

Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза

Берсенева Г.А.¹, Ильичёва Е.А.¹, Булгагов Д.А.^{1,2}

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Берсенева Глеб Александрович, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Резюме

Гиперпаратиреоз является клиничко-лабораторным синдромом, который характеризуется повышенной продукцией паратиреоидного гормона основными клетками околотитовидных желёз, нарушением фосфорно-кальциевого обмена и поражением органов-мишеней (почки, костная ткань). Выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз. Данный обзор литературы посвящён вопросам этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза.

Обзор включает разделы: определение понятий различных форм гиперпаратиреоза; роль витамина D в регуляции фосфорно-кальциевого обмена; развитие третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек; развитие третичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почек; развитие третичного гиперпаратиреоза у пациентов с дефицитом витамина D.

Цель: целью данного обзора литературы является изучение имеющихся на сегодняшний день данных о понятии, этиологии и патогенезе третичного гиперпаратиреоза.

Методология. Выполнен обзор литературы в англоязычных базах данных MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlear library, используя ключевые слова: «secondary hyperparathyroidism pathogenesis diagnosis treatment», «tertiary hyperparathyroidism pathogenesis diagnosis treatment», «development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism», «chronic vitamin D deficiency, hyperparathyroidism», «early stages of chronic renal failure, hyperparathyroidism». Так же был выполнен поиск в русскоязычной базе данных eLibrary, используя ключевые слова: «вторичный гиперпаратиреоз патогенез, диагностика лечение», «третичный гиперпаратиреоз патогенез, диагностика, лечение», «прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза», «дефицит витамина D и гиперпаратиреоз». Критерием отбора являлся возраст статей не старше 15 лет от момента публикации.

Обсуждение. Как отсутствие единого понимания определения данной проблемы, так наличие многообразных и противоречивых данных об этиологии и патогенезе говорят о необходимости дальнейшего изучения вопроса третичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, трансплантация почки, дефицит витамина D, этиология третичного гиперпаратиреоза, патогенез третичного гиперпаратиреоза

Для цитирования: Берсенева Г.А., Ильичёва Е.А., Булгагов Д.А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 104-115. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.17

Disputable Issues of Etiology and Pathogenesis of Tertiary Hyperparathyroidism

Bersenev G.A.¹, Ilyicheva E.A.¹, Bulgatov D.A.²

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ²Irkutsk State Medical University (KrasnogoVosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Gleb A. Bersenev, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Abstract

Hyperparathyroidism is a clinical and laboratory syndrome characterized by high production of the chief cells of the parathyroid hormone, a calcium-phosphorus metabolism disorder and the organ failure (kidneys, bone tissue). There are primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism.

This literature review is focused on tertiary hyperparathyroidism and includes the following sections: definition of different forms of hyperparathyroidism, the role of vitamin D in the tertiary hyperparathyroidism development, the development of tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients, the development of tertiary hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation, differential diagnosis various forms of hyperparathyroidism, indications for surgical tertiary hyperparathyroidism treatment in patients with kidney disease, in patients with normal kidney function.

Objective. The objective of this literature review is to study the current information about this definition, pathogenesis, diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism.

Methodology. The literature review was taken in English data bases MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlear library, using following keywords: “secondary hyperparathyroidism pathogenesis diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism pathogenesis diagnosis treatment”, “development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism”, “chronic vitamin D deficiency, hyperparathyroidism”, “early stages of chronic renal failure, hyperparathyroidism”. Also, search for the same keywords was completed in Russian data base ELibrary.

Discussion. Both the lack of a common understanding of this problem, and the presence of diverse and contradictory data of the etiology and pathogenesis indicate the need for further study of tertiary hyperparathyroidism.

Key words: hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, kidney transplantation, vitamin D deficiency, differential diagnosis, surgical treatment

For citation: Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A. Disputable Issues of Etiology and Pathogenesis of Tertiary Hyperparathyroidism. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 104-115. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.17

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Гиперпаратиреоз (ГПТ) является клинико-лабораторным синдромом, который характеризуется повышенной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) основными клетками околощитовидных желёз, нарушением фосфорно-кальциевого обмена и поражением органов-мишеней (почки, костная ткань). В рамках данного состояния повышенный синтез ПТГ может возникать как автономно (не зависимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [1].

В зависимости от различных патогенетических механизмов выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) развивается в результате автономной продукции ПТГ околощитовидными железами. Патоморфологической основой ПГПТ является развитие аденомы (80–85 % случаев), гиперплазии (15–20 % случаев), а также рака околощитовидной железы (1–5 % случаев). При ПГПТ уровень кальция определяется в пределах верхней границы нормы или является повышенным [2, 3]. На сегодняшний день ПГПТ – самая распространённая причина гиперкальциемии, с ежегодной заболеваемостью от 34 до 120 случаев на 100 000 населения [1, 4, 5, 6]. Большинство случаев ПГПТ являются спорадическими (95 %). В 5 % случаях первичный гиперпаратиреоз рассматривается в рамках наследственных синдромов: синдром множественной эндокринной неоплазии (MEN-1, MEN-2A, MEN-4), гиперпаратиреоидный туморомандибулярный синдром (НРТ-ЖТ), семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН-1, ФНН-2, ФНН-3), семейная гиперкальциурия гиперкальциемия, тяжёлый неонатальный гиперпаратиреозидизм и изолированный семейный гиперпаратиреоз [4, 7]. Пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст 40–50 лет, при этом среди женщин распространённость в 2 раза выше мужчин.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является результатом естественных физиологических стимулов продукции ПТГ – гипокальциемии, гиперфосфатемии и низкого уровня кальцитриола в крови с развитием диффузной функциональной гиперплазии ткани околощитовидных желёз [8]. Для ВГПТ характерна умеренная гипокальциемия или нормальная концентрация общего кальция. В современной литературе наблюдается разделение ВГПТ на две этиологические категории: ВГПТ при хронической болезни почек (уремический ВГПТ) и ВГПТ вследствие других причин (не уремический ВГПТ). Этиологической основой не уремического ГПТ является недостаточность/дефицит витамина D, мальабсорбция пищевого кальция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, повышенная экскреция кальция почками [9].

Термин «третичный гиперпаратиреоз» впервые был предложен St. Goar. Он в 1963 г. опубликовал в «Медицинском журнале Новой Англии» клинический случай о пациенте 37 лет с хронической болезнью почек, у которого развилась функциональная автономия околощитовидной

железы, приводящая к формированию аденомы околощитовидной железы [10].

На сегодняшний день нет единого общепринятого определения третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ). В русскоязычных источниках под ТГПТ понимается развитие автономно функционирующей аденомы околощитовидной железы и увеличение выработки ПТГ на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза [11]. Среди иностранных авторов существует два определения ТГПТ. «Третичным» называется гиперкальциемический гиперпаратиреоз, при котором формируется состояние автономной функции ткани околощитовидной железы [12]. Так же ТГПТ является гиперпаратиреоз, который сохраняется и/или прогрессирует после трансплантации почки [13].

РОЛЬ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Витамин D является одним из составляющих фосфорно-кальциевого обмена [14, 15]. Начальный этап синтеза витамина D связан с биологически инертными метаболитами – эргокальциферолом (витамин D2) и холекальциферолом (витамин D3) [16, 17, 18]. Эргокальциферол, образующийся в клетках растений, с продуктами питания поступает в пищеварительный тракт человека. Холекальциферол образуется реакцией фотолиза в эпидермисе кожи. В организме человека холекальциферол и эргокальциферол взаимодействуют с витамин D-связывающим белком (Vitamin D-binding protein, DBP). Этот белок осуществляет транспортировку метаболитов витамина D в организме человека с током крови. Большая часть связанных метаболитов доставляется в печень, а остальная транспортируется в адипоциты, в которых формируется депонирование витамина D [16, 17].

Метаболиты витамина D приобретают биологическую активность в двух последовательных реакциях гидроксилирования. Первая реакция происходит при участии фермента 25-гидроксилазы в печени, где холекальциферол и эргокальциферол превращаются в первый активный метаболит – кальцидиол (25-гидроксивитамин D, 25(OH)D). Кальцидиол – это основной циркулирующий активный метаболит витамина D. Период его жизни составляет 3 недели. Именно по уровню содержания кальцидиола определяется недостаточность/дефицит витамина D [16, 17, 18, 19].

На сегодняшний день существуют разногласия относительно уровня определения недостаточности/дефицита витамина D по концентрации кальцидиола среди международных профессиональных организаций [14, 16, 18, 20, 21, 22]. В таблице 1 представлены различия в установлении уровня недостаточности/дефицита витамина D.

Российской ассоциацией эндокринологов приняты следующие значения для определения уровней недостаточности/дефицита витамина D, относительно уровня кальцидиола [22]:

- дефицит – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л);

Различия в установлении уровня недостаточность/дефицита витамина D среди международных профессиональных организаций

Таблица 1

Table 1

Differences in establishing vitamin D insufficiency/deficiency among international professional organizations

Профессиональная организация	Достаточный уровень витамина D	Недостаточность витамина D	Дефицит витамина D
Международное общество эндокринологов [23]	более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л)	21–29 нг/мл (51–74 нмоль/л)	менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л)
США. Институт медицины [24]	более 20 нг/мл (более 50 нмоль/л)	12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л)	менее 12 нг/мл (< 30 нмоль/л)
Великобритания. Национальный институт остеопороза [25]	более 20 нг/мл (более 50 нмоль/л)	12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л)	менее 12 нг/мл (менее 30 нмоль/л)
Европейское общество клинико-экономических аспектов остеопороза – ESCEO [26]	20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)	менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л)	менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л)



Рис. 1. Синтез биологически активных форм витамина D.

Fig. 1. Synthesis of biologically active forms of vitamin D.

- недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л);
- достаточный уровень – более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л).

Вторая реакция гидроксилирования происходит в почках, куда кальцидиол доставляется в связанном с DBP виде. Данный процесс происходит под действием фермента 1α-гидроксилазы (ген CYP27B1) с образованием биологически активной формы – кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D) [19, 27]. По разным данным, биологическая активность кальцитриола в 10–100 раз выше кальцидиола [14, 16, 18, 20, 21, 22]. Кальцидиол считается транспортной и запасующей формой витамина D, в то время как кальцитриол является

гормональной формой. Синтез биологически активных форм витамина D представлен на рис. 1.

Классический биологический эффект кальцитриола заключается в регуляции кальций-фосфорного обмена [28, 29].

Синтез основной части кальцитриола происходит в проксимальных канальцах почки. Установлено, что данные клетки экспрессируют ген CYP27B1. Продукт этого гена – фермент 1α-гидроксилаза, который осуществляет реакцию гидроксилирования кальцидиола с образованием кальцитриола. Индуктором экспрессии гена CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев является ПТГ. Опосредованная ПТГ экспрессия данного гена приводит к повышению синтеза 1α-гидроксилазы и соответственно к

повышению образования кальцитриола. Синтезируемый кальцитриол связывается с витамин D-связывающим белком и доставляется к органам- мишеням кальций-фосфорного обмена (тонкая кишка, почки, кости) [16, 17, 21, 30].

На поверхности клеток этих органов находится витамин D чувствительный рецептор (VDR – vitamin D

receptor). Именно связываясь с этим рецептом, кальцитриол запускает сигнал-трансдукторные системы и осуществляет классический биологический эффект [16, 17, 21, 30].

Так, в тонкой кишке кальцитриол взаимодействует с рецепторным комплексом кальциевых каналов – ре-

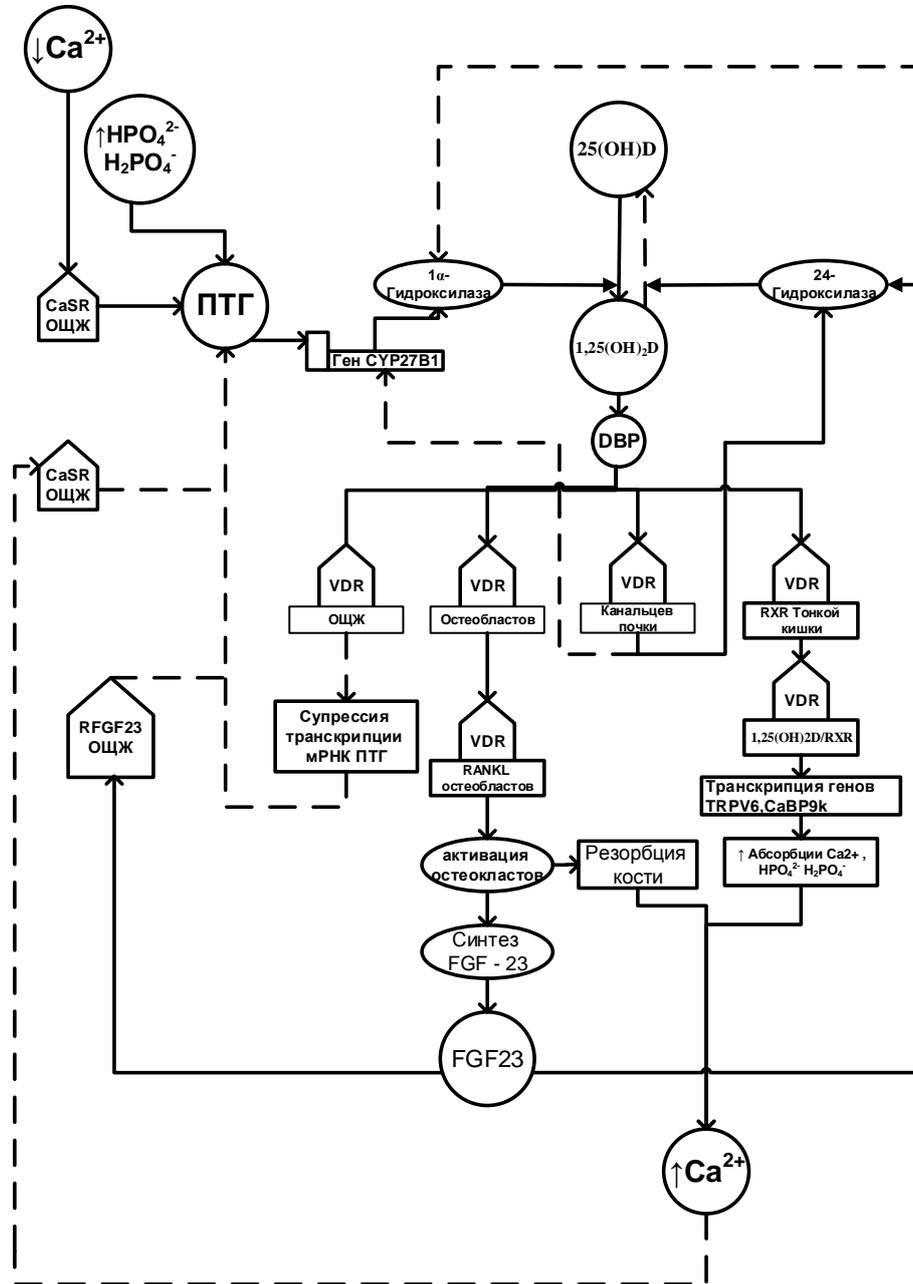


Рис. 2. Обмен витамина D и его эффекты в рамках кальций- фосфорного обмена.

Примечание. ○ – содержание в сыворотке; ⬡ – рецептор; □ – процесс; ○ – фермент; □ – ген; → – прямая связь; - - - → – отрицательная обратная связь; 25(OH)D – кальцитриол; 1,25(OH)2D – кальцитриол; DBP – витамин связывающий белок (Vitamin D binding protein); CaBP9k – ген кальций-связывающего белка кальбиндина 9k; Ca2+ – сывороточный кальций; HPO4²⁻, H2PO4⁻ – содержание фосфатов в сыворотке; CaSR – кальций чувствительный рецептор; CYP27B1 – ген, кодирующий 1α-гидроксилазу; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; RANKL – рецептора активатора ядерного фактора kB; RFGF-23 – рецептор фактора роста фибробластов; RXR – x-рецептор ретиноевой кислоты; TRPV6 – ген переходного рецепторного потенциального катионного канала подсемейства V 6-го члена; VDR – витамин D чувствительный рецептор; VDR/R-RANKL – рецепторный комплекс; 1,25(OH)2D/VDR/RXR – взаимодействие кальцитриола с рецепторным комплексом рецептор витамина D и x-рецептор ретиноевой кислоты; ОЩЖ околощитовидная железа; ПТГ – паратгормон.

Fig. 2. The exchange of vitamin D and effects of vitamin D in the calcium-phosphorus metabolism.

Note. ○ – serum content; ⬡ – receptor; □ – process; ○ – enzyme; □ – gene; → – direct connection; - - - → – negative feedback; 25(OH)D – calcitriol; 1,25(OH)2D – calcitriol; DBP – vitamin binding protein (Vitamin D binding protein); CaBP9k – calcium-binding protein binding protein gene 9k; Ca2+ – serum calcium; HPO4²⁻, H2PO4⁻ – serum phosphate content; CaSR – calcium sensitive receptor; CYP27B1 – gene encoding 1α-hydroxylase; FGF-23 – fibroblast growth factor 23; RANKL nuclear factor kB activator receptor; RFGF-23 – fibroblast growth factor receptor; RXR – x-retinoic acid receptor; TRPV6 – gene for the transitional receptor potential cation channel of the 6th member subfamily V; VDR – vitamin D sensitive receptor; VDR/R-RANKL – receptor complex; 1,25(OH)2D/VDR/RXR – interaction of calcitriol with the receptor complex of vitamin D receptor and x-retinoic acid receptor; ОЩЖ – parathyroid gland; ПТГ – parathyroid hormone.

цептор витамина D и α -рецептор ретиноевой кислоты (retinoic acid α -receptor – RXR). Образование комплекса 1,25(OH)₂D/VDR/RXR приводит к усилению транскрипции генов, влияющих на обмен кальция. К таким генам относятся – ген переходного рецепторного потенциального катионного канала, подсемейства V, 6-го члена (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 – TRPV6), ген кальций-связывающего белка (calcium-binding protein – CaBP) кальбиндина (9K) и другие. Продукты данных генов обеспечивают увеличение абсорбции ионов Ca²⁺ и HPO₄²⁻, H₂PO₄ в тонкой кишке [4, 16, 17, 21, 30].

В костной ткани кальцитриол влияет на остеобласты. В них кальцитриол запускает экспрессию рецептора активатора ядерного фактора kB (receptor activator of nuclear factor-kB ligand – RANKL). Остеобластный RANKL взаимодействует с рецептором RANK преостеокластов и индуцирует их созревание в зрелые остеокласты. Зрелые остеокласты осуществляют резорбцию ионов Ca²⁺ и HPO₄²⁻, H₂PO₄ из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови. Кроме того, остеокласты синтезируют FGF-23, который через специфический рецептор RFGF-23 ингибирует синтез ПТГ [16, 17, 21, 29, 39].

По современным данным кальцитриол напрямую не влияет на реабсорбцию кальция в почках. Основной эндокринный эффект кальцитриола в почках заключается в контроле над собственным гомеостазом. Когда уровень кальцитриола повышается, происходит его взаимодействие с VDR проксимальных почечных канальцев с запуском отрицательной обратной связи. Результатом этого взаимодействия с одной стороны является снижение транскрипции гена CYP27B1 и соответственно снижение синтеза 1 α -гидроксилазы. С другой стороны, происходит активация синтеза 24-гидроксилазы, которая осуществляет дегидроксилирование кальцитриола в кальцидиол [16, 17, 29, 31, 32].

Кроме того, кальцитриол, взаимодействует с VDR ОЩЖ, что приводит к супрессии транскрипции мРНК ПТГ, тем самым ингибируя синтез ПТГ [4, 16, 17, 29, 32].

Обмен витамина D и его эффекты в рамках кальций-фосфорного обмена представлены на рис. 2.

РАЗВИТИЕ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

На рис. 3 представлена модель развития гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек.

В основе признанной гипотезы патогенеза гиперпаратиреоза при хронической болезни почек (ХБП) лежит прогрессирующая потеря количества функционирующих нефронов. Это приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижению синтеза 1 α -гидроксилазы почками. Снижение СКФ приводит к повышению уровня фосфатов в крови. Избыток циркулирующих фосфатов связывает ионизированный кальций, что влечёт за собой снижение уровня кальция в крови. Кроме того, опосредованное снижением синтеза 1 α -гидроксилазы, уменьшение уровня кальцитриола так же влечёт снижение уровня кальция в крови. В ответ на снижение концентрации ионизированного кальция и повышение фосфатов повышается секреция ПТГ ОЩЖ.

ПТГ взаимодействует со специфическим ПТГ-чувствительным рецептором (PTH1R), который представлен на поверхности клеток почек и остеобластах.

Активация ПТГ-чувствительного эффекта в почках приводит к нескольким эффектам. В клубочках почка происходит снижение скорости клубочковой фильтрации. В проксимальных канальцах происходит снижение числа Na/P транспортеров, что приводит к повышению экскреции фосфатов. В дистальных канальцах происходит повышение реабсорбции ионов Ca²⁺ за счёт активации транспортных каналов, главным из которых является TRPV5 [6, 16, 17, 27, 44]. Снижение уровня фосфатов и повышение уровня кальция по принципу отрицательной обратной связи ингибирует синтез ПТГ.

Активация PTH1R остеобластов приводит к активации RANKL рецепторов остеокластов. Результатом является повышение пролиферации остеокластов. Остеокласты осуществляют резорбцию ионов Ca²⁺ и HPO₄²⁻, H₂PO₄ из костной ткани для поддержания концентрации этих ионов в сыворотке крови. Кроме того, остеокласты синтезируют фактор роста фибробластов (FGF-23), который через специфический рецептор RFGF-23 ингибирует синтез ПТГ [6, 16, 17, 27, 31].

FGF-23 является биологически активным веществом (фосфотонином), продукция которого в остеоцитах и остеобластах стимулируется повышением уровня фосфатов и кальцитриола сыворотки крови. FGF-23 активирован специфический рецептор – FGFR-23, который функционирует только совместно с трансмембранным белком Klotho, как рецепторный комплекс Klotho-FGF. В проксимальных канальцах FGF-23 уменьшает реабсорбцию фосфатов, снижая экспрессию контртранспортеров фосфата натрия типа II (Na/P-2a и Na/P-2c), усиливая эффект ПТГ [33]. Так же фактор роста фибробластов-23 снижает уровень кальцитриола [33].

На ранних этапах ХБП, когда имеется достаточное количество функционирующих нефронов, повышение уровня ПТГ увеличивает синтез кальцитриола в почках и восстанавливает концентрацию ионизирующего кальция в плазме. Достаточное количество кальцитриола и кальция по принципу отрицательной обратной связи ингибирует транскрипцию мРНК ПТГ, снижая его синтез [34]. Таким образом, на ранних стадиях ХБП повышение продукции ПТГ позволяет корректировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

В последнее время распространяется так называемая «calcitriol trade-off» гипотеза развития ВГПТ при ХБП, когда в условиях дефицита кальцитриола, существенно снижается его ингибиторный эффект на синтез ПТГ на этапе транскрипции в паратиреоцитах [23, 34]. Уменьшение содержания кальцитриола в сыворотке при ХБП опосредовано действием фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) [36]. Прогрессирование ХБП приводит к тому, что в почках снижается активность 1 α -гидроксилазы и уменьшается синтез кальцитриола. Кроме того, снижается плотность рецепторов к кальцитриолу на клетках околощитовидных желёз [37, 38]. Поэтому, несмотря на высокие уровни фактора роста фибробластов 23, которые направлены на торможение секреции ПТГ, происходит развитие вторичного гиперпаратиреоза [39, 40]. Это связано с приобретением относительной резистентности паратиреоцитов к действию FGF-23 за счёт уменьшения экспрессии на их поверхности основных типов рецепторов: CaSR (кальций чувствительный рецептор), VDR (витамин D чувствительный рецептор), FGFR-23 и Klotho у пациентов с ВГПТ [27].

Эти данные были доказаны в экспериментах на уремических крысах *in vivo* и в культуре клеток околотитовидных желёз уремических крыс *in vitro*. Высокое содержание FGF-23 не приводило к подавлению секреции ПТГ в изучаемых экспериментальных моделях [41]. Кроме того, в экспериментах были обнаружены нарушения геномного контроля синтеза ПТГ. Нарушения оказались связаны с потерей ингибирующего действием FGF-23 на синтез ПТГ на уровне паратиреоцитов [41].

Длительная стимуляция околотитовидных желёз сочетанием повышенной концентрации сывороточного фосфата, пониженной концентрации внеклеточного ионизированного кальция и заметно сниженного содержания кальцитриола в сыворотке приводит к увеличению синтеза ПТГ. Данный компенсаторный механизм направлен на повышение концентрации внеклеточного кальция и наблюдается у пациентов со 2-й стадии ХБП.

Обнаружено, что даже на ранних стадиях развития гиперпаратиреоза эти изменения усиливаются недостаточной экспрессией CaSR и VDR, что делает клетки околотитовидной железы неспособными адекватно реагировать на окружающий кальций и/или кальцитриол.

Длительная стимуляция паратитовидных желёз вначале приводит к диффузной поликлональной гиперплазии с развитием вторичного гиперпаратиреоза. При этом уже на этом этапе наблюдается начальное снижение экспрессии VDR и CaSR на поверхности паратиреоцитов. Следующим этапом является формирование среди гиперплазированных паратиреоцитов пласта клеток ранней очаговой гиперплазии. По мере прогрессирования ГПТ происходит увеличение пласта клеток очаговой гиперплазии с выраженным снижением экспрессии CaSR. В последующем образуется моноклональная узловатая гиперплазия с выраженным снижением экспрессии CaSR, и VDR. Формирование моноклональной узловатой гиперплазии говорит о формировании функциональной автономии данных клеток и развитии третичного гиперпаратиреоза [33, 42, 43, 44].

Проводился ряд исследований с VDR и CaSR мышей. Tomer M. et al. проводили отключение VDR у мышей. Исследователи обнаружили, что биологический эффект активации VDR играет вторичную роль в развитии гиперплазии околотитовидной железы. Был сделан вывод, что активации CaSR достаточно, чтобы предотвратить гиперплазию паратитовидных желёз [45].

Goodman W.G., Quarles L.D. исследовали генетически модифицированные рецепторы CaSR и VDR у лабораторных мышей. Исследователи обнаружили, что передача сигнала через CaSR является ключевым фактором, определяющим пролиферацию клеток околотитовидной железы и гиперплазию околотитовидных желёз [43]. Экспериментальная работа на нормальных крысах и крысиной модели почечной недостаточности продемонстрировала, что пролиферация клеток паратитовидной железы связана с уменьшением экспрессии CaSR и VDR [33, 46].

Был поставлен вопрос, предшествует ли снижение экспрессии рецепторов CaSR и VDR гиперплазии или снижение экспрессии является следствием пролиферации? Литературные данные свидетельствуют о том, что гиперплазия клеток околотитовидной железы предшествует подавлению экспрессии CaSR в модели уремических крыс [47]. Введение кальцитриола или кальцимитетиков приводило к снижению пролиферации клеток околотитовидной

железы. Это связано с повышением экспрессии как CaSR, так и VDR на фоне введённых препаратов [25, 47].

Также обнаружено прямое влияние низких уровней кальция и кальцитриола на экспрессию их рецепторов. Было показано, что увеличение дозы кальцитриола усиливает экспрессию VDR околотитовидной железы у гиперкальциемических, но не гипокальциемических крыс со сниженной экспрессией CaSR [48]. Исследования на животных показали, что активация CaSR кальцимитетиками вызывает экспрессию VDR околотитовидной железы [49]. Из выше сказанного становится ясным: у пациентов, получающих кальцимитетики, VDR активируется, несмотря на то, что уровень кальция может быть на низком уровне [48, 49].

Основываясь на данных литературы, представляется вероятным, что если главной ролью клеток паратитовидной железы является повышение уровня кальция в сыворотке до нормального уровня, то ингибирование кальцитриолом синтеза ПТГ и предотвращение гиперпаратиреоза возможно только при контроле уровня кальция в сыворотке [6, 25, 49].

Гипокальциемия, дефицит кальцитриола при прогрессировании ХБП, общее увеличение количества клеток околотитовидной железы с нормальной долевой структурой, синтезирующие ПТГ, приводит к образованию диффузной гиперплазии околотитовидных желёз. Длительно существующая диффузная гиперплазия околотитовидных желёз и невозможность синтезируемого ПТГ скорректировать гомеостаз фосфорно-кальциевого обмена приводит к ряду геномных перестроек в поликлональной структуре гиперплазированной околотитовидной железы.

Результатом геномных изменений является появление клона клеток со сниженной экспрессией рецепторов FGFR23, VDR и CaSR с развитием моноклональной узловатой гиперплазией. Данная гиперплазия функционирует автономно, не зависимо от естественных регулирующих стимулов [50].

ГЕНОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

M. Liu et al. обнаружили кальцитриол, активируя VDR паратиреоцитов, запускают транскрипцию генов p21 и p27 [46]. Продуктом этих генов являются ингибиторы циклин-зависимых киназ, которые регулируют переход от G₁ к S-фазе клеточного цикла. Они являются ключевыми медиаторами p53-зависимой остановки клеточного цикла после повреждения ДНК, выступая в роли генов-супрессоров опухолевого процесса [19]. При дефиците кальцитриола происходит ослабление механизма защиты ДНК паратиреоцитов от повреждений [43].

M. Cozzolino et al. продемонстрировали, что в основе снижения гиперплазии околотитовидных желёз у уремических крыс лежала индукция экспрессии генов p21 и p27 кальцитриолом [51].

M. Tokumoto et al. показали в своем исследовании, что сниженная экспрессия p21 и p27 и сниженная плотность VDR, является основным патогенетическим признаком узловатой гиперплазии околотитовидной железы у пациентов с прогрессирующим вторичным гиперпаратиреозом [52].

M. Tokumoto et al. изучили иммуногистохимическим методом 29 гистологических срезов гиперплазированных ОЩЖ (23 с узловатой гиперплазией при ТГПТ и 6 с диффузной гиперплазией при ВГПТ), 16 гистологических

срезов аденом при ПГПТ и 20 срезов нормальных ОЩЖ с целью определения количественной выраженности экспрессии p21, p27, VDR [52].

Исследователи обнаружили, что наименьшая экспрессия VDR по индексу меченых антител наблюдалась в срезах с узловой гиперплазией (162 ± 194), чем с диффузной гиперплазией (495 ± 337), аденомой (383 ± 262) и нормальной тканью ОЩЖ (659 ± 234) соответственно. Экспрессия белка p21, локализованного в ядрах главных клеток ОЩЖ, по индексу меченых антител как в узловой гиперплазии (85 ± 110), так и в аденомах (136 ± 122) были значительно ниже по сравнению с таковыми в нормальной ткани ОЩЖ (359 ± 228) и диффузной гиперплазии (360 ± 191 ; $p < 0,01$).

Срезы околощитовидных желёз с высокой ядерной экспрессией VDR сочетались с высокой экспрессией p21, в то время как в срезах околощитовидных желёз, в которых отсутствовал VDR, не обнаруживалась экспрессия p21. Значительная положительная корреляция между индексом меченых антител экспрессии VDR и p21 была обнаружена только в срезах с узловой гиперплазией ($r = 0,92$, $p < 0,01$).

Экспрессия белка p27, локализованного в ядрах главных клеток ОЩЖ, по индексу меченых антител p27 как в узловой гиперплазии (97 ± 156), так и в аденомах (187 ± 196) были значительно ниже по сравнению с таковыми в нормальной ткани ОЩЖ (631 ± 170) и диффузной гиперплазии (532 ± 146 ; $p < 0,01$). Срезы околощитовидных желёз с высокой ядерной экспрессией VDR сочетались с высокой экспрессией p27, в то время как в срезах околощитовидных желёз, в которых отсутствовал VDR, не обнаруживалась экспрессия p27. Подобно данным с p21, значительная положительная корреляция между индексом меченых антител экспрессии VDR и p27 была обнаружена только в срезах с узловой гиперплазией ($r = 0,76$, $p < 0,01$).

Таким образом, исследователи обнаружили, что узловая гиперплазия показала значительно более низкую плотность VDR, чем диффузная гиперплазия. Срезы околощитовидных желёз с высокой ядерной экспрессией VDR показали высокую экспрессию как p21, так и p27, тогда как в срезах, где отсутствовал VDR, была значительно снижена экспрессия p21 и p27. Полуколичественный индекс меченых антител p21 и p27 значительно коррелировал с таковым у VDR, но не с p53. Это указывает на то, что экспрессия p21 и p27 в гиперплазированных околощитовидных железах может регулироваться VDR-зависимым путём. Сообщалось, что p21 и p27 [19, 29] участвуют в регуляции перехода от фазы G₁ к фазе S клеточного цикла. Функционально чувствительный к витамину D элемент был идентифицирован в области промотора p21. Следовательно, подавляющее действие кальцидиола на пролиферацию клеток околощитовидных уменьшено при узловой гиперплазии [52]. Авторы сделали вывод, что завершение клеточного цикла, вызванного снижением экспрессии p21 и p27 VDR-зависимым способом, является основным фактором пролиферации клеток паращитовидной железы [52]. Следовательно, среди этих факторов снижение экспрессии VDR, сопровождающееся дефицитом витамина D, может играть основную роль в пролиферации клеток околощитовидной железы и постоянно избыточной секреции ПТГ, даже после достижения коррекции дисбаланса кальция и фосфора [52]. Срезы

гиперплазированных околощитовидных желёз пациентов с гиперпаратиреозом с применением иммуногистохимического анализа *in situ* для оценки экспрессии p21 и p27 может быть полезным параметром для оценки ответа на активную терапию витамином D и помочь в принятии решения о хирургическом лечении [52].

Bianchi et al. опубликовали данные о том, что гиперкальциемия подавляла экспрессию PRAD1/циклина D1 в линии клеток паращитовидной железы крыс [53]. Исследователи предполагают, что более высокая экспрессия PRAD1/циклина D1 может коррелировать с пониженной экспрессией рецептора, чувствительного к кальцию (CaSR), при узловой гиперплазии

I. Santamaria et al. исследовали срезы тканей нормальных ОЩЖ и ОЩЖ с диффузным и узловым ростом, а также срезы аденом околощитовидных желёз [54]. Анализ выполняли с помощью микроматрицы олигонуклеотидов высокой плотности и библиотеки двунаправленного вычитания. Анализ массивов ДНК выявил 16 сверхэкспрессированных и 132 репрессированных генов в срезах узловой гиперплазии.

Изучение срезов узловой гиперплазии ОЩЖ показало увеличение экспрессии генов, участвующих в активации путей клеточной пролиферации. Исследователи обнаружили повышенную экспрессию генов – CDC25C (индуктор митоза), GRPR (аутокринный регулятор роста) и репрессию генов – APMCF1 (ген апоптоза), TRP2 (супрессор клеточного цикла), BRD7 (супрессор роста клеток) и CUL3 (деградация циклинов). Эти данные показывают, что процессы, которые способствуют росту околощитовидной железы, происходят при узловой гиперплазии ОЩЖ и запускаются на геномном уровне.

Сверхэкспрессия гена RKIP (контроль ангиогенеза и сосудистой инвазии) говорит об отсутствии тенденции клеток узловой гиперплазии околощитовидных желёз к метастазированию. Аналогично, повышенная экспрессия RAP1GA1 (ген-супрессор опухолей) и репрессия генов, обычно сверхэкспрессирующихся в опухолевых процессах (VIL2 и TPD52) подтверждают доброкачественный характер типа роста, наблюдаемого при прогрессии от диффузной к узловой гиперплазии.

Узловая гиперплазия ОЩЖ по результатам данного исследования характеризуется репрессией генов защиты от повреждения активными формами кислорода и свободными радикалами. Наблюдается репрессия таких генов, как PRDX2 (защита от окислительного стресса), TALDO1 (защита целостности генома от различных форм активного кислорода), POLB (восстановление основной эксцизии), DDB1 (восстановление от ультрафиолетовых лучей) и XRCC1 (восстановление от одностранных разрывов). Взаимодействие между POLB и XRCC1 является обязательным для эффективности базовой системы эксцизионного восстановления. Кроме того, сниженная экспрессия в тканях узловой гиперплазии других генов, связанных с архитектурой ДНК, таких как SAFA, и избыточная экспрессия генов, связанных с разрывами хромосом, таких как MRE11 прекрасно коррелирует с большим количеством хромосомных aberrаций, обнаруженных в паращитовидных железах, удалённых у пациентов с узловой гиперплазией.

При узловой гиперплазии нарушается не только стабильность ДНК. Сверхэкспрессия генов, связанных с деградацией РНК – OASL (синтез ферментов, разлагающих РНК), и репрессия генов, связанных со стабильностью

PHK-DDX1 и DDX5 (геликазы РНК), указывает на изменённый паттерн передачи генетической информации.

При сравнении профиля экспрессии первичного и вторичного гиперпаратиреоза, результаты чётко различают их как разные объекты. Исследователи наблюдали значительную репрессию генов при прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза от диффузной к узловой гиперплазии, по сравнению с первичными аденомами.

I. Santamaria et al. показали, что переход диффузной гиперплазии в узловую крайне сложен и включает изменение молекулярных процессов на всех уровнях. Учитывая экспрессию генов, авторы делают вывод, что рост клеток в узлах сильно стимулируется. При этом стабильность ДНК серьёзно нарушена из-за отказа защитного механизма и систем восстановления. Синтез и стабильность РНК также находятся под угрозой. Синтез белка и биологический эффект явно нарушен из-за нарушения фолдинга, сборки и сортировки полипептидов [54].

РАЗВИТИЕ ТГПТ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Казалось бы, трансплантация почки у пациентов с терминальной почечной недостаточностью должна прервать патогенетические звенья развития гиперпаратиреоза, поскольку устраняется гиперфосфатемия и гипокальциемия. Однако, как показывают исследования, это происходит не всегда так.

W. Reinhardt et al. [55] провели проспективное исследование биохимических показателей у 129 пациентов через 2, 3, 5, 8, 12, 18 и 24 месяца после трансплантации почки. Уровень креатинина в сыворотке снизился с $166,8 \pm 5,4$ ммоль/л до $140,0 \pm 4,9$ через два года после трансплантации. Уровни фосфора в сыворотке слегка увеличились с $0,9 \pm 0,022$ ммоль/л до $0,98 \pm 0,025$ (через 1 год после трансплантации), но оставались в пределах нижней границы нормального диапазона. У 52 % пациентов уровень кальция в сыворотке крови превышал $2,62$ ммоль/л (верхняя граница нормального диапазона) через 3 месяца после трансплантации почки с постепенным снижением по прошествии этого времени. Не было никакой корреляции уровней кальция и ПТГ. Однако у пациентов с нарушенной функцией трансплантата ($n = 65$) уровень ПТГ оказался значительно выше (на 70 пг/мл выше), чем у пациентов с хорошей функцией трансплантата ($n = 64$). ПТГ положительно коррелировал с сывороточным креатинином. Кроме того, у пациентов с низким уровнем кальцидиола ($n = 63$) в течение периода исследования были значительно более высокие концентрации ПТГ (между 40 и 80 пг/мл) по сравнению с пациентами ($n = 66$) с достаточным количеством кальцидиола, независимо от функции трансплантата. Наблюдалась отрицательная корреляция уровней кальцидиола и ПТГ. Уровни кальцидиола (оценены у 24 пациентов) увеличились с $46,5 \pm 6,6$ до $76,9 \pm 7,6$ пг/мл (в норме: $35-90$ пг/мл) через 12 месяцев. Исследователи сделали вывод, что гиперкальциемия является распространённым явлением в раннем периоде после трансплантации почки и возникает при наличии низких нормальных уровней фосфора. По их мнению, это связано с улучшением действия ПТГ и 1 α -гидроксилированием витамина D. ПТГ постоянно повышался в течение до 2 лет после трансплантации почки. С одной стороны, это связано с нарушением функции трансплантата и, с другой стороны, с неоптимальным поступлением кальцидиола [49].

P. Evenepoel et al. [56] провели ретроспективное наблюдательное исследование, включающее 861 пациента, которым был пересажен первичный аллотрансплантат почки. Уровень сывороточного ПТГ показал постепенное и значительное снижение к верхнему нормальному уровню. Несмотря на это снижение, распространённость стойкого ГПТ оставалась удивительно стабильной и значительной (17 %). Это может указывать на то, что долгосрочное снижение уровней сывороточного ПТГ является отражением прогрессирующего отбора пациентов с персистирующим ГПТ, которым необходимо проведение паратиреоидэктомии. У пациентов с ГПТ от умеренной до тяжёлой степени во время трансплантации, снижение уровней ПТГ наиболее выражено в течение первых 3 месяцев после трансплантации.

Такое быстрое улучшение функции паращитовидной железы исследователи расценивали как проявление посттрансплантационных изменений кальциемии и фосфатемии. Наблюдалась высокая распространённость гиперкальциемии и гипофосфатемии в раннем посттрансплантационном периоде, особенно в подгруппе пациентов с ГПТ от умеренной до тяжёлой степени во время трансплантации. Посттрансплантационная гиперкальциемия, по мнению исследователей, может быть связана с резорбцией экstrasкелетных кальцификаций, истощением фосфатов или постепенным восстановлением нормальной кальциемической активности ПТГ после трансплантации. Гипофосфатемия после трансплантации в основном расценивалась снижением канальцевой реабсорбции фосфата. Тот факт, что ПТГ способен оказывать своё фосфатурическое действие на трансплантированную почку в совокупности с возникновением внутреннего дефекта канальцев и стойкой повышенной концентрацией FGF-23, всё это было связано в патогенезе гипофосфатемии и повышенной фосфатурии после трансплантации.

Было обнаружено, что пациенты с высоким сывороточным уровнем ПТГ, кальция, фосфора и/или щелочных фосфатаз во время трансплантации подвергаются риску персистирующего ГПТ. Кроме того, пациенты с персистирующим ГПТ длительное время получали диализ. Эти данные указывают на то, что тяжесть посттрансплантационного гиперпаратиреоза зависит от длительности существования ГПТ и отсутствия эффекта от медикаментозной терапии ГПТ на дотрансплантационном периоде. Эта зависимость обусловлена сниженной экспрессией рецепторов FGFR23, VDR и CaSR и развитием моноклональной гиперплазии, которая не корректируется после трансплантации почки [56, 57].

РАЗВИТИЕ ТГПТ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

Поиск статей, в которых описывается патогенез развития ТГПТ у пациентов с дефицитом витамина D, в базах данных Pubmed, scopus, cochler library положительных результатов не дал. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные современной научной литературы показывают, что третичный гиперпаратиреоз остаётся на сегодняшний день наименее изученной формой гиперпаратиреоза. До сих пор нет единого понимания определения третичного гиперпаратиреоза как среди отечественных, так и иностранных исследователей данного вопроса.

Наиболее изученным этиологическим вариантом является уремический третичный гиперпаратиреоз, в то время как упоминания о развитии ТГПТ на фоне других причин единичны.

Имеющиеся данные о патогенезе третичного гиперпаратиреоза различного генеза многообразны, противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожинская Л.Я., Сморщак В.Н., Бельцевич Д.Г. *Гиперпаратиреоз. Эндокринная хирургия*; Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра; 2014.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 6: 40-77.
3. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg*. 2001; 233: 65-69.
4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374: 145-158.
5. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology*. 1989; 125: 935-941.
6. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008; 73: 300-307.
7. Marocchi C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2389-2397.
8. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009; 76(114): S34-S42.
9. Sivri SK. Vitamin D metabolism. *Calcium and vitamin D metabolism / ITA*. 2010; 256.
10. Goar St. Case records of Massachusetts general hospital. *N Engl J Med*. 1963; 268: 943-953.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (под ред.). *Эндокринология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
12. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2006; 140: 990-999.
13. Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FL. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5): 562-571.
14. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбатова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет*. 2018; 4: 90-99.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
16. Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Кривуша Е.Л. Лечение и профилактика дефицита витамина D у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2015; 3(63): 73-78.
17. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. *Рахит и гиповитаминоз D. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей-педиатров*. М., 2010.
18. Черенько С.М., Бандура Г.В. Влияние дефицита витамина D на клиническое течение заболевания и ранний послеоперационный период у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. *Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума*. Запорожье; 2013: 179-181.
19. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2945-2952.
20. Дедов И.И., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И. Нарушение метаболизма витамина D при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 2: 3-10.
21. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска. *Практическая медицина*. 2016; 8(100): 31-37.
22. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каранова Т.Л., Ильин А.В., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 4: 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
23. Hemn MM, Shekhani MA, Bnar J. Normocalcemic hyperparathyroidism. *Case Rep Clin Med*. 2014; 3: 253-256.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-1930.
25. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F1390-F1395.
26. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*. 2014; Jul 28.
27. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012; 92: 131-155.
28. Adams JS. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; (95): 471-478.
29. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*. 1996; 10(2): 142-153. doi: 10.1101/gad.10.2.142
30. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальная диагностика. *Международный эндокринологический журнал*. 2014; 6(62): 174-181.
31. Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Титова Ю.А., Ефименко Т.И. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза. *Клиницист*. 2015; 4(9): 47-52.
32. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; (27): 784-790.
33. Canalejo R, Canalejo A, Manuel Martinez-Moreno J, Encarnacion Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1125-1135.
34. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. *Canine and feline nephrology and urology*. Elsevier; 2010.
35. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(9): 1710-1716.
36. Schlosser K, Rothmund M, Maschuw K, Barth PJ, Vahl TP, Suchan KL, et al. Graft-dependent renal hyperparathyroidism despite successful kidney transplantation. 2008; 32: 557-565.
37. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(4): 305-313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
38. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 591-595
39. Шутков Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований. *Лечащий врач*. 2012; 8: 12-16.
40. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(4): 647-655
41. Klonoff DC. Fibroblast growth factor: will this hormone be the hemoglobin A1c for managing phosphorus balance in chronic kidney disease? *J Diabetes Sci Technol*. 2010. 4(4): 770-772.

42. Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1828-1839.

43. Jameson JL, DeGroot LJ, De Kretser DM, Giudice L, Grossman A, Melmed S, Potts JT, et al. Surgical management of hyperparathyroidism. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*. 2016.

44. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008; 74: 276-288.

45. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2002; 62: 1196-1207. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid585.x

46. Lewin E, Garfia B, Recio FL, Rodriguez M, Olgaard K. Persistent downregulation of calcium-sensing receptor mRNA in rat parathyroids when severe secondary hyperparathyroidism is reversed by an isogenic kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2110-2116.

47. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int*. 2001; 60: 1737-1744.

48. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2010; 77: 211-218.

49. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, Almaden Y, Martin D, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M: Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009; 296: F605-F613.

50. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A. Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4): 1196-1203.

51. Cozzolino M, Lu Y, Finck J. et al. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int*. 2001; 60: 2109-2117.

52. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(5): 1227-1239.

53. Bianchi S, Fabiani S, Muratori M, Arnold A, Sakaguchi K, Miki T, et al. Calcium modulates the cyclin D1 expression in a rat parathyroid cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 204: 691-700.

54. Sadideen HM, Taylor JD, Goldsmith DJ. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44: 275-281.

55. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2008; 143: 756-761.

56. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(5): 1281-1287.

57. Yacobi-Bach M, Serebro M, Greenman Y, Tordjman K. Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 100(2): 40-65.

REFERENCES

1. Rozhinskaya LY, Smorschak VN, Beltsevich DG. Hyperparathyroidism Endocrine Surgery; Ed. I.I. Dedova, N.S. Kuznetsova, G.A. Melnichenko. *Littera*; 2014. (In Russ.)

2. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY, Kuznetsov NS, Pigarova EA. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problemy endocrinologii*. 2016; 6: 40-77. (In Russ.)

3. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg*. 2001; 233: 65-69.

4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374: 145-158.

5. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology*. 1989; 125: 935-941.

6. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008; 73: 300-307.

7. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2389-2397.

8. Seiler S., Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009; 76(114): S34-S42.

9. Sivri SK. Vitamin D metabolism. *Calcium and vitamin D metabolism / ITA*. 2010; 256.

10. Goar St. Case records of Massachusetts general hospital. *N Engl J Med*. 1963; 268: 943-953.

11. Dedov II, Melnichenko GA Endocrinology. National leadership. GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.)

12. Triponez F, Kebebew E, Dosshe D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2006; 140: 990-999.

13. Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FL. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5): 562-571.

14. Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Kurbatova VV. Bone and extra-bone effects of vitamin D, as well as the possibility of drug correction of its deficiency. Medical advice. 2018; 4: 90-99. (In Russ.)

15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.

16. Abaturon AE, Borisova TP, Krivusha EL. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *Zdorov'e rebenka*. 2015; 3(63): 73-78. (In Russ.)

17. Zakharova IN., Korovina NA., Borovik TE., Dmitrieva YuA. Rickets and hypovitaminosis D. A new look at a long-standing problem. Manual for pediatricians. 2010. (In Russ.)

18. Cherenko SM, Bandura GV. The effect of vitamin D deficiency on the clinical course of the disease and the early postoperative period in patients with primary hyperparathyroidism. *Sovremennye aspekty khirurgicheskoy endocrinologii: Materialy III Ukrainsko-Rossiyskogo simpoziuma. Zaporoz'ye*; 2013: 179-181. (In Russ.)

19. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 2945-2952.

20. Dedov II, Mazurina NV, Ogneva NA, Troshina EA, Rozhinskaya LY, Yashkov YI. Violation of the metabolism of vitamin D in obesity. *Obesity and metabolism*. 2011; 2: 3-10. (In Russ.)

21. Maltsev SV, Zakirova AM, Mansurova GS. Provision of vitamin D for young children from the group of medical and social risk. *Practical medicine*. 2016; 8(100): 31-37. (In Russ.)

22. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, Dzeranova LK, Karanova TL, Ilyin AV, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endocrinologii*. 2016; 4: 60-84. doi: 10.14341 / probl201662460-84. (In Russ.)

23. Hemn MM, Shekhani MA, Bnar J. Normocalcemic hyperparathyroidism. *Case Rep Clin Med*. 2014; 3: 253-256.

24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-1930.

25. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F1390-F1395.

26. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing*. 2014; Jul 28.

27. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012; 92: 131-155.
28. Adams JS. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; (95): 471-478.
29. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev*. 1996; 10(2): 142-153. doi: 10.1101/gad.10.2.142
30. Cherenko S.M. Primary hyperparathyroidism: modern laboratory diagnostics and differential diagnosis. *International Endocrinology Journal*. 2014; 6(62): 174-181. (In Russ.)
31. Kravchun NA, Chernyavskaya IV, Titova YA, Efimenko TI. Differential diagnosis of normocalcemic variant of hyperparathyroidism. *Clinician*. 2015; 4(9): 47-52. (In Russ.)
32. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; (27): 784-790.
33. Canalejo R, Canalejo A, Manuel Martinez-Moreno J, Encarnacion Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1125-1135.
34. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. *Canine and feline nephrology and urology*. Elsevier; 2010.
35. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(9): 1710-1716.
36. Schlosser K, Rothmund M, Maschuw K, Barth PJ, Vahl TP, Suchan KL, et al. Graft-dependent renal hyperparathyroidism despite successful kidney transplantation. 2008; 32: 557-565.
37. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(4): 305-313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
38. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26: 591-595
39. Shutov EV. The value of fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease – a review of modern studies. *Lechashiy vrach*. 2012; 8; 12-16. (In Russ.)
40. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(4): 647-655
41. Klonoff DC. Fibroblast growth factor: will this hormone be the hemoglobin A1c for managing phosphorus balance in chronic kidney disease? *J Diabetes Sci Technol*. 2010. 4(4): 770-772.
42. Druke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1828-1839.
43. Jameson JL, DeGroot LJ, De Kretser DM, Giudice L, Grossman A, Melmed S, Potts JT, et al. Surgical management of hyperparathyroidism. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*. 2016.
44. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008; 74: 276-288.
45. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2002; 62: 1196-1207. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid585.x
46. Lewin E, Garfia B, Recio FL, Rodriguez M, Olgaard K. Persistent downregulation of calcium-sensing receptor mRNA in rat parathyroids when severe secondary hyperparathyroidism is reversed by an isogenic kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002, 13: 2110-2116.
47. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int*. 2001; 60: 1737-1744.
48. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010; 77: 211-218.
49. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, Almaden Y, Martin D, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M: Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009; 296: F605-F613.
50. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A. Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4): 1196-1203.
51. Cozzolino M, Lu Y, Finch J. et al. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int*. 2001; 60: 2109-2117.
52. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(5): 1227-1239.
53. Bianchi S, Fabiani S, Muratori M, Arnold A, Sakaguchi K, Miki T, et al. Calcium modulates the cyclin D1 expression in a rat parathyroid cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 204: 691-700.
54. Sadideen HM, Taylor JD, Goldsmith DJ. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44: 275-281.
55. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2008; 143: 756-761.
56. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(5): 1281-1287.
57. Yacobi-Bach M, Serebro M, Greenman Y, Tordjman K. Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 100(2): 40-65.

Сведения об авторах

Берсенов Глеб Александрович – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: glbersenov17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Булгатов Дмитрий Александрович – аспирант, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Information about the authors

Gleb A. Bersenev – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: glbersenov17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Thoracic Surgeon at the Thoracic Surgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Dmitriy A. Bulgatov – Postgraduate, Irkutsk State Medical University, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Статья получена: 17.07.2019. Статья принята: 3.09.2019. Статья опубликована: 26.10.2019.

Received: 17.07.2019. Accepted: 3.09.2019. Published: 26.10.2019.