

Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе, современный взгляд

Перетокина Е.В.*, Мокрышева Н.Г.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик И.И. Дедов)

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в последние годы привлекает все больше внимания врачей разных специальностей. В связи с широкой распространенностью и превалированием мягкой формы возможность прогнозирования риска развития висцеральных нарушений (нефролитиаза, нефрокальциноза, сердечно-сосудистых проявлений, язвенной болезни) при ПГПТ определяет показания к консервативному ведению данной группы пациентов. Нефролитиаз является одним из классических проявлений заболевания и включен в перечень абсолютных показаний к удалению образования околощитовидных желез. Механизм развития нефролитиаза и нефрокальциноза при ПГПТ не до конца понятен, многие исследования посвящены изучению возможных предикторов их развития. В статье рассматриваются современные представления о клинических особенностях, факторах риска развития нефролитиаза у больных с ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, мягкая форма, нефролитиаз, метаболические нарушения мочи, VDR, CASR.

Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: a contemporary look

Peretokina E.V.*, Mokrysheva N.G.

Endocrinology Research Centre, Moscow; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

Primary hyperparathyroidism (PHPT) has attracted a growing attention of medical doctors of different specialties in the last few years. The ability to predict the risk of the development of visceral manifestations (nephrolithiasis, nephrocalcinosis, cardiovascular disease, peptic ulcer disease) in the mild asymptomatic PHPT can define indications for conservative treatment of such patients because of the high prevalence of the mild form of the disease. Nephrolithiasis is one of the most common manifestations of the PHPT and is one of the indications for surgery. Mechanisms of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in PHPT remain unclear and many investigations are devoted to studying the possible predictors of its development. In this paper we review the current knowledge of nephrolithiasis, clinical features and risk factors of its development in patients with PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, mild disease, nephrolithiasis, metabolic urine abnormalities, VDR, CASR.

*Автор для переписки/Correspondence author – peretokina-lena@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET201433-8

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в последние годы привлекает все больше внимания со стороны врачей разных специальностей, что обусловлено новыми данными о многообразии клинических проявлений и большой распространенностью в общей популяции.

ПГПТ – заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция в крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. Половина всех случаев заболевания приходится на возрастную группу старше 50 лет.

В течение первых десятилетий после описания ПГПТ считался заболеванием, имеющим яркую клиническую картину с наличием тяжелой костной патологии, рецидивирующего нефролитиаза, в связи с чем все пациенты подвергались хирургическому лечению. После введения в ряде стран в алгоритм рутинного

биохимического обследования определения уровня кальция в крови представления о клиническом спектре заболевания значительно изменились. Было выявлено, что распространенность ПГПТ значительно превосходит предполагавшуюся ранее, в основном за счет мягких форм (асимптомной и малосимптомной), не сопровождающихся яркой клинической картиной. По данным зарубежных исследований, частота мягкой формы ПГПТ достигает 80% [2, 3, 4]. Остается пока неясным, является ли мягкая форма самостоятельной формой заболевания, или это начальная стадия манифестной формы. При этом единственным средством достижения ремиссии ПГПТ является хирургическое удаление образования ОЩЖ, вопрос о медицинской и экономической целесообразности проведения всем больным с мягкой формой оперативного лечения является дискуссионным.

Хирургическое лечение ПГПТ эффективно более чем в 95% случаев и сопровождается нормализацией

показателей фосфорно-кальциевого обмена, восстановлением костных потерь, улучшением концентрационной и фильтрационной функции почек, предотвращением рецидивов нефролитиаза, улучшением качества жизни. Однако, по результатам ряда исследований, риск развития нефролитиаза после операции сохраняется повышенным по сравнению со здоровыми лицами еще в течение 10–15 лет. Также может сохраняться и риск рецидива уже имеющегося нефролитиаза, несмотря на достижение ремиссии гиперпаратиреоза [5, 6, 7]. По результатам Mollegur C.L. и соавт., пациенты с ПГПТ и конкрементами почек имеют 30% риск рецидива нефролитиаза после успешной паратиреоидэктомии в течение последующих 5 лет [6].

Согласно данным последнего международного консенсуса, обязательное удаление образования ОЩЖ показано всем больным, имеющим манифестную форму заболевания, и больным с мягкой формой в возрасте до 50 лет, при повышении уровня кальция в крови более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) выше верхней границы нормы, снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², наличии висцеральных проявлений, тяжелого остеопороза и низкоэнергетических переломов [8].

Состояние почек при мягкой форме первичного гиперпаратиреоза

Больным старшей возрастной группы с мягкой формой в большинстве случаев предлагается консервативное лечение с динамическим наблюдением [9]. Тем не менее, целесообразность и безопасность консервативной тактики мягкой формы гиперпаратиреоза, без оперативного лечения, остается дискуссионной. Далеко не все авторы, изучавшие в динамике больных с мягкой формой, отмечают появление по крайней мере одного показателя для проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ). Анализ результатов нескольких небольших по объему исследований с двухлетним периодом наблюдения показывает отсутствие изменений в лабораторных и инструментальных показателях, характеризующих состояние почек, тогда как уже через год наблюдения в исследовании Ambrogini E. и соавт. у 4% из 26 пациентов были диагностированы конкременты почек [10, 11, 12]. Наибольший интерес для оценки рисков представляют результаты долгосрочного наблюдения больных мягкой формой на фоне естественного течения заболевания без оперативного лечения. Наиболее длительный период наблюдения (10–15 лет) демонстрирует стабильные показатели у большинства пациентов, но у 27–37% отмечено появление тех или иных показаний к оперативному лечению на ОЩЖ [13, 14]. Bolland M.J. и соавт. за 10-летний период наблюдения за 23 пациентами с ПГПТ зафиксировали появление камней в почках у одного из них [15].

Анализ полученных данных показывает необходимость регулярной оценки состояния почек у больных с мягкой формой, которые ведутся консервативно, и коррекции проводимой терапии для предотвращения риска развития осложнений. Данные проспективного исследования PEARS, в которое вошли 1424 пациента

с мягкой формой ПГПТ (средний период наблюдения составил 3 года), Yu N. и соавт. по оценке риска смерти от различных причин, развития онкологической патологии, цереброваскулярных событий, переломов, артериальной гипертензии, почечной недостаточности, нефролитиаза, сахарного диабета по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста и пола (n=7120) показал, что развитие почечной патологии у больных с мягкой формой является наиболее значимым проявлением и связано с увеличением относительного риска развития нефролитиаза в 5 раз (HR 5,15; 95% ДИ 2,69–9,83) и снижения СКФ до степени ХПН в 13 раз (HR 13,83; 95% ДИ 10,41–18,37) по сравнению с контрольной группой [16].

Изменения почек на фоне первичного гиперпаратиреоза

Почки являются одним из основных органов-мишеней при ПГПТ. Действие ПТГ в почках приводит к стимуляции реабсорбции Ca²⁺ дистальными канальцами, увеличению канальцевой реабсорбции кальция и магния, снижению реабсорбции калия, неорганического фосфата и бикарбоната, уменьшению экскреции протонов и ионов аммония, усилению синтеза в почках кальцитриола, который, в свою очередь, способствует увеличению всасывания кальция в кишечнике. Повышение фракционной реабсорбции Ca²⁺ под действием ПТГ имеет место при любом содержании Ca²⁺ в клубочковом фильтрате (вследствие его усиленной мобилизации из костей) и приводит к увеличению абсолютного количества Ca²⁺ в моче, несмотря на повышение его фракционной реабсорбции [17].

Почечные проявления ПГПТ включают в себя нефролитиаз, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также нарушение концентрационной функции [18, 19]. Иногда поражение почек может быть единственным проявлением заболевания и наиболее часто протекает в виде нефролитиаза. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, на фоне ПГПТ происходит увеличение относительного риска образования камней в 3,7 раз и в 6,5 раз – увеличение вероятности снижения фильтрационной функции почек [1, 20]. Распространенность ПГПТ среди пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) по данным единичных исследований невелика и составляет от 2 до 8% [21]. К сожалению, эти случаи выявления гиперпаратиреоза чаще отмечаются на стадии более тяжелых проявлений заболевания, когда усилия урологов по достижению ремиссии МКБ не приводят к желаемому результату. В силу того, что нередко пациенты не имеют яркой симптоматики, наличие висцеральных проявлений часто диагностируют при проведении комплексного обследования [19]. В исследовании Suh J.M. и соавт. при проведении ретроспективного анализа данных УЗИ почек больных с ПГПТ (n=271) и больных с МКБ (n=500) было показано, что пациенты с ПГПТ имеют достоверно большую частоту асимптомных камней, чем больные с МКБ без гиперпаратиреоза (7% vs 1,6%, p<0,05). Вопреки бытующему мнению среди урологов о том, что ПГПТ является одной из основных причин кораллоподобного нефролитиаза, диа-

DOI: 10.14341/ОМЕТ2014133-8

метр камней у 80% пациентов с ПГПТ не превышает 10 мм [22].

Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [22–25]. По данным Tassone F. и соавт., снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17% из 294 пациентов с ПГПТ, при этом почти половина из них имеют мягкую форму заболевания [26].

Прямое токсическое действие гиперкальциемии и гиперкальциурии на процессы канальцевой реабсорбции приводит к снижению концентрационной функции почек [15,], что сопровождается развитием симптомов нефрогенного несахарного диабета с наличием гиперосмоляльности плазмы, полиурии, изостенурии, а также потерей почками калия, повышением уровня вазопрессина и является одним из важных факторов повышения риска смерти при ПГПТ [24, 28]. Несмотря на то, что клинические проявления инсипидарного синдрома часто сопровождают ПГПТ, выраженная полиурия и обезвоживание с электролитными нарушениями встречаются только при тяжелой форме заболевания, сопровождающейся высокими цифрами ПТГ и кальция. Как показывают данные гистологического исследования биопсии почек пациентов с гиперкальциемической нефропатией, на фоне тяжелого течения ПГПТ выявляются признаки хронических воспалительных изменений интерстиция почки, фокальной атрофии и некроза канальцев, а также фокальный склероз клубочков [29].

Концентрационная функция почек почти всегда восстанавливается после проведения радикального хирургического лечения. По результатам работы Hedback G.M. и соавт., после проведения паратиреоидэктомии в течение недели у 59 из 63 пациентов отмечено значимое увеличение осмоляльности мочи в среднем на 28%. Анализ долгосрочного эффекта, через 3–5 лет, в том же исследовании показал сохранение тенденции к увеличению осмоляльности, улучшение в среднем на 37% по сравнению с дооперационным уровнем [30].

Камни почек при первичном гиперпаратиреозе

В результате более ранней диагностики ПГПТ в последние годы претерпевает изменения и распространенность нефролитиаза. По оценкам разных авторов, в исследованиях 70–80-х годов нефролитиаз выявлялся в 40–60% [31], в то время как в работах последних лет частота конкрементов почек, как правило, не превышает 20–30% [32]. Характеристика состояния почек у пациентов с ПГПТ существенно меняется в зависимости от возраста, пола, а также применяемых методов диагностики. Так, в исследовании Starup-Linde J. и соавт., выполненном на группе пациентов (n=177) с ПГПТ (средний возраст 62 года ±12,3), при проведении МСКТ почек, которая является наиболее точным методом в диагностике конкрементов, частота нефролитиаза и/или нефрокальциноза составила

Таблица 1

Состав камней при ПГПТ, идиопатической гиперкальциурии (ИГ) и МКБ
(по данным Bouzidi H. и соавт., 2010)

Состав камня	ПГПТ (n=267)	МКБ (n=23211)	ИГ (n=1356)
Оксалат кальция, %	51,9 ^{1,2}	82,2	79,7
Вевеллит, %	16,3 ^{1,2}	54,7	30,2
Ведделлит, %	35,6 ^{2,3}	24,8	49,5
Фосфат кальция, %	41,8 ^{1,2}	17,8	20,3
Брушит, %	14 ^{1,2}	2,2	4,9
Карбапатит, %	32,2 ^{1,2}	15	14,9
Другие, %	1,9	0,6	0,4

¹p<0,001, ²p<0,0001 между больными ПГПТ и МКБ одного пола, ³p<0,0001 между ПГПТ и ИГ одного пола

15,3% и 10,2% соответственно [33]. В другой же работе Wu P.I. и соавт. на большей выборке пациентов (n=3388) старшей возрастной группы при проведении ультразвукового исследования нефролитиаз выявлялся значительно реже – только в 7,8% [34].

При этом, наиболее ранняя и достоверная диагностика конкрементов на фоне ПГПТ значительно улучшает прогноз пациента и после хирургического лечения. Проведение ПТЭ при ПГПТ позволяет добиться ремиссии нефролитиаза в соответствии с размерами имеющихся конкрементов. У 50% пациентов с диаметром камней до 1,0 см через год после ПТЭ есть вероятность полностью избавиться от конкрементов. Состояние фильтрационной функции почек также может улучшаться после хирургического лечения гиперпаратиреоза, но прогноз зависит от степени снижения СКФ [1].

В общей популяции примерно 70–80% камней почек содержат неорганические соединения кальция – оксалаты, фосфаты, карбонаты [35]. При ПГПТ, по результатам ряда исследований, оксалатные камни встречаются достоверно реже, чем при идиопатической гиперкальциурии и МКБ [36] (табл. 1).

Значительно более часто встречаются фосфаты кальция, что также объяснимо с учетом имеющихся на фоне ПГПТ нарушений фосфорно-кальциевого обмена, характеризующихся повышением экскреции фосфора и формированием гипофосфатемии, являющейся одним из характерных признаков заболевания. Фосфатные камни составляют почти половину случаев конкрементов при ПГПТ (41%) в сравнении с 20% при ИГ и 17% при МКБ. Такая разновидность фосфатных камней как брушит при гиперпаратиреозе встречается в 7 раз чаще, чем у больных с МКБ (14,0% vs 2,2%; p<0,0001), и в 3 раза чаще, чем при ИГ (4,9%, p<0,0001). Другая разновидность фосфатных камней, карбапатит, также статистически значимо чаще выявляется при ПГПТ по сравнению с ИГ и без него (23,1% vs 8,3% и 9,9%, p<0,0001) [36].

Возможные механизмы формирования камней почек при ПГПТ

Патогенез образования конкрементов при первичном гиперпаратиреозе не до конца понятен. При этом, определение предикторов этого риска является очень актуальной задачей в настоящее время, так как все более активно применяется тактика консервативного ведения пациентов с мягкой формой заболевания. Задача усложняется тем, что патогене-

тические механизмы мочекаменной болезни разнообразны и имеется множество факторов риска [37]. В каждом конкретном случае необходимо принимать во внимание широкий спектр изменений, от анатомических особенностей пациента до диапазона колебаний его рН мочи, наличия инфекционного компонента, генетической предрасположенности, метаболических нарушений. Изменение электролитного состава мочи с повышением содержания таких камнеобразующих веществ, как кальций, фосфор, а также мочева, щавелевая кислоты, цистин и т.п. приводит к формированию конкрементов различного состава. Помимо этого необходимо оценивать содержание веществ, замедляющих процесс кристаллизации (ингибиторы), среди которых магний, цинк, цитрат, неорганический пирофосфат и др., концентрация которых у больных с МКБ, как правило, снижена [35, 37]. Исследования вышеуказанных показателей среди пациентов с ПГПТ очень немногочисленны, и многие из них на данный момент не выявили каких-либо значимых различий концентраций ингибиторов и промоуторов кристаллизации при наличии и отсутствии камней [32, 38, 39]. К примеру, M.D. и соавт. изучили метаболические показатели мочи у 90 пациентов с ПГПТ (40 с камнями и 50 без камней). По их результатам, больные с гиперпаратиреозом с камнями и без значимо не отличались по объему суточной мочи, концентрации цитратов, оксалатов, мочевой кислоты, рН мочи, гиперсатурации мочи оксалатом кальция, фосфатом кальция, мочевой кислоты [39]. По результатам Corbetta S. и соавт., у одной трети больных ПГПТ обнаружены комплексные нарушения, характеризующиеся снижением уровня цитратов, магния в суточной моче и гипероксалурией [40]. Odvina C.V. и соавт. показали достоверно большую гипероксалурию, гиперсатурацию мочи оксалатом и фосфатом кальция у больных с нефролитиазом и ПГПТ в сравнении с лицами без камней [38].

Гиперкальциурия, характерная для ПГПТ, рассматривается как один из основных факторов риска развития кальциевого нефролитиаза [35]. У больных с ПГПТ суточная экскреция кальция более 400 мг/сут ранее была включена в перечень абсолютных показаний к ПТЭ [2]. Однако в дальнейшем, при изучении роли гиперкальциурии как фактора, предрасполагающего к развитию конкрементов при ПГПТ, не получено четких и однозначных подтверждений [31, 38, 40]. Уровень экскреции кальция с мочой значимо зависит от множества факторов – пола, возраста, расы, диетического потребления кальция, уровня витамина D, адекватности фильтрационной и концентрационной функции почек, и в результате, в последних редакциях Консенсуса гиперкальциурия не значится [4, 8].

Основными патогенетическими механизмами развития гиперкальциурии при ПГПТ являются усиление мобилизации кальция из костей на фоне повышения активности резорбтивных процессов и усиление всасывания кальция в кишечнике на фоне повышения синтеза активных метаболитов витамина D в почках. В подтверждение этому у больных с нефролитиазом зафиксирован более высокий уровень кальцитриола [38, 41] и повышение кальциурического

эффекта в ответ на пероральную нагрузку кальцием в сравнении с больными без камней [41].

Изучение метаболических нарушений мочи у больных с камнями почек обусловлено их важной ролью в процессе камнеобразования и определения типа камнеобразования [35]. Преобладание отдельных изменений в биохимических параметрах мочи несколько отличается у больных с ПГПТ с нефролитиазом и МКБ. Сравнение групп пациентов с МКБ и больных с нефролитиазом на фоне ПГПТ показало, что для больных без ПГПТ с МКБ более характерны такие метаболические нарушения, как гипоцитратурия, гипероксалурия, гипернатриурия, тогда как у больных с камнями при ПГПТ более распространена гиперкальциурия, повышение соотношения кальций/креатинин, гиперсатурация мочи оксалатом и фосфатом кальция [42].

В качестве предикторов развития камней в почках у больных с ПГПТ также оценивается ряд генов, имеющих патогенетическое значение у больных с МКБ [43]. В частности, определенную роль в развитии мочекаменной болезни играет патология кальцийчувствительного рецептора (CASR), который представлен, в основном, в ОЩЖ и почечных канальцах. После открытия CASR в 1993 г., его ключевая роль в поддержании кальциевого гомеостаза не вызывает сомнений [17, 43]. Одной из основных функций CASR считается модуляция синтеза и секреции ПТГ и контроль жизненного цикла клеток ОЩЖ. В почках он регулирует экскрецию кальция и воды в различных отделах нефрона. В частности, он снижает пассивную и активную реабсорбцию кальция в дистальных отделах канальцев, увеличивает реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах и стимулирует выделение протонов и воды в собирательных трубочках. В 2002 г. были опубликованы результаты исследования Vezzoli G. и соавт., выполненного на итальянской популяции, целью которого являлось определение влияния гаплотипов CASR на риск нефролитиаза. Полученные данные свидетельствовали о том, что гаплотип rs1042636, связанный с заменой R990G в белке CASR, в 13 раз повышает риск иметь мочекаменную болезнь в общей популяции [45, 46]. Взаимосвязь гаплотипов CASR с увеличением риска камнеобразования позднее подтверждена у больных с ПГПТ. Scillitani A. и соавт., оценив 237 больных с ПГПТ, выявили увеличение риска развития камней в 3,8 раз у больных с ПГПТ при наличии гаплотипа AGQ (95% ДИ 1,3–11,3) [47]. На российской популяции в ФГБУ ЭНЦ также проводилось изучение CASR у больных с ПГПТ. Была получена высокая распространенность различных полиморфизмов CASR среди больных с ПГПТ. В частности, при изучении трех наиболее часто встречающихся полиморфизмов рецептора (A986S, R990G, Q1011E) распространенность различных полиморфизмов в группе больных с нефролитиазом и ПГПТ (n=41) составила 44%, в группе без камней почек (n=36) – 53% без достоверных различий между группами [48]. При оценке влияния CASR на развитие нефролитиаза при ПГПТ не выявлено различий в распространенности полиморфизмов между больными с нефролитиазом (n=66) и без (n=69) у больных с ПГПТ (для A986S p=0,19;

DOI: 10.14341/ОМЕТ2014133-8

R990G p=0,67; Q1011E p=0,99) и, как результат, сделан вывод о том, что развитие нефролитиаза при ПГПТ не связано с наличием альтернативных аллелей гена CASR у больных с ПГПТ [49].

Рассматривается возможная взаимосвязь повышения риска развития конкрементов почек с полиморфизмами рецептора витамина D (VDR). Однако у больных с ПГПТ таких исследований пока не проводилось. Рецептор витамина D представлен в большинстве клеток и тканей организма, и так же, как и CASR, участвует в регуляции кальциевого гомеостаза и, кроме того, в почечной регуляции уровня цитрата. Сразу несколько исследований были посвящены интерпретации возможной взаимосвязи полиморфизмов VDR и риску мочекаменной болезни. Согласно результатам исследований на экспериментальных моделях животных, повышенная экспрессия VDR в тканях является генетически детерминированным фактором и приводит к увеличению 1,25(OH)₂D-зависимого мембранного транспорта кальция и может являться причиной идиопатической гиперкальциемии [50]. В группе пациентов с гиперкальциемией также отмечалась повышенная концентрация VDR на моноцитах периферической крови [51]. Mossetti G. и соавт. показали взаимосвязь полиморфизмов VDR *BsmI* и *TaqI* с идиопатической гипоцитратурией [52]. Метаанализ 17 исследований, посвященный изучению связи полиморфизмов *FokI*, *TaqI*, *BsmI*, *ApaI* с нефролитиазом, показал, что первые два полиморфизма (f аллель и ff+Ff генотип в гетерозиготном состоянии полиморфизма *FokI* и t аллель и tt+Tt генотип в гетерозиготном состоянии полиморфизма *TaqI*) связаны с увеличе-

нием риска нефролитиаза, тогда как в отношении двух других полиморфизмов такой взаимосвязи не получено [21]. В исследовании Аполихина И.О. и соавт., проведенном на российской популяции среди 101 пациента с МКБ и 393 практически здоровых лиц, также была выявлена взаимосвязь гена VDR (rs1540339) с развитием нефролитиаза у больных без семейного анамнеза камней почек [53]. В качестве других возможных генов-кандидатов, предрасполагающих к возникновению МКБ, рассматриваются также остеоопонтин (OPN), клаудин 14 (CLDN14) и др. [43]. Несомненно, их роль в развитии нефролитиаза при ПГПТ требует дальнейшего исследования.

Таким образом, вопрос определения предикторов поражения почек при ПГПТ является крайне актуальным. Учитывая широкую распространенность заболевания и превалирование мягкой его формы, прогнозирование возможности развития висцеральных нарушений определяет возможность консервативного ведения данной группы пациентов. Это нашло отражение в многочисленных попытках определить группы риска и разработать критерии отбора пациентов для применения данной тактики. Однако в настоящее время четкого алгоритма не выработано. На данный момент только тяжелая гиперкальциемия определена как единственный абсолютный фактор риска возникновения камней в почках, а значимость других параметров недостаточно проанализирована. Выявление предикторов повышенного риска поражения почек позволит разработать адекватные алгоритмы обследования и лечения, повысит эффективность применяемой тактики и улучшит прогноз жизни пациента.

Литература

1. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения) (диссертация) – М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр; 2011. [Mokrysheva NG. Pervichnyy giperparatireoz (epidemiologiya, klinika, sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya) [Dissertation]. Endocrinology Research Centre; 2011.].
2. Bilezikian JP. Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. Reviews in endocrine and metabolic disorders. 2000;1(4):237-245. PMID: 11706737. doi: 10.1023/A:1026508829397.
3. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. Can Fam Physician 2011;57(2):184-189. PMID: 21321169.
4. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. 2009;94(2):351-365. doi: 10.1210/jc.2008-1760.
5. Mollerup CL, Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. World J Surg 1999;23(2):173-175. PMID: 9880427.
6. Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. BMJ 2002;325(7368):807. PMID: 12376441. doi: 10.1136/bmj.325.7368.807.
7. Söride JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Ilstrup DM. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. Surgery 1996;120(6):1033-1038. PMID: 8957491. doi: 10.1016/S0039-6060(96)80051-1.
8. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009;94(2):335-339. PMID: 19193908. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
9. Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, Anello C, Irvin GL, Lew JI. Sporadic Primary Hyperparathyroidism in Young Individuals: Different Disease and Treatment. Journal of Surgical Research 2009;155(1):100-103. PMID: 19135685. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.041.
10. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(8):3114-3121. PMID: 17535997. doi: 10.1210/jc.2007-0219.
11. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(5):1687-1692. PMID: 17284629. doi: 10.1210/jc.2006-1836.
12. Rao, D. Sudhaker, , Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(11):5415-5422. doi: 10.1210/jc.2004-0028.
13. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(9):3462-3470. PMID: 18544625. doi: 10.1210/jc.2007-1215.
14. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999;341(17):1249-1255. PMID: 10528034. doi: 10.1056/NEJM199910213411701.
15. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, Horne AM, Evans MC, Clearwater JM, et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Z Med J 2008;121(1277):18-29. PMID: 18677327.
16. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(2):169-176. PMID: 21158894. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x.

17. Пигарова Е.А. Физиология обмена кальция в почках. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №4. – С. 3-8. [Pigarova EA. Physiology of calcium metabolism in kidneys. *Obes. metabol* 2011;(4):3-8.] doi: 10.14341/2071-8713-5296
18. Беляева А.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе. // Ожирение и метаболизм. – 2009. – №1. – С. 8-12. [Belyaeva AV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya L. Kонтратсионная funktsiya pochek pri pervichnom giperparatireoze. *Obes. metabol* 2009;(1):8-12.] doi: 10.14341/2071-8713-5102
19. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2377-2385. PMID: 21646371. doi: 10.1210/jc.2011-0569.
20. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Нарушения углеводного и жирового обмена при первичном гиперпаратиреозе. // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №4. – С. 18-24. [Voronenko IV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY, Syrkin AL. Narusheniya uglevodnogo i zhirovogo obmena pri pervichnom giperparatireoze. *Obesity and metabolism* 2008;(4):18-24.] doi: 10.14341/2071-8713-5222
21. Калинин С.А., Пигарова Е.А., Гусакова Д.А., Плещеева А.В. Витамин D и мочекаменная болезнь. *Consilium Medicum*. 2012; 12 (14): 97-103. [Kalinchenko SA, Pigarova EA, Gusakova DA, Pleshcheeva AV. Vitamin D i mochekamennaya bolezn'. *Consilium Medicum* 2012; 12 (14): 97-103].
22. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary Hyperparathyroidism: Is There an Increased Prevalence of Renal Stone Disease. *American Journal of Roentgenology* 2008;191(3):908-911. doi: 10.2214/AJR.07.3160.
23. Borretta G, Gianotti L, Cesario F, Borretta V, Tassone F. Renal function in primary hyperparathyroidism. *G Ital Nefrol* 2010;27 Suppl 50:91-5. PMID: 20922703.
24. Hedback G, Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1998;28(12):1011-1018. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00387.x.
25. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Murakami T, Ogawa T, et al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2003;148(6):597-602. PMID: 12773130. doi: 10.1530/eje.0.1480597.
26. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4458-4461. PMID: 19808852. doi: 10.1210/jc.2009-0587.
27. Lin Y, Mao Q, Zheng X, Chen H, Yang K, Xie L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. *Urol Int* 2011;86(3):249-255. PMID: 21325790. doi: 10.1159/000323949.
28. Hedbäck GM, Odén AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2002;28(12):1011-1018. PMID: 12028502. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00387.x.
29. Kashitani T, Makino H, Nagake Y, Hironaka K, Shikata K, Ogura T, et al. Two cases of hypercalcemic nephropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35(10):1189-1194. PMID: 8264108.
30. Hedbäck G, Abrahamsson K, Odén A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2001;31(12):1048-1053. PMID: 11903490.
31. Berger AD, Wu W, Eisner BH, Cooperberg MR, Duh Q, Stoller ML. Patients with primary hyperparathyroidism - why do some form stones? *J Urol* 2009;181(5):2141-2145. PMID: 19296981. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.028.
32. Pallan SH, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2012;344:e1013. PMID: 22431655. doi: 10.1136/bmj.e1013.
33. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol* 2012;166(6):1093-1100. PMID: 22474170. doi: 10.1530/EJE-12-0032.
34. Wu B, Haight PI, Hwang R, Ituarte PHG, Liu IA, Hahn TJ, et al. Underutilization of Parathyroidectomy in Elderly Patients with Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(9):4324-4330. PMID: 20610600. doi: 10.1210/jc.2009-2819.
35. Дзеранов Н. К., Рапопорт Л. М. Литолитическая терапия // Практические рекомендации. Москва. ООО «Информполиграф». – 2011. [Dzeranov NK, Rapoport LM. Litoliticheskaya terapiya. Recommendations: Moscow; 2011].
36. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M. Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26(2):565-572. doi: 10.1093/ndt/gfq433.
37. Вошчула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. – Минск. 2006. [Voshchula VI. Mochekamennaya bolezn': etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika. Minsk; 2006].
38. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, Peterson RD, Poindexter JR, Padalino PK, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res* 2007;35(3):123-128. PMID: 17476495. doi: 10.1007/s00240-007-0096-2.
39. Sorensen MD, Duh Q, Grogan RH, Tran TC, Stoller ML. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2012;151(3):477-483. PMID: 21893327. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.039.
40. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainicher C, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28(2):122-128. PMID: 15887857.
41. D'Angelo A, Lodetti MG, Giannini S, Castrignano R, al Awady M, Malvasi L, et al. Hyperparathyroidism: cause or consequence of recurrent calcium nephrolithiasis? *Miner Electrolyt*
42. Sorensen MD, Duh Q, Grogan RH, Tran TC, Stoller ML. Urinary Parameters as Predictors of Primary Hyperparathyroidism in Patients With Nephrolithiasis. *The Journal of Urology* 2012;187(2):516-521. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.027.
43. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L. Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2010;80(6):587-593. PMID: 20962745. doi: 10.1038/ki.2010.430.
44. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В., Мокрышева Н.Г., и др. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гемостаза. // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 1-36. [Mirnaya SS, Pigarova EA, Belyaeva AV, Mokrysheva NG, Tyul'pakov AN, Rozhinskaya LY. Rol' kal'tsiy-chuvstvitel'nogo retseptora v podderzhanii sistema kal'tsievogo gemostaza. *Osteoporosis and osteopathy* 2010;(3):1-36.]
45. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, Bianchin C, Franceschelli F, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(10):2517-2523. PMID: 12239240.
46. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanese L, Mosca E, et al. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2245-2252. PMID: 20067903. doi: 10.1093/ndt/gfp760.
47. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, De Geronimo S, Muscarella LA, Chiodini I, et al. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92(1):277-283. PMID: 17018660. doi: 10.1210/jc.2006-0857.
48. Пигарова Е.А., Мирная С.С., Беляева А.В., Мокрышева Н.Г., и др. Распространенность полиморфизмов кальций-чувствительного рецептора у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. // Всероссийская конференция «Алмазовские чтения 2011». – 2011. Санкт-Петербург, Россия. [Pigarova EA, Mirnaya SS, Belyaeva AV, Mokrysheva NG, et al. Rasprostranennost' polimorfizmov kal'tsiy-chuvstvitel'nogo retseptora u patsientov s pervichnym giperparatireozom. Conference proceedings «Almazovskie chteniya 2011»; 2011; Saint Petersburg].
49. Pigarova E, Rozhinskaya L, Tyulpakov A. et al. Calcium-sensing receptor polymorphisms influence on renal calcium handling and nephrolithiasis in patients with primary hyperparathyroidism. 2012; Huston, Texas:330.
50. Karnauskas AJ, van Leeuwen JPTM, van den Bemd GCM, Kathalia PP, DeLuca HF, Bushinsky DA, et al. Mechanism and Function of High Vitamin D Receptor Levels in Genetic Hypercalciuric Stone-Forming Rats. *J Bone Miner Res* 2004;20(3):447-454. doi: 10.1359/JBMR.041120.
51. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4937-4943. PMID: 15472188. doi: 10.1210/jc.2004-0412.
52. Mossotti G, Vuotto P, Rendina D, Numis FG, Viceconti R, Giordano F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J Intern Med* 2003;253(2):194-200. PMID: 12542560. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01086.x.
53. Аполихин И.О., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А., и др. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №3. – С. 56-60. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, Slominsky PA, Kalinchenko SU. The search for the polymorphic variants of the gene candidates of urolithiasis in russian population. *Experimental and clinical urology* 2013;(3):56-60.]

Перетокина Е.В. аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: peretokina-lena@yandex.ru

Мокрышева Н.Г. д.м.н, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва