et al. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat *Kidney Int* 1985;27: 718—725.
- Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, et al. Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and CRF *Kidney Int* 1998;34:797—803.

50. Bogin E, Levi J, Harary I, et al. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria *Miner Electrolyte Metab* 1982;7: 151—156.
51. Perna AF, Smogorzewski M, Massry SG. Effects of verapamil on the abnormalities in fatty acid oxidation of myocardium *Kidney Int* 1989;36: 453—457.
52. Shimoyama M, Ogino K, Furuse Y, et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:491—499.
53. Hara M, Liu YM, Zhen L, et al. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, I(f), and the slope of the pacemaker potential *Circulation* 1997;18:96:3704—3709.
54. Hanson AS, Linas SL. Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994; 23: 468—475.
55. Pang PK, Yang MC, Tenner TE, et al. Cyclic AMP and the vascular action of parathyroid hormone. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64(12): 1543—7.
56. Nickols GA, Metz MA, Cline Jr WH. Endothelium-independent linkage of parathyroid hormone receptors of rat vascular tissue with increased adenosine 3',5'-monophosphate and relaxation of vascular smooth muscle. *Endocrinology* 1986; 119: 349—356.
57. Schleiffner R, Bergmann C, Pernot F, et al. Parathyroid hormone acute vascular effect is mediated by decreased Ca²⁺ uptake and enhanced cAMP level *Mol Cell Endocrinol* 1989;67:63—71.
58. Pang PK, Yang MC, Sham JS. Parathyroid hormone and calcium entry blockade in a vascular tissue *Life Sci* 1988;42:1395—1400.
59. Trizna W, Edwards RM. Relaxation of renal arterioles by parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein *Pharmacology* 1991;42: 91—96.
60. Nakamura R, Watanabe TX, Sokabe H. Acute hypotensive action of parathyroid hormone (1—34) fragments in hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; 168: 168—171.
61. Pang PK, Tenner TE Jr, Yee JA, Yang M, Janssen HF. Hypotensive action of parathyroid hormone preparations on rats and dogs. *ProcNadAcad Sci USA* 1980;77:675—678.
62. Jespersen B, Randlov A, Abrahamson J, et al. Effects of PTH (1—34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure *Am J Hypertens* 1997;10: 1356—1367.
63. Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:933—938.
64. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*. 1986 Dec;2(4):360—70.
65. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study *Ann Intern Med* 1989;110:101.
66. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease *Ann Intern Med* 1992;117:831—836.
67. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, et al. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism — effects of parathyroidectomy *Surgery* 2000;128:895—902.
68. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1815—1821.
69. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies *Am J Hypertens* 1992;5:95—110.
70. Aurigemma GP, Devereux RB, Wachtell K, et al. Left ventricular mass regression in the LIFE study: effect of previous antihypertensive treatment *Am J Hypertens* 2003;16:180—186.
71. Nappi S, Saha H, Virtanen V, et al. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy *Cardiology* 2000;93:229—233.
72. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy *Surgery* 1997;121: 157—161.
73. Hui Y, Hao Y, Chen X, et al. Relationship between some humoral factors and left ventricular hypertrophy in essential hypertension *Chin Med J* 1996;109: 885—887.
74. Vestergaard H, Ostergaard Kristensen L. Normocalcemia and persistent elevated serum concentrations of 1—84 parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of increased morbidity from cardiovascular disease *World J Surg* 2002;26:657—660.
75. Hedbaeck G, Odaen A. Persistent disease after surgery for primary hyperparathyroidism: the long-term outcome *Eur J Endocrinol* 2004;150:19—25.
76. Grollier G, Hurault de Ligny B, et al. So-called uremic heart disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990; 83(3): 401—6.
77. Hampi H, Sternberg C, Berweck S, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients is possible. *Clin Nephrol* 2002; 58, Suppl 1: 73—96.
78. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48(2): 107—15.
79. London GM, Marchis SJ, Guerin AP, Metivier F. Contributive factors to cardiovascular hypertrophy in renal failure. *Am J Hypertens* 1989; 2: 261—263.
80. Lemmila S, Saha H, Virtanen V, et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18(5): 404—10.
81. Hara S, Ubara Y, Arizono K, et al. Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3): 72—6.
82. Gafter U, Battler A, Ekdar M, et al. Effect of hyperparathyroidism on cardiac function in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 1985; 41(1): 30—3.
83. Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, et al. Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3): 67—71.
84. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim SM, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(1): 73—81.
85. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24 (22): 2054—2060.
86. Bauwens FR, Duprez DA, De Buyzere ML, et al. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension *Am J Cardiol* 1991;68:925—929.
87. de Simone G, Paganis F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy *Hypertension* 2001;38:13—18.
88. Ringe JD. Reversible hypertension in primary hypertension in primary hyperparathyroidism — pre and postoperative blood pressure in 75 cases. *Klin Wochenschr* 1984; 62(10):465—9.
89. Richards AM, Espiner EA, Nichols MG et al. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens* 1988; 6(9):747—52.
90. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S, et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3):63—6.
91. Nagashima M, Hashimoto K, Shinsato T, et al. Marked improvement of left ventricular function after parathyroidectomy in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism and left ventricular dysfunction. *Circ J* 2003; 67(3): 269—72.
92. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(3):138—41.
93. Ianetti E, Carpinteri G, Vitale M, et al. Hyperparathyroidism, therapy with erythropoietin, malnutrition and systolic function in hemodialysis: echocardiography study. *Recenti prog Med* 2000; 91(12):632—5.
94. Zucchelli P, Santoro A, Zucchelli A, et al. Long-term effect of parathyroidectomy on cardiac and autonomic nervous system functions in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3(1):45—50.
95. Raitakari OT 1999 Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. *Ann Med* 31(Suppl 1):33—40.
96. O'Leary DH, Polak JF, Krimlak R, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK 1999 Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14—22.
97. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy *Clin Nephrol* 2001;55:303—308.
98. Neunteufl T, Katzschlager R, Abela C, et al. Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia *Cardiovasc Res* 1998;40:396—401.
99. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, et al. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2096—2099.
100. Arnett DK, Evans GV & Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *American Journal of Epidemiology* 1994 140 669—682.
101. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker. *American Journal of Hypertension* 1997;10 1175—1189.
102. Nilsson H, Rastad J, Johanson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001; 130(6): 986—90.
103. Morfís L, Smerdely P, Howes LG. Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures. *J Hypertens*. 1997 Nov;15(11):1271—6.
104. Young EW, McCarron DA, Morris CD. Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens*. 1990 Aug;3(8 Pt 2):161—166.
105. St John A, Dick I, Hoard K, Retallack R, Welborn T & Prince R. Relationship between calcitropic hormones and blood pressure in elderly subjects. *European Journal of Endocrinology* 1994; 130:446—450.
106. Brickman AS, Nyby MD, Von hungen K, et al. Calcitropic hormones, platelet calcium, and blood pressure in essential hypertension. *Hypertension*. 1990 Nov;16(5):515—22.
107. Fardella C & Rodriguez-Portales JA. Intracellular calcium and blood pressure: comparison between primary hyperparathyroidism and essential hypertension. *Journal of Endocrinological Investigation* 1995; 18: 827—832.
108. Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R & Sities-Serra A. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World Journal of Surgery* 1992; 16:732—736.