

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Д-р Инна Ангелова Янкова

**ОСОБЕНОСТИ НА КОСТНИЯ
МЕТАБОЛИЗЪМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ПЪРВИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“ по докторска програма
„Ендокринология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм

София, 2024

Дисертационният труд е с обем 129 стандартни машинописни страници текст и е онагледен с 23 таблици и 6 фигури. Библиографската справка съдържа 256 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от учебно-научния съвет към Катедра по ендокринология на Медицински университет – София, състоял се на 18.01.2024 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 21.05.2024 г. от 12 часа в учебната зала на УСБАЛЕ „Академик Иван Пенчев“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Александър Димитров Шинков, дм
2. Доц. д-р Ралица Николаева Робева, дм
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм
4. Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм
5. Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересующите се.

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение.....	7
2.	Цел и задачи.....	11
3.	Материали и методи.....	12
4.	Резултати	22
5.	Обсъждане	57
6.	Основни изводи	74
7.	Приноси.....	77
8.	Публикации, свързани с дисертационния труд	78
9.	Участия в научни форуми.....	79
10.	Научни проекти.....	82

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм

БШ – бедрена шийка

ДР – дистална трета на радиус

ИТМ - индекс на телесна маса

КМП – костна минерална плътност

ЛП – лумбални прешлени

нПХПТ – нормокалциемичен първичен хиперпаратиреоидизъм

ОБ – общо бедро

ПТА – паратиреоиден аденом

ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм

ПЩЖ – паращитовидна жлеза

СЗО – Световна здравна организация

сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм

ТПБ – тънкоиглена пункционна биопсия

ТХ – тиреоидит на Хашимото

хПХПТ – хиперкалциемичен първичен хиперпаратиреоидизъм

ЩЖ – щитовидна жлеза

На латиница

25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол

Alb - албумин

ALP – алкална фосфатаза

anti-TgAb - тиреоглобулинови антитела

anti-TPOAb - антитела срещу тиреоидната пероксидаза

Ca – албумин-коригиран калций

Cr - креатинин

DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) - двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия

eGFR (estimated glomerular filtration rate) – изчислена гломерулна филтрация

fT4 - свободен тироксин

iCa – йонизиран калций

IL-17A – интерлевкин-17A

Mg - магнезий

OC – остеокалцин

OPG – остеопротегерин

PO₄ – неорганични фосфати

PTH – паратиреоиден хормон

RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В

СПЕКТ-СТ - еднофотонна емисионна компютърна томография

tCa – общ серумен калций

TSH - тиреостимулиращ хормон

uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций

VFA (vertebral fracture assessment) - оценка на вертебрална фрактура

β -СТХ - β -С-терминален телопептид на колаген тип I

1. Въведение

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е ендокринно нарушение, което се характеризира с повишен паратхормон (PTH) и висока или високономална калциемия. Най-честата причина за заболяването е единичен доброкачествен паратиреоиден аденом (80-90%). По-рядко се дължи на хиперплазия или множествени аденоми, по-характерни за фамилните форми (10%), или паратиреоиден карцином, който е отговорен за по-малко от 1% от случаите. Честотата на ПХПТ нараства с възрастта и е най-висока през шесто-седмо десетилетие. По-често засяга жени, предимно след менопауза. Преди 50-годишна възраст честотата на заболяването е сходна при двата пола.

Основните органи и системи, които се засягат при ПХПТ, са кости, бъбреци, стомашно-чревен тракт и централна нервна система (ЦНС). PTH е основен регулатор на калциево-фосфорната хомеостаза. Ефектите му в таргетните органи са резултат от свързването със специфичен рецептор - PTH рецептор тип 1 (PTHr1), експресиран върху клетъчната повърхност на голям брой клетки. Свързването на PTH-PTHr1 в костта води до повишена остеобластна експресия на рецепторния активатор на лиганда на ядрения фактор карра-В (RANKL). RANKL се свързва със своя рецептор RANK, експресиран върху прекурсорите на остеокластите, като по този начин стимулира остеокластогенезата и активността на остеокластите. PTH също индуцира намаляване на остеопротегерина (OPG), разтворим рецептор-примамка за RANKL, който предотвратява образуването на комплекса

RANKL-RANK и последващата костна резорбция. В резултат на това продължителната свръхпродукция на РТН, която се наблюдава при ПХПТ, води до повишена експресия на RANKL от остеобластите, намалена експресия на OPG, повишено съотношение RANKL/OPG и стимулиране на остеокластогенезата. Настъпва стимулиране на костната резорбция и дефект в костното формиране, причинявайки загуба основно на кортикална костна маса, докато в трабекуларната кост превалират процеси на деминерализация.

ПХПТ е заболяване, характеризиращо се с повишен костен обмен, намалена костна минерална плътност (КМП) и повишен риск от фрактури. Разпространението на остеопорозата сред пациенти с ПХПТ варира от 50% до 65%. Костното увреждане се характеризира със засягане в по-голяма степен на кортикална кост в сравнение с трабекуларна, което е различно от това при постменопаузалната остеопороза, където преобладава загуба на трабекуларна кост. По този начин, при ПХПТ по-ниска КМП обикновено се наблюдава в кости с преобладаваща кортикална част, като дисталния радиус. Освен това измерването на КМП на дистален радиус увеличава степента на откриване на остеопороза при пациенти с ПХПТ с 11%.

Постоянно високите нива на РТН стимулират и диференциацията на CD4 лимфоцити в специфични CD17-позитивни Т-хелперни клетки (Th17) в костния мозък. Тези клетки мощно индуцират остеокластогенезата чрез секреция на интерлевкин-17А (IL-17A). Свързвайки се със специфични мембранни рецептори (IL-17R), IL-17A стимулира секрецията

на RANKL и повишава остеокластогенезата. Клинични проучвания с експериментални животни показват, че индуцираната от PTH костна загуба не се наблюдава при животни без Т-лимфоцити. Тези наблюдения са довели до заключението, че Т-клетките участват в механизмите, чрез които PTH влияе върху костния метаболизъм. Т-лимфоцитите експресират PTHR1 и дефектите в тези рецептори потискат катаболните ефекти на PTH.

През последните десетилетия с въвеждането на рутинното измерване на серумен калций и скрининга за остеопороза е установено нарастване в честотата на ПХПТ. Като резултат се увеличава броят на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. Описват се и нови форми на ПХПТ, като нормокалциемичен и нормохормонален ПХПТ.

ПХПТ често се асоциира с различни нарушения на ендокринните жлези, особено на щитовидната жлеза (ЩЖ). В проучването си, Ryan S. и сътр. намират злокачествени тумори на ЩЖ при 14% от пациентите с ПХПТ, полинодозна струма – при 50%, тиреоидит на Хашимото (ТХ) – при 17%. Сходни резултати съобщава и екип от Турция. От друга страна, сред 2267 лица с ТХ Ignjatovich V. и сътр. описват значимо висока честота на ПХПТ, отколкото в общото население (1.89% срещу 0.3%). Явно е, че съчетанието на ТХ и ПХПТ е по-често от очакваното според отделните честоти на двете заболявания, но до момента не е изяснено дали наличието едновременно на двете заболяване се дължи на честотата им сред популацията или има връзка, която да обуслови висока честота на съчетанието. В патогенезата на ТХ участват

както клетъчно-медираните, така и хуморалните имунни механизми, с доминираща роля на Th и по-специално на IL-17A-продуциращите Th17. Описани са по-високи нива на IL-17 при пациенти с ТХ в сравнение със здрави контроли. Очевидно е, че IL-17 участва в патогенезата както на ПХПТ, така и на ТХ. Необходими са допълнителни проучвания за оценка на връзката и взаимното влияние на двете заболявания.

2. Цел и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е да се оценят особеностите на костния метаболизъм при пациенти с различни форми на ПХПТ, да се потърсят костни маркери, специфични за заболяването, и да се проучи връзката на тиреоидния автоимунитет с костното увреждане при ПХПТ. За изпълнение на зададената цел си поставихме следните задачи:

1. Да се оценят биохимичните характеристики и клиничното протичане на ПХПТ при пациенти, диагностицирани в Трета клиника по ендокринология на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ за 5-годишен период (2018–2022 г.)
2. Да се съпоставят особеностите в биохимичните показатели и клиничното протичане при различни форми на ПХПТ.
3. Да се оценят особеностите на костния метаболизъм и да се идентифицират специфични костни маркери с патогенетично значение при ПХПТ.
4. Да се сравни костният метаболизъм и костните маркери на пациентите с ПХПТ със здрави лица.
5. Да се съпоставят показателите на калциево-фосфорната обмяна и специфичните костни маркери при пациенти с ПХПТ с и без тиреоидит на Хашимото (ТХ).
6. Да се сравнят специфичните костни маркери при здрави лица и при лица с ТХ без ПХПТ.

3. Материали и методи

1. Подбор на пациенти

За периода от януари 2018 г. до януари 2023 г. в Трета Клиника по тиреоидни и метаболитни костни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ са диагностицирани 352 пациенти с ПХПТ. Диагнозата ПХПТ е поставена на базата на комбинацията от повишен серумен РТН и висок или високо нормален серумен калций, с или без понижени нива на неорганични фосфати (PO_4). Изчислен е албумин-коригиран калций (Ca) по формулата: коригиран Ca (mmol/l) = общ Ca + $[0.02 \times (\text{среден албумин} - \text{измерен албумин})]$, където средният албумин е 40 g/l. Тежестта на калциемията е определена въз основа на клиничната картина и серумните нива на Ca: лека (Ca 2.63 - 3.0 mmol/l), умерена (Ca 3.1-3.5 mmol/l) и тежка (Ca >3.5 mmol/l). ПХПТ е класифициран като симптоматичен при наличие на типична биохимична констелация и един от класическите симптоми: костни болки, фрактури, костни кисти и кафяви костни тумори, нефролитиаза/нефрокалциноза и мускулна слабост, или неспецифични симптоми като сърдечносъдови и невропсихични нарушения. Останалите случаи са класифицирани като асимптоматичен ПХПТ (аПХПТ).

Изключващи критерии: вторични причини за хиперпаратиреоидизъм като хронично бъбречно заболяване 4 или 5 ст. ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), анамnestични или клинични данни за малабсорбционен синдром, хиперкалциурия (идиопатична или при диуретично лечение), нарушения във фосфатния метаболизъм, употреба на

медикаменти, оказващи влияние върху калциево-фосфорния метаболизъм (литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти, блокери на протонната помпа). Приемът на холекалциферол не беше изключващ критерий.

Всички участници подписаха информирано съгласие. Всички диагностични процедури, извършени в това проучване, са в съответствие с Декларацията от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация за етичните правила за медицински изследвания върху хора. Проучването е одобрено от Комисията по етика към УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ (вх. №11А/10.03.2020 г.).

В изпълнение на задача (2) пациентите се разделиха на две групи според нивото на калциемията – с хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ, $Ca > 2.62 \text{ mmol/L}$) и с нормокалциемичен ПХПТ (нПХПТ, $Ca 2.12-2.62 \text{ mmol/l}$). Диагнозата за нПХПТ е поставена на базата на препоръките за диагностика и лечение на асимптоматичен ПХПТ от 2013 г.: комбинация от висок РТН (над 6.8 pmol/L) и албумин-коригиран Са в референтни граници ($2.12-2.62 \text{ mmol/L}$) със стойности, измерени едновременно и потвърдени при най-малко 2 изследвания в рамките на не по-малко от 3 месеца, нормална екскреция на калций в урината ($2-8 \text{ mmol/24 h}$), серумен $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/mL}$, $e\text{GFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, без анамнестични и клинични данни за малабсорбция и употреба на лекарства, като диуретици, литиеви соли, антиконвулсанти, антирезорбтивни медикаменти (бифосфонати, денозумаб), блокери на протонната помпа.

В изпълнение на задачи от (3) до (6) се избраха 100 пациенти с ПХПТ - първите 50 последователни пациенти с ПХПТ и ТХ и първите 50 последователни пациенти с ПХПТ без ТХ. Диагнозата ТХ е поставена на базата на един от следните критерии: повишени серумни нива на антитиреоидни антитела (anti-TPOAb и anti-TgAb) и/или ултразвукови промени във формата, структурата и васкуларизация на ЩЖ, специфични за автоимунно тиреоидно заболяване. Определиха се и две контролни групи лица, сходни по възраст и пол с горните проучвани групи: 37 лица само с ТХ и 37 лица, без ПХПТ и без АТ. *Исключващи критерии:* анамнеза за други автоимунни заболявания, активни злокачествени заболявания или химиотерапия, прилагана през последните 5 години, други заболявания или прием на лекарства, оказващи влияние върху калциево-фосфорния и костния метаболизъм. Броят на участниците беше планиран въз основа на очаквания брой преминаващи пациенти с ПХПТ с/без ТХ в Трета клиника на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ и финансирането на планираните лабораторни изследвания и процедури. В изпълнение на задача (4) се използва подобрната контролна група от 74 лица, сходна по възраст и пол на пациентите с ПХПТ, без съпътстващи заболявания и прием на медикаменти, повлияващи калциево-фосфорната и костната обмяна.

2. Методи:

- **Анамнеза и клиничен преглед**

При всички пациенти е снета подробна анамнеза с акцент върху наличието на признаци и симптоми на ПХПТ,

съпътстващи нефролитиаза, остеопороза, гастроинтестинални нарушения (гастрит, пептични язви, холелитиаза) и анамнеза за фрактури, фамилна обремененост за нефролитиаза и/или остеопороза, анамнеза за тиреоидна патология.

Направен е клиничен преглед при спазване на класическите пропедевтични правила. Измерени са ръст (см) и телесно тегло (кг).

• **Лабораторни изследвания**

На всички участници в проучването е взета сутрешна венозна кръв на гладно. Кръвните проби са центрофугирани на 5,000 rpm за 10 min. Отделеният серум е разпределен в 3–5 микроепруветки по 100 µl всяка и съхранен на –80°C до момента на лабораторния анализ.

Изследвани са показатели на калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм, посочени на **таблица 1**:

Таблица 1. Изследвани показатели на калциево-фосфорната обмяна и костен метаболизъм на пациентите в проучването и методи, използвани при изследване им.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>	<i>Референтни граници</i>
tCa	Ензимен колориметричен, mmol/l	2.12–2.62
PO ₄	Ензимен колориметричен, mmol/l	0.87–1.45
Mg	Ензимен колориметричен, mmol/l	0.70-1.05
Alb	Колориметричен, g/l	35–52
Cr	Колориметричен, umol/L	< 115
25(OH)D	RIA, ng/ml	30–100
PTH	IRMA, pmol/l	1.6–6.9
ALP	Колориметричен, IU/l	< 119
β-CTX	ECLIA, ng/ml	жени(преМП) 0.3-0.57 мъже 0.3-0.58

uCa	Ензимен колориметричен, mmol/24h	2-8
uPO4	Ензимен колориметричен, mmol/24h	12.9-42

Легенда: tCa - общ серумен калций; PO₄ - неорганични фосфати; Mg – магнезий; Alb - албумин; Cr – креатинин; 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол; PTH - паратхормон; ALP – алкална фосфатаза, β-CTX - β-С-терминални телопептиди на колаген тип I; uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций; uPO₄ - 24-часова уринна екскрецията на фосфати; RIA - радиоимунологичен метод; IRMA - имунорадиометричен метод; ECLIA - електрохемилуминесцентен имуноанализ, преМПИ – пременопаузали.

Според нивото на серумен 25(OH)D се обособиха четири категории: ниво на достатъчност > 30 ng/ml; недостатъчност - 20 до 30 ng/ml; умерен дефицит – 10 до 20 ng/ml; тежък дефицит < 10 ng/ml.

При всички участници се оцени функцията на ЩЖ. Изследваните показатели и използваните методи са представени на **таблица 2**:

Таблица 2. Методи, използвани за анализ на тиреоидния статус на пациентите в проучването.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>	<i>Референтни граници</i>
TSH	IRMA, mIU/l	0.3–4.0
fT4	RIA, pmol/l	9–23
anti-TgAb	ECLIA, IU/ml	<115
anti-TgAb	RIA, IU/ml	<100
anti-TPOAb	ECLIA, IU/ml	<34
anti-TPOAb	RIA, IU/ml	<60

Легенда: TSH - тиреостимулиращ хормон; fT4 - свободен тироксин; Anti-TgAb - тиреоглобулинови антитела; anti-TPOAb - антитела срещу тиреоидната пероксидаза; IRMA - имунорадиометричен метод; RIA - радиоимунологичен метод; ECLIA - електрохемилуминесцентна имуноензимна методика.

- **Изследване на специфични костни маркери и IL-17A**

За по-детайлна оценка на костния метаболизъм на участниците в проучването се изследваха специфични костни маркери (RANKL, OPG, OC и β -CTX) и IL-17A, в ролята на стимулатор на костната резорбция и участник в автоимунните процеси. Тези маркери са измерени при 100 пациента с ПХПТ (50 с ПХПТ и ТХ и 50 с ПХПТ без ТХ) и две контролни групи лица – 37 с ТХ и 37 лица без ТХ и без ПХПТ. Изследваните показатели и използваните методи са представени на **таблица 3**:

Таблица 3. Специфични костни маркери и IL-17A – методи за анализ.

<i>Показател</i>	<i>Метод</i>
Human sRANKL(Total)	ELISA, pmol/l
Human Osteoprotegerin (OPG)	ELISA, pmol/l
Human Osteocalcin (OC)	ELISA, ng/ml
Human Beta Crosslaps (β -CTX)	ELISA, pg/ml
Human IL-17A	ELISA, pg/ml

Легенда: RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. OC – остеокалцин. β -CTX - β -С-терминален телопептид на колаген тип I. IL-17A – интерлевкин-17A. ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ.

Всички лабораторни процедури са изпълнени при стриктно спазване на дадените от производителя инструкции.

- **Индиректно изчислени показатели**

Коригиран калций (Ca) е изчислен по формулата: коригиран Ca (mmol/l) = общ Ca + [0.02x(среден албумин – измерен албумин)], където средния албумин е 40 g/l.

Гломерулната филтрация (eGFR) е изчислена чрез уравненията на CKD-EPI: $eGFR = 141 \times \min(Cr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{възраст}} \times 1.018$ [при жени], където Cr е серумен креатинин, κ е 0.7 за жени и 0.9 за мъже, α е -0.329 за жени и -0.411 за мъже, min показва по-ниската стойност от Cr/ κ или 1, max – съответна по-високата стойност от Cr/ κ или 1.

Индексът на телесна маса (ИТМ) е определен по формулата: теглото в кг, разделено на ръста в m².

- **Ехографско изследване на шия**

При всички участници е направено ултразвуково изследване на шия, с използване на апарати Aloka Prosound Alpha 6 и Aloka Prosound Alpha 7, с линеен трансдюсер с честотен диапазон 7-13.3 MHz. При локализиране на паратиреоиден аденом (ПТА) е определен обемът му (V) по формулата за обем на елипсоид: $V = \pi/6 \times (a \times b \times c)$, където a, b и c са трите перпендикулярни диаметъра на ПТА. Чрез ехографското изследване на шия е направена оценка на структурата на тиреоидния паренхим.

- **ТПБ с цитологично изследване и измерване на РТН в смив от пунктат и SPECT-CT с 99mTc-MIBI или 99mTc-Tetrofosmin**

За верифициране на ехографската находка е извършена тънкоиглена пункционна биопсия (ТПБ) с цитологично изследване, както и изследване на РТН в смив от пунктат.

Ехографската находка е съпоставена и с резултатите от конюгирано скинтиграфско изследване с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ или $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$ и еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT-CT) с цел потвърждаване на локализацията на паратиреоидната формация и за изключване на други недостъпни за ехографска локализация паратиреоидни лезии и множествено засягане.

- **Оценка за усложнения (DXA и абдоминална ехография)**

Измерена е костна минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени L1-L4 (ЛП), дистална трета на радиус (ДР), бедрена шийка (БШ) и общо проксимално бедро (ОБ) с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA), GE Lunar DPX-IQ. Резултатите от измерването на КМП са групирани в 3 категории според стойността на T-score по диагностичните критерии на СЗО от 1994 г. (**таблица 4**):

Таблица 4. Категоризиране на КМП спрямо T-score от DXA (СЗО, 1994 г.).

<i>КМП</i>	<i>T-score</i>
Нормална КМП	$> -1.0 \text{ SD}$
Намалена КМП (остеопения)	$> -2.5 \text{ и } \leq -1.0 \text{ SD}$
Остеопороза	$\leq -2.5 \text{ SD}$

Легенда: КМП – костна минерална плътност. DXA - двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия. SD – стандартно отклонение.

Остеопороза е налице при постменопаузални жени и мъже над 50 г.в. с $T\text{-score} \leq -2.5 \text{ SD}$ на поне една от измерените костни зони или при наличие на нискоенергийна фрактура. При жени, които не са в менопауза, и мъже под 50 г.в. за остеопороза се

прие наличието на нискоенергийна фрактура и/или $Z\text{-score} \leq -2.0\text{ SD}$.

При пациентите с ПХПТ без анамнестични данни за нефролитиаза е направена ехография на коремни органи.

• Препоръки за хирургично лечение

Всички случаи на симптоматичен ПХПТ бяха насочени за операция. При асимптоматичните случаи се използваха препоръките за диагностика и лечение на асимптоматичен ПХПТ от 2014 г.:

- Серумен Са с 0.25 mmol/l над горна референтна граница;
- КМП на лумбални прешлени, проксимално бедро или дистална трета на радиус с $T\text{ score} \leq -2.5$;
- Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA;
- $e\text{GFR} < 60\text{ ml/min/1.73 m}^2$;
- 24-часова уринна екскреция на калций ($u\text{Ca}$) $> 10\text{ mmol/24h}$;
- Нефролитиаза или нефрокалциноза;
- Възраст под 50 години.

• Статистически анализ

Данните са обработени и анализирани с помощта на IBM SPSS Statistics за Windows, версия 19.0 Armonk, NY: IBM Corp. Използваха се следните статистически методи:

Дескриптивни методи: Количествените променливи са представени като средна стойност и стандартно отклонение (СО) или медиана и размах според типа на разпределение на данните (нормално или различно от нормалното). За проверка на нормалността на разпределението на данните се използва

тестът на Колмогоров-Смирнов. Категорийните променливи са представени като пропорции и 95% доверителен интервал. Честотата на дадено събитие в разглежданата кохорта е представена като брой и процент (пропорция). За ниво на статистическа значимост е прието p (two-tailed) < 0.05 .

Методи за статистически изводи: Според разпределението на извадката (нормално или различно от нормалното) се приложиха параметрични или непараметрични методи за статистически анализ. При сравняване на количествени променливи в 2 независими групи е използван t-тестът на Student или тестът на Mann-Whitney U. При наличие на повече от 2 групи е приложен дисперсионен анализ (one-way ANOVA или теста на Kruskal-Wallis). За проверка на хипотези при качествени променливи е извършен χ^2 теста и точния критерий на Fisher (Fisher's exact test). Анализът на взаимовръзки между количествени променливи е направен с рангова корелация на Pearson (r) или на Spearman (ρ) и общ линеен модел (General Linear Model).

4. Резултати

1. Обща характеристика на пациентите с ПХПТ

1.1. Демографски и лабораторни характеристики

Демографските и лабораторните характеристики на участниците с ПХПТ са представени на **таблица 5**.

Таблица 5. Демографски и лабораторни характеристики на пациентите с ПХПТ.

Показател:	Стойност:
Възраст (г.)	59.1±11.9
Пол n (%)	
Мъже	42 (11.9)
Жени	310 (88.1)
<i>/Постменопаузални</i>	251 (80.9)
ИТМ (18.5-24.9 kg/m ²)	26.6 (23.4–30.1)
Alb (35-52 g/l)	46.0 (45.0-47.2)
iCa (2.12-2.62 mmol/L)	2.87 (2.50-3.04)
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.43-2.94)
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.81-1.03)
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (8.9-17.6)
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.8 (13.9-28.4)
ALP (<119 U/L)	92.0 (72.1-111.9)
β-CTx (0.3-0.57 ng/ml)	0.84 (0.54-1.27)
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-8.3)
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	91.1 (75.4-101.7)
Обем на ПТА (cm ³)	0.48 (0.21-1.27)

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа на разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, Alb – албумин, tCa - общ серумен калций, Ca – албумин-коригиран калций, PO₄ - неорганични фосфати, PTH – паратхормон, 25(OH)D - 25-хидроксихолекалциферол, ALP – алкална фосфатаза, β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1, uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций, eGFR – гломерулна филтрация, ПТА – паратиреоиден аденом.

Хиперкалциемия (Ca>2.62 mmol/L) се регистрира при 292 (83%) от пациентите с ПХПТ. Тежка хиперкалциемия (Ca>3.5 mmol/l) се установи при 5 (1.7%) от хиперкалциемичните случаи; умерена (Ca 3.0-3.5 mmol/l) – при 59 (20.2%) и лека (Ca<3.0 mmol/l) – при 228 (78.1%). Нормокалциемични са 60 пациенти (17%). Серумният PO₄ е под долна референтна граница при 145 пациенти (41.2%). Хиперкалциурия се откри при 82 пациенти (23.3%), като при 43 (52.4%) от тях uCa е над 10 mmol/24h. Хиперфосфатурия имат 16 (4.5%) от случаите. Тежък дефицит на витамин D се установи при 45 (12.8%) от пациентите с ПХПТ, умерен дефицит от 10 до 20 ng/ml – при 102 (29.0%), недостатъчност – при 127 (36.1%), а нормално ниво на 25(OH)D – при 78 (22.1%). Сто и шестнадесет (32.9%) от пациентите с ПХПТ приемат холекалциферол. Стойността на ALP е над горна референтна граница при 67 (19.1%) от пациентите с ПХПТ. Маркерът за костно разграждане (β-СТХ) е висок при 115 (32.7%) пациенти. Бъбречната функция е запазена (eGFR>60 ml/min/1.73 m²) при 310 (88.1%) от пациентите с ПХПТ. Съответно eGFR е между 60 и 30 ml/min/1.73 m² при 42 (11.9%).

1.2. Усложнения на ПХПТ

Остеопороза се установи при 166 (47.2%) от пациентите с ПХПТ, остеопения – при 96 (27.3%), нормална КМП – при 84 (23.9%). Шестима пациенти (1.6%) с ПХПТ нямат оценка на

КМП. Анамнеза за нискоенергийна фрактура е докладвана от 29 (8.2%) от участниците с ПХПТ. Нефролитиаза е установена при 113 (33.1%), нефрокалциноза – при 3 (0.9%), а гастроинтестинални нарушения (гастрит, язва, холелитиаза) – при 81 (23%) от пациентите.

1.3. Образни изследвания за локализация на ПТА

Ехография на шия се направи при всички пациенти с ПХПТ. Единичен ПТА се установи при 307 (87.2%) от тях, а множествени ПТА (два или повече) - при 19 (5.4%). В 26 (7.4%) от случаите не се визуализира паратиреоидна лезия. Най-много ПТА са локализираны на долна дясна ПЩЖ – 144 (42.2%) (**фигура 1**). В четири случая се установи интратиреоиден ПТА. Придружаваща нодозна струма се установи при 155 (44%) от пациентите.

Фигура 1. Локализация на паратиреоидните аденоми.



Легенда: ПТА – паратиреоиден аденом. ПЩЖ – парашитовидна жлеза.

ТПБ с цитологично изследване и измерване на РТН в смив от пунктат се направи при 209 (59.4%) пациенти. За потвърждаване на локализацията на паратиреоидната формация и/или за изключване на други недостъпни за ехографска локализация паратиреоидни лезии се направи SPECT-СТ - в 189 случая (53.7%) беше използван $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, в 9 (2.6%) - $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmin}$. Съвпадение между ехографския и скинтиграфския образ има при 155 (82.0%) пациенти при използван $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. В 8 (4.2%) от случаите се установи паратиреоидна лезия на SPECT-СТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ при негативен ехографски образ, три от които бяха с ектопична локализация. Съответно, негативен SPECT-СТ с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и позитивен ехографски образ има при 19 пациенти (10.1%), а при 7 пациенти (3.7%) не се установи

паратиреоидна лезия и на двата образни метода. Резултатите от SPECT-СТ с ^{99m}Tc -Tetrofosmin са следните: при 6 (66.7%) има съвпадение между ехографски и скинтиграфски образ, при 2 (22.2%) – негативен SPECT-СТ образ и позитивен ехографски образ, в 1 (11.1%) – не се установи паратиреоидна лезия и при двата образни метода.

1.4. Лечение на ПХПТ

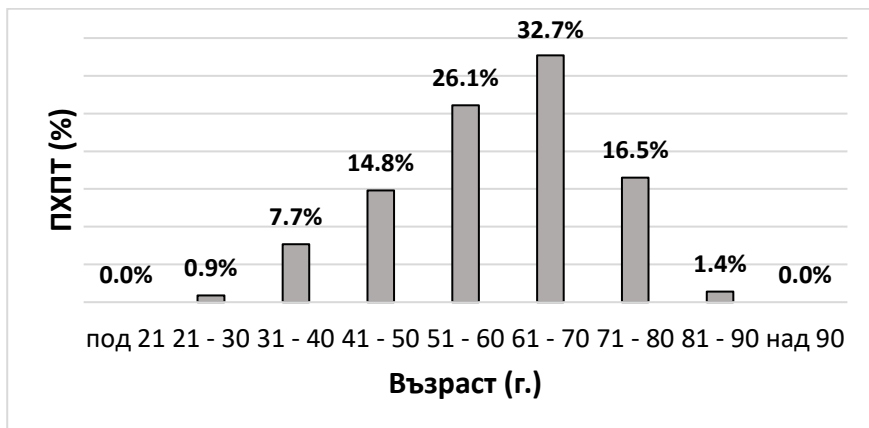
Двеста осемдесет и седем (81.5%) от всички 352 пациенти с ПХПТ имат показания за хирургично лечение. До момента на анализа операция е направена при 157 (54.7%) от тях с хистологично потвърждаване на ПТА. Нормализиране на калциемията и РТН се постигна при всички оперирани пациенти до една година след операцията. При 70 пациенти (24.4%) се направи перкутанно алкохолно склерозизиране поради висок оперативен риск или отказ от хирургично лечение.

2. Връзка на лабораторните показатели и клиничното протичане на ПХПТ с възрастта и пола.

2.1. ПХПТ и възраст

Най-висока честота на диагностициране на ПХПТ се откри между 51 и 70 г.в. - 58.8% (**Фигура 2**). Най-младият пациент с поставена диагноза ПХПТ в проучването е на 23 години, а най-възрастният – на 86 години.

Фигура 2. Честота на ПХПТ според възрастта на диагностициране.



Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм.

Не се установи връзка на възрастта с тежестта на хиперкалциемията ($p=0.600$) (**таблица 6**). Установи се слаба положителна корелация на РТН с възрастта ($\rho=0.167$, $p=0.002$). Тази зависимост не се промени при контролиране по пол, ИТМ и ниво на витамин D ($p=0.024$).

Таблица 6: Възраст и степен на калциемия.

Ниво на Са	Възраст (ср.стойност)	p-value
Са (2.12-2.62 mmol/l)	56.1±2.4	0.600
Са (2.63-3.00 mmol/l)	58.6±1.3	
Са (3.01-3.50 mmol/l)	57.4±2.2	
Са (>3.51 mmol/l)	52.4±5.5	

Легенда: Са – серумен калций.

Участниците с ПХПТ се разделиха на две групи според възрастта – млади (под 65 г.в.) и възрастни (над 65 г.в.), въз основа на определението на СЗО. Установи се, че пациентите над 65 г.в. имат по-високи нива на РТН и 25(ОН)D, по-ниска eGFR и калциурия (**таблица 7**). Няма разлика в калциемията и маркерите за костно ремоделиране. Пациентите над 65 г.в. имат значимо по-ниска КМП на всички измерени костни зони спрямо тези под 65 г.в. ПХПТ е симптоматичен при 106 (44.7%) от младите и при 32 (27.8%) от възрастните участници ($p=0.003$); съответно ПХПТ е асимптоматичен при 131 (55.3%) от младите и 83 (72.2%) от възрастните участници ($p=0.003$). При по-възрастните пациенти с ПХПТ се срещат по-често остеопорозата (млади срещу възрастни – 89 (37.4%) срещу 78 (67.8%), $p<0.001$) и нискоенергийните фрактури (млади срещу възрастни – 5.5% срещу 13.9%, $p=0.007$). Няма разлика в честотата на нефролитиаза и гастроинтестинални нарушения ($p=0.202$ и $p=0.221$, съответно). Дефицит на витамин D има при 33.1% от възрастните пациенти и при 46.3% от младите ($p=0.009$). Петдесет (43.5%) от възрастните и 66 (27.8%) от младите пациенти с ПХПТ приемат холекалциферол ($p=0.003$).

Таблица 7. Сравнение на биохимичните характеристики и КМП при пациенти с ПХПТ според възрастта. Пациентите с ПХПТ са разпределени на две групи – млади (под 65 г.в.) и възрастни (над 65 г.в.) според определението на СЗО.

<i>Показатели</i>	<i>Млади под 65 г.в. (n=237)</i>	<i>Възрастни над 65 г.в. (n=115)</i>	<i>p-value</i>
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	26.7 (22.9-30.1)	26.1 (23.8-29.5)	0.968
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.67-2.94)	2.81 (2.67-2.94)	0.982
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.17	0.91±0.16	0.387
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.5 (8.5-15.3)	13.1 (10.0-21.2)	0.002
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.8 (13.1-27.8)	23.4 (16.9-30.7)	0.019
ALP (<119 U/L)	92.5 (74.3-111.9)	91.4 (70.1-112.4)	0.446
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.87 (0.58-1.27)	0.79 (0.51-1.25)	0.469
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.9 (3.9-8.5)	4.6 (2.8-7.6)	0.001
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	96.4 (83.9-105.0)	79.5 (61.6-87.7)	<0.001
Обем на ПТА (cm ³)	0.50 (0.21-1.09)	0.48 (0.22-1.04)	0.768
КМП ЛП (g/cm ²)	1.01±0.19	0.89±0.09	0.005
КМП ДР (g/cm ²)	0.64±0.15	0.47±0.13	<0.001
КМП БШ (g/cm ²)	0.81±0.12	0.69±0.07	0.002
КМП ОБ (g/cm ²)	0.88±0.14	0.73±0.07	0.001

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ – неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

2.2. ПХПТ и пол

Лабораторните характеристики на пациентите с ПХПТ в зависимост от пола са представени в **таблица 8**.

Таблица 8. Сравнение на лабораторни характеристики и КМП на пациентите с ПХПТ според пол.

<i>Показатели</i>	<i>Жени n=310</i>	<i>Мъже n=42</i>	<i>p-value</i>
Възраст (г.)	59.6±11.6	55.5±14.2	0.093
ИТМ (18.5-24.9 kg/m ²)	26.5 (23.1-30.1)	28.4±5.2	0.087
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.66-2.93)	2.84 (2.68-3.02)	0.12
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.93±0.17	0.87 (0.72-0.92)	0.007
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.9 (8.9-17.1)	13.5 (11.4-22.8)	0.010
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.7 (14.1-28.7)	21.6±10.1	0.798
ALP (<119 U/L)	92.1 (74.0-111.9)	90.1 (69.2-111.5)	0.751
β-СТХ (0.3-0.57 ng/ml)	0.84 (0.56-1.27)	0.81 (0.44-1.53)	0.882
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-7.9)	5.5 (2.7-11.6)	0.707
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	91.2 (76.9-101.7)	82.1±27.4	0.227
Обем на ПТА (cm ³)	0.48 (0.19-0.96)	0.82 (0.36-2.01)	0.006
КМП ЛП (g/cm ²)	0.91 (0.81-1.02)	1.01±0.22	0.128
КМП ДР (g/cm ²)	0.56±0.13	0.72±0.13	<0.001
КМП БШ (g/cm ²)	0.73 (0.66-0.84)	0.79±0.16	0.240
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79±0.14	0.84±0.15	0.141

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO_4 - неорганични фосфати. РТН – паратхормон. $25(OH)D$ - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β -СТХ - β -С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова урина екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Мъжете с ПХПТ имат по-голям обем на ПТА, по-високи нива на РТН и uPO_4 и по-нисък серумен PO_4 . Няма значима разлика в останалите изследвани параметри между двата пола ($p>0.05$). Симптоматичен ПХПТ се установи при 114 (36.7%) от жените и при 24 (57.1%) от мъжете с ПХПТ, съответно асимптоматичен ПХПТ – при 197 (63.3%) при жените и 18 (42.9%) при мъжете ($p=0.011$). По отношение на усложненията на ПХПТ остеопороза е по-честа при жените с ПХПТ (мъже срещу жени - 10 (23.8%) срещу 156 (50.3%), $p<0.001$), а нефролитиаза - при мъжете (мъже срещу жени - 45.2% срещу 31.3%, $p=0.022$). Няма разлика в честотата на гастроинтестиналните нарушения и наличието на фрактури при двете групи ($p>0.05$).

Двеста петдесет и една (80.9%) от пациентките с ПХПТ са постменопаузални. Те са по-възрастни, с по-висок ИТМ, по-високи нива на РТН, Са, ALP и uCa и с по-ниска eGFR (таблица 9). Установи се значимо по-ниска КМП на ЛП и ДР спрямо пременопаузалните пациентки.

Таблица 9. Сравнение на биохимичните характеристики и КМП при постменопаузалните и пременопаузалните жени с ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>ПостМП (n=251)</i>	<i>ПреМП (n=59)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	63.5±8.5	42.7±7.2	<0.001
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	26.7 (23.5-30.1)	25.5±5.3	0.014
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.67-2.94)	2.75 (2.62-2.90)	0.037
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.82-1.04)	0.91±0.19	0.468
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (9.0-19.3)	10.9 (7.8-13.8)	0.004
25(OH)D (>30 ng/ml)	21.8 (14.9-28.9)	20.7±10.1	0.341
ALP (<119 U/L)	94.0 (75.9-115.0)	90.2 ±35.6	0.020
β-СТХ (0.3-0.57 ng/ml)	0.81 (0.54-1.26)	1.07±0.57	0.362
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.0 (3.4-7.9)	6.8±3.1	0.019
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	86.5 (71.8-96.7)	108.2±11.5	<0.001
Обем на ПТА (cm ³)	0.46 (0.18-0.99)	0.60 (0.32-0.94)	0.209
КМП ЛП (g/cm ²)	0.88 (0.81-1.00)	1.01±0.16	0.002
КМП ДР (g/cm ²)	0.54 ± 0.13	0.66±0.13	<0.001
КМП БШ (g/cm ²)	0.73 (0.66-0.83)	0.81± 0.15	0.102
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79 ± 0.14	0.89± 0.20	0.054

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ПостМП – постменопаузални; ПреМП – пременопаузални; Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксихолекалциферол. ALP – алкална фосфатаз. β-СТХ - β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип I. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност.

ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

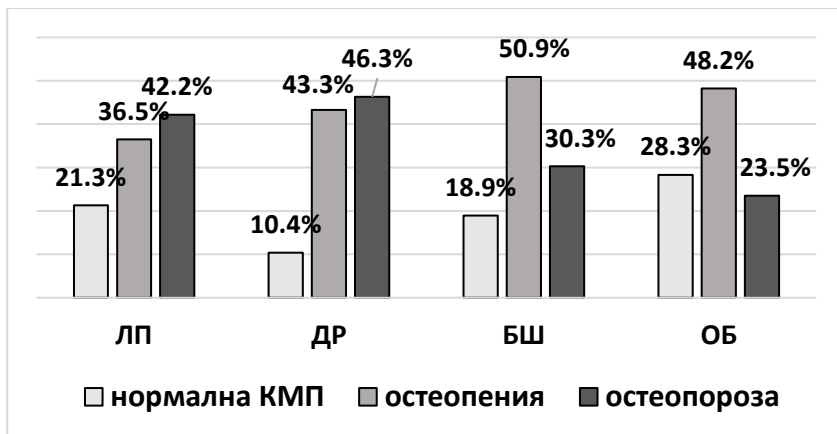
Остеопороза се установи при 57.8% от постменопаузалните жени и при 20.3% от тези в пременопауза ($p < 0.001$). Нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения съответно са по-чести при пациентките след менопауза (33.2% срещу 18.6%, $p = 0.018$ и 25.5% срещу 8.5%, $p = 0.005$, съответно). Няма разлика в честотата на фрактурите ($p = 0.124$) и дефицита на витамин D ($p = 0.504$).

3. Особености в костния метаболизъм при пациентите с ПХПТ

3.1. Костна минерална плътност (КМП) и остеопороза

Остеопороза се установи при 166 (47.2%) от пациентите с ПХПТ, остеопения – при 96 (27.3%), нормална КМП – при 84 (23.9%). Шестима пациенти (1.6%) с ПХПТ нямат оценка на КМП. КМП на лумбални прешлени (КМП ЛП) се измери при 329 случая, КМП на дистална трета на радиус (КМП ДР) – при 264, на проксимално бедро (КМП БШ и КМП ОБ) - 175. Честотата на нормална КМП, намалена КМП (osteopения) и остеопороза, според T-score на четирите измерени костни зони е представена на **фигура 3**:

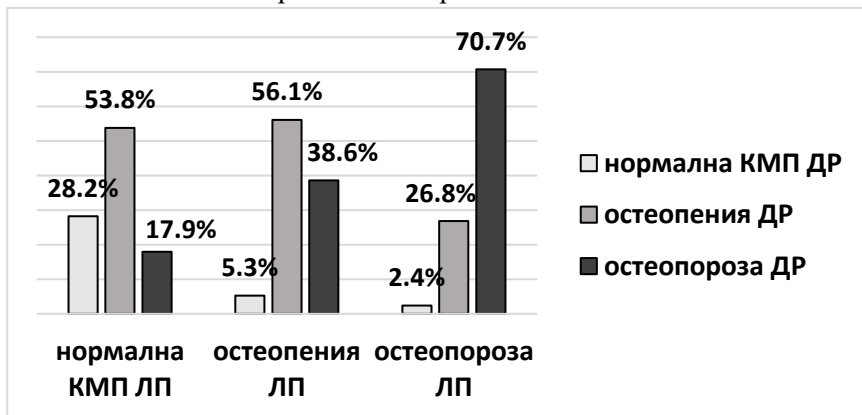
Фигура 3. Разпределение на КМП при ПХПТ.



Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Честотата на остеопороза при пациентите с ПХПТ е най-висока при измерване на ДР (46.3%). Открихме остеопороза на ДР в 17.9% и остеопения в 53.8% от пациентите с ПХПТ и нормална КМП на ЛП (**фигура 4**).

Фигура 4. Сравнение на КМП на ДР при нормална КМП, остеопения и остеопороза на ЛП при ПХПТ.



Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус.

Пациентите с ПХПТ и остеопороза са по-възрастни и имат по-нисък ИТМ от тези без остеопороза. Нивата на РТН и 25(ОН)D са по-високи, а eGFR по-ниска при участниците с ПХПТ и остеопороза (**таблица 10**). Няма разлика в останалите биохимични показатели и обема на ПТА. Не се установи разлика в честотата на нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения ($p=0.331$ и $p=0.096$, съответно). Дефицит на витамин D (тежък и умерен) имат 61 (36.7%) от пациентите с ПХПТ и остеопороза и 87 (46.8%) от тези без остеопороза ($p=0.009$). Седемдесет и девет (47.3%) от пациентите с ПХПТ и остеопороза и 37 (19.9%) от тези с ПХПТ без остеопороза приемат холекалциферол ($p<0.001$). ПХПТ е асимптоматичен при 103 (62.1%) от пациентите с

ПХПТ и остеопороза и при 112 (60.2%) от тези с ПХПТ без остеопороза ($p=0.779$).

Таблица 10. Сравнение на биохимичните характеристики при пациенти с ПХПТ с и без остеопороза.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ без ОП (n=186)</i>	<i>ПХПТ с ОП (n=166)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	54.5±12.1	64.1±9.6	<0.001
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	28.1±5.5	24.7 (22.6-27.9)	<0.001
Ca (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.66-2.92)	2.82 (2.68-2.96)	0.316
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.16	0.92±0.18	0.900
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	11.5 (8.5-15.3)	12.9 (9.2-20.8)	0.019
25(OH)D (>30 ng/ml)	20.6±9.6	23.6 (16.2-30.4)	0.005
ALP (<119 U/L)	88.0 (72.2-106.9)	95.0 (74.0-115.0)	0.129
β-СТх (0.3-0.57 ng/ml)	0.85 (0.56-1.25)	0.84 (0.53-1.29)	0.808
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.62 (3.49-8.52)	5.20 (3.53-7.96)	0.419
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	93.4 (79.3-104.1)	87.2 (71.1-98.2)	0.002
Обем на ПТА (cm ³)	0.53 (0.26-1.04)	0.46 (0.18-1.08)	0.222

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ОП – остеопороза. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксихолекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТх - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

3.2. Сравнение на лабораторните показатели и КМП между пациентите с ПХПТ и контролна група лица

Направи се сравнение на основните лабораторни характеристики и КМП между пациентите с ПХПТ и подбрана

контролна група от 74 лица, сходни по възраст и пол.
 Резултатите са представени на **таблица 11**:

Таблица 11. Сравнение на биохимичните характеристики и КМП между пациентите с ПХПТ и контролна група.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ (n=352)</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	59.1±11.9	59.2±7.0	0.554
Пол n (%)			0.102
Мъже	42 (11.9)	4 (5.4)	
Жени	310 (88.1)	70 (94.6)	
<i>/Постменопаузални</i>	251 (80.9)	61 (87.1)	
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	26.6 (23.4-30,1)	28.6±6.2	0.064
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.79 (2.43-2.94)	2.39± 0.12	<0.001
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92 (0.81-1.03)	1.15± 0.18	<0.001
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.2 (8.9-17.6)	4.8 (3.6-5.7)	<0.001
25(ОН)D (>30 ng/ml)	21.8 (13.9-28.4)	25.4 (18.7-34.1)	0.043
ALP (<119 U/L)	92.0 (72.1-111.9)	74.4±13.9	<0.001
КМП ЛП (g/cm ²)	0.92 (0.82-1.04)	1.06±0.16	<0.001
КМП ДР (g/cm ²)	0.57±0.17	0.62±0.07	0.004
КМП БШ (g/cm ²)	0.74 (0.67-0.83)	0.79 ±0.12	0.217
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79±0.14	0.83±0.12	0.285

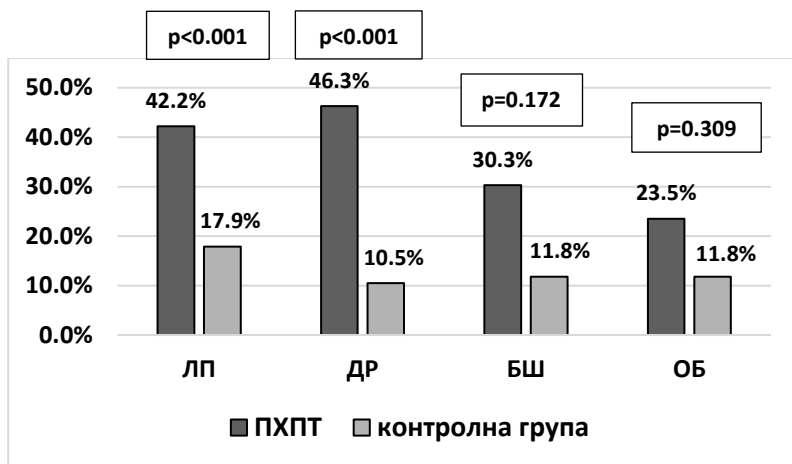
Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(ОН)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. КМП - костна минерална плътност. ЛП -

лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Честотата на остеопороза при ПХПТ е значимо по-висока от тази в контролната група (47.3% срещу 14.9%, $p < 0.001$). При сравнението на КМП на отделните костни зони се установи по-висока честота на остеопороза при измерване на ЛП и ДР при пациентите с ПХПТ спрямо контролната група (42.2% срещу 17.9%, $p < 0.001$ и 46.3% срещу 10.5%, $p < 0.001$, съответно) (**фигура 5**). КМП ДР корелира негативно с РТН при пациентите с ПХПТ ($\rho = -0.168$, $p = 0.032$). Тази корелация не е статистически значима в контролната група ($\rho = -0.135$, $p = 0.316$).

Фигура 5. Честота на остеопороза при пациенти с ПХПТ и контролна група лица.



Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

3.3. Специфични костни маркери и IL-17A при ПХПТ

Специфичните костни маркери (RANKL, OPG, OC, β -CTX) и IL-17A бяха изследвани при 100 пациенти с ПХПТ и контролна група от 74 лица без ПХПТ (таблица 12).

Таблица 12. Сравнение на специфични маркери на костен метаболизъм между пациенти с ПХПТ и контролна група лица без ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ n=100</i>	<i>Контролна група n=74</i>	<i>p-value</i>
RANKL (pmol/L)	259.5 (162.7-422.8)	219.5 (165.8-374.5)	0.362
OPG (pmol/L)	4.8 (3.4-7.3)	4.4 (3.2-6.5)	0.414
RANKL/OPG	58.5 (30.7-89.9)	52.8 (33.4-95.4)	0.706
IL-17A (pg/ml)	31.9 (19.8-44.9)	15.6 (3.4-28.7)	<0.001
β -CTX (ELISA, pg/ml)	6.1 (2.9-13.7)	4.5 (1.8-7.1)	0.001
OC (ng/ml)	44.7 (16.9-108.2)	19.4 (5.2-51.0)	0.003

Числените променливи са представени като средна стойност \pm СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. IL-17A – интерлевкин-17А. β -CTX - β -С-терминален телопептид на колаген тип I. OC – остеокалцин.

Серумните нива на IL-17A са значимо по-високи при пациентите с ПХПТ в сравнение с контролните лица. β -CTX и OC са по-високи при пациентите с ПХПТ, отколкото в контролната група ($p=0.001$ и $p=0.003$, съответно). Няма значима разлика в нивата на RANKL и OPG и съотношението RANKL/OPG между двете групи.

3.4. Връзка между показателите на калциево-фосфорната обмяна, специфичните костни маркери, IL-17A и КМП

IL-17A корелира положително със серумните нива на Ca ($\rho=0.330$, $p<0.001$) и PTH ($\rho=0.321$, $p<0.001$) и отрицателно със серумните нива на PO_4 ($\rho= -0.290$, $p <0.001$) и 25(OH)D ($\rho= -0.263$, $p=0.001$). Установи се корелация на IL-17A с RANKL ($\rho=0.167$, $p=0.028$), но не и с OPG ($p=0.48$). OPG корелира положително с възрастта на пациентите ($\rho=0.419$, $p<0.001$). Няма значима връзка между нивата на IL-17A и КМП на четирите измерени точки ($p>0.05$).

β -СТХ и ОС корелират положително с Ca ($\rho=0.255$, $p=0.001$ и $\rho=0.276$, $p<0.001$, съответно) и PTH ($\rho=0.248$, $p=0.001$ и $\rho=0.186$, $p=0.014$, съответно) и отрицателно с PO_4 ($\rho= -0.297$, $p<0.001$ и $\rho = -0.201$, $p=0.008$, съответно). Двата костни маркера (β -СТХ и ОС) корелират позитивно помежду си ($\rho=0.384$, $p<0.001$). Има слаба отрицателна корелация между ОС и IL-17A ($\rho= -0.150$, $p=0.042$). Маркерът за костно разграждане (β -СТХ) корелира негативно с КМП и на четирите точки при пациентите с ПХПТ, но не в групата на контролните лица (**таблица 13**). Липсва значима зависимост между другите костни маркери (RANKL, OPG, ОС) и КМП ($p>0.05$).

Таблица 13. Връзка между β -СТХ и КМП на четирите измерени точки при пациентите с ПХПТ и контролната група.

<i>Показатели</i>	<i>β-СТХ</i>			
	<i>ПХПТ (rho)</i>	<i>p-value</i>	<i>Контролна група (rho)</i>	<i>p-value</i>
КМП ЛП (g/cm^2)	-0.228	0.038	-0.127	0.365
КМП ДР (g/cm^2)	-0.262	0.019	0.041	0.768
КМП БШ (g/cm^2)	-0.317	0.018	0.054	0.837
КМП ОБ (g/cm^2)	-0.422	0.001	0.163	0.531

Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. β -СТХ - β -С-терминален телопептид на колаген тип 1. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

4. Асоциация между обема на ПТА и биохимичната и клинична характеристика на ПХПТ.

Медианата на ПТА е 0.48 cm^3 (IQ диапазон 0.21 - 1.27). Спрямо нея пациентите с ПХПТ са разделени на две групи – с $\text{ПТА} \leq 0.48 \text{ cm}^3$ и с $\text{ПТА} > 0.48 \text{ cm}^3$. В анализа са включени само пациентите с единичен ПТА ($n=307$). Пациентите с $\text{ПТА} > 0.48 \text{ cm}^3$ имат по-високи нива на Са и РТН, по-ниски нива на PO_4 и $25(\text{OH})\text{D}$ и по-високи костни метаболитни маркери от тези с $\text{ПТА} \leq 0.48 \text{ cm}^3$ (таблица 14).

Таблица 14. Сравнение на основните характеристики на ПХПТ и обема на ПТА. Спрямо медианата на обема на ПТА (0.48 cm³) пациентите са разделени на 2 групи – с ПТА≤0.48 cm³ и с ПТА>0.48 cm³.

<i>Показатели</i>	<i>Обем ПТА ≤0.48 cm³</i>	<i>Обем ПТА>0.48 cm³</i>	<i>p-value</i>
Брой	154	153	
Възраст (г.)	59.4±11.6	58.1±12.1	0.231
Пол n (%)			
Мъже	14 (9.1)	26 (16.9)	0.048
Жени	140 (90.9)	127 (83.1)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m ²)	25.1 (22.6-29.2)	27.3 (23.8-30.8)	0.007
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.75±0.18	2.88 (2.71-3.05)	<0.001
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.97±0.17	0.87±0.16	<0.001
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	10.9 (8.4-14.0)	13.7 (9.8-23.3)	<0.001
25(OH)D (>30 ng/ml)	23.1 (17.7-30.6)	20.1 (11.6-27.1)	<0.001
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.3 (3.6-7.9)	5.7 (3.3-8.5)	0.573
ALP (<119 U/L)	90.3±26.9	94.5 (78.1-118.9)	0.005
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.74 (0.53-1.09)	0.99 (0.59-1.58)	0.006
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	91.7 (79.3-100.0)	92.8 (72.2-104.1)	0.805
КМП ЛП (g/cm ²)	0.93±0.18	0.95±0.18	0.081
КМП ДР (g/cm ²)	0.57±0.16	0.59±0.15	0.287
КМП БШ (g/cm ²)	0.74±0.11	0.76±0.14	0.412
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79±0.13	0.81±0.16	0.344

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ – неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол.

ALP – алкална фосфатаза. β -СТХ - β -С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

4.1. *Обем на ПТА и ниво на витамин D*

Направи се сравнение на обема на ПТА според нивото на витамин D. Пациентите с тежък дефицит на витамин D имат значимо по-голям по обем ПТА в сравнение с тези с умерен дефицит между 10 и 20 ng/ml (1.03 cm³ срещу 0.55 cm³, p=0.026), недостатъчност (1.03 cm³ срещу 0.44 cm³, p<0.001) и с нормални нива на 25(OH)D (1.03 cm³ срещу 0.37 cm³, p<0.001). Обемът на ПТА е по-голям и при тези с умерен дефицит на витамин D спрямо недостатъчност (0.55 cm³ срещу 0.44 cm³, p=0.020) и нормални нива на витамин D (0.55 cm³ срещу 0.37 cm³, p=0.001). Няма разлика в обема на ПТА между пациентите с недостатъчност на витамин D и тези с достатъчни нива на 25(OH)D (0.44 cm³ срещу 0.37 cm³, p=0.158).

4.2. *Обем на ПТА и усложнения на ПХПТ*

Направи се сравнение на средния обем на ПТА при пациентите с различни усложнение на ПХПТ. Пациентите с нефролитиаза имат значимо по-голям по обем ПТА спрямо тези без (0.61 cm³ срещу 0.47 cm³, p=0.003). Не се откри значима разлика между обема на ПТА при пациентите с остеопороза, нискоенергийни фрактури и гастроинтестинални нарушения и пациентите без тези усложнения (p=0.222, p=0.596 и p=0.591 съответно). Пациентите с по-тежко протичане на ПХПТ (Ca>3.0 mmol/l или нефролитиаза, стомашно-чревни нарушения и остеопороза)

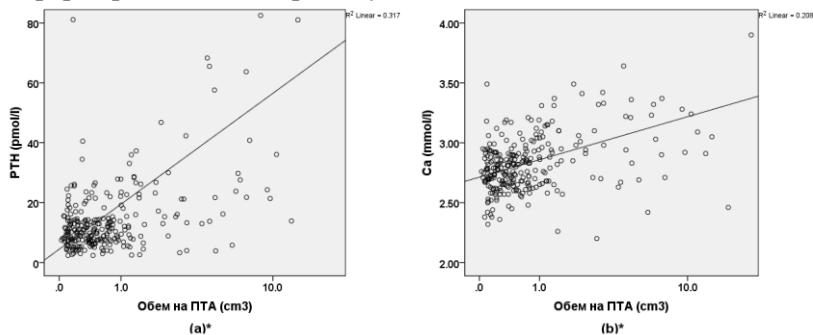
имат по-голям по обем ПТА (0.76 cm^3 срещу 0.43 cm^3 , $p < 0.001$).

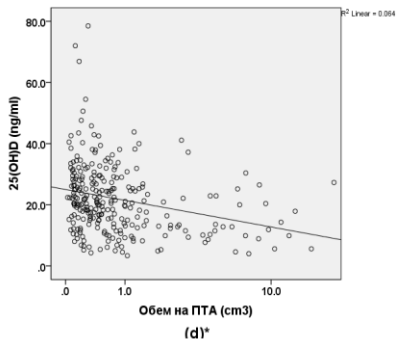
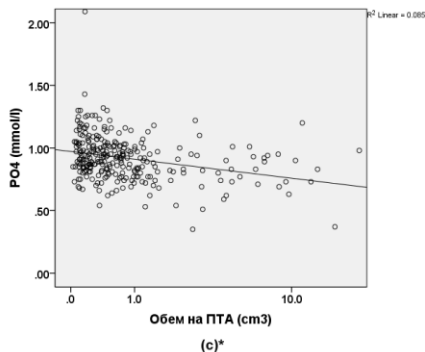
4.3. Корелация между обема на ПТА и биохимичните маркери на ПХПТ

Обемът на ПТА корелира положително с Ca и PTH ($\rho = 0.38$; $p < 0.001$) и $\rho = 0.60$; $p < 0.001$ съответно) и отрицателно с PO_4 ($\rho = -0.23$; $p < 0.001$). Установи се значима обратна зависимост между обема на ПТА и серумното ниво на $25(\text{OH})\text{D}$ ($\rho = -0.24$; $p < 0.001$) (фигура 6).

Обемът на ПТА корелира положително с ALP ($\rho = 0.49$; $p < 0.001$) и $\beta\text{-CTX}$ ($\rho = 0.30$; $p = 0.003$). Няма значима корелация между обема на ПТА и uCa , uPO_4 , възрастта на пациентите и eGFR ($p = 0.694$, $p = 0.293$, $p = 0.249$ и $p = 0.395$ съответно). Не се установи и значима корелация с КМП и на четирите измерени костни зони (ЛП $p = 0.155$, ДР $p = 0.240$, БШ $p = 0.323$, ОБ $p = 0.338$).

Фигура 6. Връзка между обема на ПТА и нивата на PTH (a), Ca (b), PO_4 (c) и $25(\text{OH})\text{D}$ (d). Абсцисата във всички графики е логаритмично трансформирана за по-добра визуализация.





Легенда: 25(OH)D – 25-хидроксивитамин D. Са – албумин-коригиран калций. PO₄ – неорганични фосфати. ПТА – паратиреоиден аденом. PTH – паратхормон. (*) – p<0.001.

5. Симптоматичен и асимптоматичен ПХПТ

Пациентите със симптоматичен ПХПТ (сПХПТ) са 137 (38.9%), а с асимптоматичен ПХПТ (аПХПТ) - 215 (61.1%). Сравнението на биохимичните показатели и КМП между тях е представено на **таблица 15**.

Най-честата причина за диагностициране на ПХПТ в нашата група е случайно установена хиперкалциемия – при 102 случая (28.9%); на второ място – установена паратиреоидна формация при ехографско изследване по друг повод, при 76 случая (21.5%). Сред симптоматичните пациенти най-честото оплакване е болки по костите – 52 пациенти (37.7%). Остеопороза се установи при 103 (47.9%) от пациентите с аПХПТ и при 64 (46.4%) от тези със сПХПТ (p=0.779).

Таблица 15. Сравнение на биохимичните показатели и КМП между пациентите със симптоматичен и асимптоматичен ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>сПХПТ (n=137)</i>	<i>аПХПТ (n=215)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	56.4±12.1	60.8±11.6	0.001
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	26.3 (22.8-29.9)	26.8 (23.5-30.2)	0.404
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.86 (2.70-3.03)	2.76 (2.64-2.90)	<0.001
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.89 (0.81-0.99)	0.94±0.17	0.025
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.8 (8.9-21.3)	11.9 (8.9-16.2)	0.188
25(ОН)D (>30 ng/ml)	20.1 (12.4-29.2)	22.3 (16.1-28.2)	0.184
ALP (<119 U/L)	96.0 (80.0-124.8)	88.0 (70.7-107.0)	0.004
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.99 (4.07-8.25)	5.02 (3.30-7.94)	0.041
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	92.9 (72.9-103.5)	89.1 (76.6-99.1)	0.529
Обем на ПТА (cm ³)	0.54 (0.22-1.31)	0.47 (0.20-0.96)	0.115
КМП ЛП (g/cm ²)	0.90±0.18	0.92 (0.83-1.05)	0.122
КМП ДР (g/cm ²)	0.55 (0.46-0.70)	0.57 ± 0.14	0.760
КМП БШ (g/cm ²)	0.75±0.13	0.73 (0.67-0.81)	0.631
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79± 0.16	0.79±0.14	0.873

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(ОН)D - 25-хидроксиголекалциферол. ALP – алкална фосфатаза. β-СТХ - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. uPO₄ – 24-часова екскреция на неорганични фосфати. eGFR – гломерулна филтрация; ПТА – паратиреоиден аденом; КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Сред стоте пациенти с ПХПТ, при които са изследвани специфични костни маркери, асимптоматични са 64 (64%) и съответно симптоматични са 36 (36%). Не се установи значима разлика при сравнението на тези маркери между двете групи (таблица 16).

Таблица 16. Специфични костни маркери при асимптоматичен и симптоматичен ПХПТ.

<i>Показатели</i>	<i>сПХПТ (n=36)</i>	<i>аПХПТ (n=64)</i>	<i>p-value</i>
RANKL (pmol/L)	293.5 (184.5-503.5)	241.5 (151.5-391.0)	0.168
OPG (pmol/L)	4.9±2.8	5.0 (3.5-7.8)	0.299
RANKL/OPG	56.6 (43.5-115.7)	49.5 (26.6-86.3)	0.056
IL-17A (pg/ml)	35.3±17.4	31.8±17.7	0.196
β-CTX (ELISA, pg/ml)	10.2 (2.8-13.4)	5.5 (2.9-13.7)	0.421
OC (ng/ml)	30.1 (10.6-78.4)	59.5 (19.7-110.6)	0.180

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: сПХПТ – симптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. аПХПТ – асимптоматичен първичен хиперпаратиреоидизъм. RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. OPG – остеопротегерин. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. OC – остеокалцин.

6. Лабораторна характеристика и клинично протичане на нормокалциемичния ПХПТ (нПХПТ).

Нормокалциемия се установи при 60 (17%) от всички 352 участници с ПХПТ. Петима от тях бяха с дефицит на витамин D. След компенсирането му се запази констелация за нПХПТ

– високо нормален коригиран Са и висок ПТХ, и те бяха включени в анализа. Двама пациенти имаха $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ и се изключиха от последващия анализ. Всички останали пациенти ($n=58$) са с високо нормален коригиран Са при поне 2 последователни измервания, РТН над горна референтна граница, нормална калциурия, $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $25(\text{OH})\text{D} > 20 \text{ ng/ml}$ и без анамнестични и клинични данни за малабсорбция и употреба на лекарства, повлияващи калциевата хомеостаза.

6.1. Биохимична характеристика на нПХПТ

Основните характеристики на пациентите с нПХПТ и хПХПТ са представени в **таблица 19**:

Таблица 19. Сравнение на основните характеристики на пациентите с нормокалциемичен (нПХПТ) и хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ).

Показатели	нПХПТ (n= 58)	хПХПТ (n=292)	p-value
Възраст (г.)	57.5±12.9	59.4±11.8	0.404
Пол			
Мъже	7 (12.1%)	35 (12.0%)	0.986
Жени	51 (87.9%)	257(88.0%)	
/Постменопаузални	36 (62.1%)	213 (72.9%)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m ²)	26.1 (22.4-28.3)	26.7 (23.4-30.5)	0.171
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.57 (2.49-2.60)	2.84 (2.72-2.98)	< 0.001
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.98±0.20	0.91±0.16	0.001
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	9.8 (8.4-12.7)	12.6 (8.9-20.4)	< 0.001
25(ОН)D (>30 ng/ml)	25.9 (21.6-32.1)	20.4 (13.2-27.7)	< 0.001
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	4.7 (3.3-7.5)	5.8 (3.6-8.4)	0.123
ALP (<119 U/L)	88.9±32.2	93.0 (75.0-114.3)	0.019
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.85±0.52	0.85 (0.55-1.34)	0.252
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	93.4±17.9	90.6 (73.2-101.3)	0.081
Обем на ПТА (cm ³)	0.28 (0.15-0.70)	0.52 (0.24-1.14)	0.013

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(ОН)D - 25-хидроксиголекалциферол. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом.

Нормокалциемичните пациенти имат по-ниски стойности на PTH, по-високи PO₄ и по-малък ПТА в сравнение с пациентите с хПХПТ. Нивото на витамин D е по-високо при пациентите с

нПХПТ. Няма разлика във възрастта, ИТМ, uCa , uPO_4 и маркера за костно разграждане между двете сравнявани групи.

6.2. Усложнения на ПХПТ

Остеопороза е налице при 26 (44.8%) от пациентите с нПХПТ и при 139 (47.6%) от тези с хПХПТ ($p=0.559$). Не се установи разлика в КМП на четирите измерени костни зони между пациентите с нПХПТ и хПХПТ (**таблица 20**). Анамнеза за нискоенергийна фрактура е съобщена от 6 (10.3%) от участниците с нПХПТ и 23 (7.9%) от тези с хПХПТ, без статистически значима разлика между двете групи ($p=0.534$). Нефролитиаза и стомашно-чревни нарушения (гастрит, язви и холелитиаза) има при 17 (29.3%) и 14 (24.1%) от пациентите с нПХПТ. Честотата на тези усложнения в групата на хПХПТ е съответно 96 (32.9%) и 74 (25.3%). Няма разлика в честотата на нефролитиазата и гастроинтестиналните нарушения между двете сравнявани групи ($p=0.522$ и $p=0.353$, съответно).

Таблица 20. Сравнение на костната минерална плътност на четири костни зони при пациентите с нормокалциемичен (нПХПТ) и хиперкалциемичен ПХПТ (хПХПТ).

<i>Костна минерална плътност (КМП)</i>	<i>нПХПТ (n= 58)</i>	<i>хПХПТ (n=292)</i>	<i>p-value</i>
КМП ЛП (g/cm^2)	0.88 (0.82-0.98)	0.93±0.17	0.650
КМП ДР (g/cm^2)	0.57±0.13	0.57±0.14	0.819
КМП БШ (g/cm^2)	0.75±0.12	0.75±0.13	0.888
КМП ОБ (g/cm^2)	0.79±0.14	0.79±0.15	0.835

Числените променливи са представени като средна стойност \pm СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

6.3. Сравнение между пациентите с нПХПТ и здрави контролни лица

Сравниха се биохимичните показатели на пациентите с нПХПТ и контролна група лица, сходна по възраст и пол (таблица 21).

Таблица 21. Сравнение на биохимичните характеристики и КМП между пациентите с нПХПТ и здрава контролна група.

<i>Показатели</i>	<i>нПХПТ (n=58)</i>	<i>Контролна група (n=74)</i>	<i>p-value</i>
Възраст, год.	57.4±12.9	59.2±7.0	0.849
ИТМ (18.5-24.9 кг/м ²)	26.1 (22.4-28.3)	28.6±6.2	0.052
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.57 (2.49-2.60)	2.39±0.12	<0.001
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.98±0.20	1.15±0.18	<0.001
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	9.8 (8.4-12.7)	4.8 (3.6-5.7)	<0.001
25(OH)D (>30 ng/ml)	25.9 (21.6-32.1)	25.4 (18.7-34.1)	0.140
ALP (<119 U/L)	88.9±32.2	74.4±13.9	0.016
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.85±0.52	0.82±0.48	0.506
КМП ЛП (g/cm ²)	0.88 (0.82-0.98)	1.06±0.16	<0.001
КМП ДР (g/cm ²)	0.57±0.13	0.62±0.07	0.042
КМП БШ (g/cm ²)	0.75±0.12	0.79±0.12	0.174
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79±0.14	0.83±0.12	0.236

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: нПХПТ – нормокалциемичен ПХПТ. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксихолкалциферол.

ALP – алкална фосфатаза. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Остеопороза имат 26 (44.8%) от пациентите с нПХПТ спрямо 11 участника (14.9%) от здравите контроли ($p=0.005$), като се установи разлика в честотата на остеопорозата между двете групи само при измерване на ЛП (нПХПТ срещу контролна група = 27.1% срещу 11.9%, $p<0.001$) и ДР (нПХПТ срещу контролна група = 18.6% срещу 7.1%, $p=0.001$). Няма разлика в честотата на остеопороза, установена при измерването на БШ и ОБ ($p=0.355$ и $p=0.296$, съответно).

7. Тиреоидит на Хашимото (ТХ) и ПХПТ.

Честотата на ТХ сред пациентите с ПХПТ, включени в проучването, е 35.2% (95% СІ 30-40%) и не се различава значимо от тази в общата популация - 32.5% (95% СІ 30-35%) ($p=0.838$). Установи се по-голям процент жени сред пациентите с ПХПТ и ТХ. Освен това пациентите с ПХПТ и ТХ имат значимо по-ниски нива на ALP спрямо тези без ТХ. Няма статистически значима разлика във възрастта, ИТМ и маркерите на калциево-фосфорния метаболизъм между двете групи (**таблица 22**). Симптоматичен ПХПТ се установи при 37 (29.6%) от пациентите с ПХПТ и ТХ и при 101 (44.3%) от тези с ПХПТ без ТХ ($p=0.007$). Съответно ПХПТ е асимптоматичен при 88 пациенти (70.4%) с ПХПТ и ТХ и 127 пациентите (55.7%) с ПХПТ без ТХ ($p=0.007$). Хипотиреоидните пациенти в групата на ПХПТ и ТХ са 25 (20.2%). Няма разлика в показателите на минералния метаболизъм между тях и еутиреоидните пациенти ($p>0.05$).

Таблица 22. Характеристика на пациентите с ПХПТ с и без ТХ.

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ n=228</i>	<i>ПХПТ + ТХ n=124</i>	<i>p-value</i>
Възраст (г.)	58.5±12.2	60.2±11.6	0.207
Пол			
Мъже	35 (15.4%)	7 (5.6%)	0.007
Жени	193 (84.6%)	117 (94.4%)	
<i>/Постменопаузални</i>	154 (79.8%)	97 (82.9%)	
ИТМ (18.5-24.9 kg/m ²)	26.5 (22.9-29.7)	27.7±5.5	0.115
Са (2.12-2.62 mmol/L)	2.82 (2.67-2.96)	2.79(2.66-2.89)	0.162
PO ₄ (0.87-1.45 mmol/L)	0.92±0.17	0.92±0.17	0.705
PTH (1.6-6.8 pmol/L)	12.5 (8.9-17.9)	11.5 (8.9-16.6)	0.286
25(OH)D (>30 ng/ml)	22.5±11.1	21.6 (14.8-26.3)	0.560
uCa (2.0-8.0 mmol/24 h)	5.6 (3.3-7.9)	5.1 (3.7-8.2)	0.760
ALP (<119 U/L)	96.0 (74.0-115.0)	85.0 (70.0-100.0)	0.007
β-CTX (0.3-0.57 ng/ml)	0.85 (0.59-1.29)	0.78 (0.53-1.24)	0.441
eGFR (>60 ml/min/1.73m ²)	91.4 (74.6-101.6)	90.5 (76.9-101.8)	0.936
Обем на ПТА (cm ³)	0.49 (0.20-1.01)	0.49 (0.23-1.15)	0.601
КМП ЛП (g/cm ²)	0.91 (0.82-1.04)	0.93±0.16	0.911
КМП ДР (g/cm ²)	0.58±0.16	0.56±0.12	0.586
КМП БШ (g/cm ²)	0.75±0.13	0.75±0.11	0.553
КМП ОБ (g/cm ²)	0.79±0.15	0.80±0.14	0.827

Числените променливи са представени като средна стойност ± СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса. Са – албумин-коригиран серумен калций. PO₄ - неорганични фосфати. PTH – паратхормон. 25(OH)D - 25-хидроксиголекалциферол. uCa - 24-часова уринна екскрецията на калций. ALP – алкална фосфатаза. β-CTX - β-С-терминален телопептид на колаген тип 1. eGFR – гломерулна филтрация. ПТА – паратиреоиден аденом. КМП - костна минерална плътност. ЛП - лумбални прешлени. ДР - дистална трета на радиус. БШ - бедрена шийка. ОБ - общо проксимално бедро.

Остеопороза се установи при 107 (46.9%) от пациентите само с ПХПТ и при 59 (47.6%) от пациентите с ПХПТ и ТХ, $p=0.388$. Няма разлика в КМП, измерена на четирите костни зони, между двете изследвани групи (**таблица 22**). Не се установи разлика в честотата на нефролитиаза, гастроинтестинални нарушения и дефицит на витамин D ($p>0.05$).

7.1. Оценка на специфични костни маркери и IL-17A при ПХПТ и ТХ

Постоянно високите нива на РТН, наблюдавани при ПХПТ, стимулират диференциацията на CD4 лимфоцити в специфични CD17-позитивни Т-хелперни клетки (Th17) в костния мозък, които индуцират остеоκластогенезата чрез секреция на IL-17A и последващото стимулиране на RANK-RANKL комплекса. IL-17A участва и в патогенезата на различни автоимунни заболявания, вкл. тиреоидита на Хашимото (ТХ), което поставя въпроса за връзката и взаимното влияние на ПХПТ и ТХ върху костния метаболизъм. За да се оцени тази връзка се изследваха специфични костни маркери (RANKL, OPG, OC, β -СТХ) и IL-17A при 174 лица: 100 пациенти с ПХПТ, от които 50 с ПХПТ и ТХ и 50 с ПХПТ без ТХ, и контролна група от 74 лица без ПХПТ – 37 само с ТХ и 37 здрави лица.

7.1.1. Пациенти с ПХПТ с и без ТХ

Пациентите с ПХПТ без ТХ са значимо по-млади ($p=0.004$) и имат по-високи нива на ALP от тези с ПХПТ и ТХ ($p=0.017$) (**таблица 23**). Останалите маркери на калциево-фосфорния метаболизъм не се различават между двете групи. Няма

значама разлика в костните маркери и нивата на IL-17A между двете групи.

Таблица 23. Характеристика на пациентите с ПХПТ с и без ТХ и контролната група лица с ТХ и здрави.

Показатели	ПХПТ (n=100)			Контролна група (n=74)		
	без ТХ	с ТХ	p	Здрави лица	ТХ	p
Пол n (%)						
Мъже	3 (6)	2 (4)		2 (5.4)	2 (5.4)	
Жени	47 (94)	48 (96)		35 (94.6)	35 (94.6)	
/ПостМП	/40 (85.1)	/46 (95.8)		/31 (88.6)	/33 (94.3)	
Възраст (г.)	58.3±8.7	62.9±8.3	0.004	58.4±6.5	60.1±7.5	0.223
ИТМ, kg/m ²	26.7 (23.3-30.1)	26.7 (23.9-31.3)	0.296	28.7±6.3	28.6±6.1	0.889
Са (mmol/L)	2.85±0.19	2.82 (2.69-2.9)	0.548	2.38±0.12	2.39±0.12	0.653
PO ₄ (mmol/L)	0.88±0.15	0.94±0.15	0.056	1.19±0.19	1.15±0.16	0.469
PTH (pmol/L)	11.5 (8.7-14.9)	11.5 (8.9-21.1)	0.533	5.3 (4.2-5.9)	4.6±1.1	0.061
25(OH)D (ng/ml)	20.8 (12.8-28.6)	22.3 (16.5-28)	0.674	25.9 (19.5-33.1)	23.6 (17.7-36.9)	0.604
ALP (IU/l)	99.0 (77.0-118.8)	87.0 (67.1-97.5)	0.017	73.6±13.1	75.2±15.1	0.883
RANKL (pmol/L)	233.5 (152.5-352.8)	282 (182.3-495.5)	0.287	208(137.5-378.5)	256 (175-380)	0.261
OPG (pmol/L)	4.6 (2.6-7.2)	5.2 (3.6-7.9)	0.229	4.8±2.3	5.2±2.8	0.693
sRANKL/OPG	59.4 (28.9-112.4)	55.43(39.8-87)	0.909	47.9 (30.4-104.2)	55.9 (37.3-97.3)	0.556
IL-17A (pg/ml)	31.2 (17.9-47.5)	32.6 (22.9-42.1)	0.956	17.6 (3.1-28)	14.6 (6.3-28.8)	0.727
β-CTX (pg/ml ELISA)	6.7 (2.5-12.9)	5.7 (3-14.8)	0.997	4.5 (1.9-6.2)	4.6 (1.7-7.2)	0.746

<i>Показатели</i>	<i>ПХПТ (n=100)</i>			<i>Контролна група (n=74)</i>		
	<i>без ТХ</i>	<i>с ТХ</i>	<i>p</i>	<i>Здрави лица</i>	<i>ТХ</i>	<i>p</i>
ОС (ng/ml)	40.3 (18.6-79.3)	56.0 (14-109)	0.780	16.7 (4.2-70.3)	22.1 (7.7-49.8)	0.867

Числените променливи са представени като средна стойност \pm СО или медиана (размах) според типа разпределение на данните.

Легенда: ПХПТ – първичен хиперпаратиреоидизъм. ТХ – тиреодит на Хашимото. 25(ОН)D - 25-хидроксивитамин D. β -СТХ - β -С-терминален телопептид на колаген тип I. ALP – алкална фосфатаза. ИТМ – индекс на телесна маса. IL-17A – интерлевкин-17A. Са – албумин-коригиран серумен калций. ОС – остеокалцин. OPG – остеопротегерин. PO_4 – неорганични фосфати. РТН – паратхормон. RANKL – лиганд на рецепторния активатор на ядрения фактор карра-В. TSH – тиреод стимулиращ хормон.

7.1.2. Контролна група без ПХПТ, с и без ТХ.

Няма значима разлика в маркерите за калциево-фосфорния метаболизъм, костните метаболитни маркери и нивата на IL-17A между участниците без ПХПТ, с и без ТХ. Сред всички пациенти с ТХ 18 са хипотиреоидни. Няма разлика в показателите на калциево-фосфорната обмяна, костните метаболитни маркери и IL-17A при лицата с ТХ в хипотиреоидна, еутиреоидна фаза и тези без ТХ ($p>0.05$).

5. Обсъждане

ПХПТ е ендокринно заболяване, характеризиращо се със свръхпродукция на РТН от ПЩЖ. През последните десетилетия се наблюдава нарастване на честотата му, дължащо се на въведените биохимични скринингови програми, включващи рутинно измерване на серумен калций и РТН. Промяна настъпва и в клиничното протичане на ПХПТ с все по-рядко откриване на типичните симптоми и увеличаване на броя на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. В настоящия дисертационен труд са разгледани биохимичните характеристики и особеностите в клиничното протичане на различни форми на ПХПТ при български пациенти за период от пет години, като е акцентирано върху промените в костния метаболизъм. По-голяма част от изследваните пациенти са асимптоматични (61.1%). Те се отличават с по-ниска калциемия и по-нисък костен търновър спрямо тези със симптоматичен ПХПТ. Нашите резултати потвърждават литературните данни, които също докладват по-голяма честота на асимптоматичния ПХПТ, протичащ предимно с лекостепенна хиперкалциемия. Рутинното изследване на калций дава възможност за откриване на заболяването на по-ранен етап още преди появата на характерните симптоми и усложнения. Подобно на повечето докладвани резултати и сред нашата група пациенти случайно установената хиперкалциемия е най-честата причина за диагностициране на ПХПТ – в 28.9%. В скорошно проучване на друг български колектив, на Боянов М. и сътр., чрез рутинно измерване на калций са диагностицирани 26% от

изследваните участници. Авторите докладват, че това е най-честата причина за поставяне на диагнозата ПХПТ сред тяхната кохорта. Все по-широкото използване на ехографското изследване на шия има допълнителна роля за откриването на ранни и още безсимптомни форми на ПХПТ. В нашето проучване случайно установен ПТА по време на ехография на шия по друг повод е втората по честота причина за диагностициране на заболяването.

Нашите резултати не показаха разлика в КМП и честотата на усложненията на ПХПТ между асимптоматичните и симптоматичните пациенти. Следователно независимо от биохимичните резултати и наличието или не на оплаквания остава необходимостта от оценка и проследяване на пациентите с цел превенция на усложненията.

Подобно на други проучвания, и ние установяваме по-висока честота на диагностициране на ПХПТ при по-възрастните пациенти с пик през шесто и седмо десетилетие. ПХПТ е хронично заболяване, бавен процес, който прогресира с времето. Това в комбинация с по-честия биохимичен скрининг сред по-възрастните пациенти и постменопаузалните жените обяснява по-честото диагностициране на заболяването при тях. Според нашите резултати клиничното протичане на ПХПТ е различно при различните по възраст пациенти. Повечето пациенти над 65 г.в. в нашето проучване са с асимптоматичен ПХПТ, докато тези под 65 г.в. – по-често със симптоматичен ПХПТ. Честата оценка на серумен калций и РТН при скрининга за остеопороза при по-възрастните пациенти може да обясни по-големия дял на асимптомните

случаи при тях. Очаквано честотата на остеопороза и нискоенергийни фрактури е по-висока при по-възрастните пациенти. Други колективи също наблюдават по-често асимптоматично протичане и костно засягане при по-възрастните пациенти с ПХПТ. За разлика от нашето проучване обаче, те не установяват връзка между възрастта и биохимичните показатели на заболяването. Според нашите резултати нивата на РТН са по-високи при по-възрастните пациенти. Като хронично заболяване ПХПТ прогресира с времето, което може да се изрази с нарастване на РТН. Освен това с възрастта намалява бъбречната функция, което би могло да интерферира с лабораторните методи за изследване на РТН и да е причина за регистрираните по-високи стойности. В скорошно изследване Cavalcante L. и сътр. показват нарастване на РТН с възрастта при здрави лица без нарушения в минералния метаболизъм. За да проверим валидността на нашите резултати, направихме корелационен анализ между РТН и възрастта на контролна група здрави лица и открихме положителна корелация ($\rho=0.332$, $p=0.004$). Такава зависимост се откри и при пациентите с ПХПТ. Необходими са допълнителни изследвания за проучване на връзката между РТН и възрастта както при ПХПТ, така и в общата популация, и определяне на нейното значение.

По-голяма част от пациентите с ПХПТ в нашето проучване са жени (88.1%), което съответства на утвърдените в литературата резултати. Сравнението на биохимичните показатели и клиничното протичане на заболяването между двата пола показва някои различия. Мъжете с ПХПТ в нашата

коhorta имат по-голям ПТА и по-високо ниво на РТН. Установи се и по-голяма честота на симптоматичния ПХПТ и на нефролитиазата при тях. Мъжкият пол се свързва с по-голям риск от развитие на нефролитиаза и в общата популация. Нашите данни съответстват на повечето публикувани изследвания. Han D. и сътр. докладват по-голям ПТА при мъжете с ПХПТ, а Castellano E. и сътр. – по-често симптоматично протичане. И двата авторски колектива установяват по-висока честота на нефролитиаза при пациентите от мъжки пол. В проучването на Mazeh H. и сътр. мъжете с ПХПТ имат по-високи нива на Са и РТН от жените, но за разлика от нашите и други публикувани резултати, те са по-често асимптоматични. Вероятна причината за тези резултати е различното определяне на формите на ПХПТ. Очаквано установихме и разлика в честотата на остеопороза между двата пола – тя е по-висока при жените, което съответства на разпределението в общата популация. Основната разлика при ПХПТ обаче се установи при измерването на КМП на ДР.

Възможна причина за половите различия при ПХПТ може да се търси в нивата на естрогените. Няколко проучвания докладват за възможен протективен ефект на естрогените при ПХПТ, изразяващ се в намаляване на влиянието на РТН върху костта и последващо намаляване на калциемията. Допълнителна подкрепа на тази хипотеза са и установените от нас по-високи нива на Са и РТН при постменопаузалните пациентки с ПХПТ спрямо тези в пременопауза.

Витамин D и ПХПТ

Дефицитът на витамин D е често срещан при ПХПТ, като е докладвана по-висока честота от тази в общата популация. Тези наблюдения се потвърждават и от нашите резултати. Дефицит на витамин D установихме в 41.8% от пациентите с ПХПТ, значимо по-висока честота от тази, докладвана за българската популация. Средното ниво на 25(ОН)D сред нашите пациенти обаче беше значимо по-високо от установеното популационно такова. Вероятна причина за това е повишената суплементация с холекалциферол през последните години, свързана с повишената обществена осведоменост относно потенциалните ползи на витамин D при редица заболявания. Скорошни доклади отразяват тенденция към повишена суплементация и промени в статуса на витамин D в общата популация. Подобна закономерност е установена и при пациентите с ПХПТ. Подобно на нашите резултати, М. Боянов и сътр. посочват по-високо средно ниво на 25(ОН)D при 100 български пациенти с ПХПТ спрямо установеното сред българската популация през 2012 г., като също определят повишената суплементация за основна причина. Сравнението с контролна група, сходна по възраст и пол, без нарушения в калциево-фосфорната обмяна, което направихме, показва значимо по-ниско ниво на 25(ОН)D при пациентите с ПХПТ. Т.е. въпреки тенденцията за повишена суплементация с холекалциферол, дефицитът на витамин D продължава да е по-чест сред пациентите с ПХПТ. Друг важен фактор, оказващ влияние върху плазмената концентрация на витамин D, е сезонността. Трябва да се отбележи, че подборът на пациенти с ПХПТ в нашето проучване е осъществяван целогодишно,

докато популационното проучване от 2012 г. е проведено през зимния период. Това е друга вероятна причина за различните резултати.

Разлика в нивата на витамин D между пациентите с ПХПТ и общата популация се установи и по отношение на възрастта и пола. Докато в общата популация се докладва значимо по-високо средно ниво на витамин D при мъжете, сред нашите пациенти с ПХПТ нямаше такава разлика. Малкият брой на мъжете с ПХПТ в нашето изследване е възможен фактор, който да повлияе нашите наблюдения. Пациентите с ПХПТ над 65 г.в. имаха по-високи нива на 25(ОН)D, докато популационното проучване не открива разлика сред различните възрастови групи. Противно на очакванията, установихме по-високо ниво на 25(ОН)D и сред пациентите с ПХПТ и остеопороза. Обяснение за тези резултати отново може да се търси в повишената суплементация, наблюдавана при тази група лица.

Дефицитът на витамин D при ПХПТ се дължи поне отчасти на свръхсекрецията на PTH. Активирайки 1 α -хидроксилазата, PTH стимулира конверсията на 25(ОН)D в 1,25(ОН)D, който пък по механизма на обратна връзка потиска синтеза на 25(ОН)D. Резултатът е нисък 25(ОН)D. Kabadi U. наблюдава нисък 25(ОН)D и висок 1,25(ОН)D при пациенти с ПХПТ и нормализиране на нивата им след паратиреоидектомия и заключава, че ниските нива на 25(ОН)D при ПХПТ се дължат на свръхконверсия на 1,25(ОН)D, а не на реален дефицит. Интересна хипотеза предлагат Wang X и сътр. и Meng L. и сътр. Те изследват нивата на общия и свободния 25(ОН)D и

витамин D свързващия протеин (DBP) при пациенти с ПХПТ и съобщават за по-нисък общ 25(OH)D, подобно на нашите резултати, но не и разлика в нивото на свободния 25(OH)D. Освен това откриват по-ниско ниво на DBP при пациентите с ПХПТ, което се нормализира след паратиреоидектомия. На базата на своите резултати авторите предполагат, че ниския общ 25(OH)D при ПХПТ може да се дължи на промените в DBP и че нивата му не отразяват истинския статус на витамин D при тези пациенти. Тази хипотеза все още не е потвърдена от други изследвания.

Няколко проучвания описват връзката между витамин D и клиничното протичане на ПХПТ. Чрез своите рецептори (VDR), витамин D оказва регулаторно действие върху паратиреоидните клетки, като инхибира секрецията на PTH и пролиферацията на паратиреоидните клетки. Предполага се, че хроничният дефицит на витамин D може да ускори растежа на аденома на ПЩЖ и по този начин да влоши костния обмен и костната загуба. Тази хипотеза е в съответствие и с нашите резултати за по-голям ПТА при пациенти с дефицит на витамин D. Освен това открихме обратна корелация между нивата на 25(OH)D и обема на ПТА, серумните нива на Ca и PTH. Сходни резултати съобщават и други изследователски колективи, което предполага възможно въздействие на нивата на 25(OH)D върху развитието на ПТА и тежестта на ПХПТ. Скорошно проучване с експериментални животни демонстрира стимулиращия ефект на ниските нива на витамин D върху паратиреоидната туморогенеза, но само в

паратиреоидни клетки, които са започнали своята пролиферация.

Обем на ПТА

Единичен аденом на ПЩЖ се откри при 87.2% пациенти с ПХПТ, като най-честата локализация беше на долните десни ПЩЖ, сходно на докладваните данни от други автори. За разлика от повечето изследвания, които анализират хирургично доказани пациенти с ПХПТ и сравняват обема и теглото на вече екстирпирани аденоми, ние използвахме предоперативния ехографски определен обем на ПТА. Този избор беше направен въз основа на следното: 1) значителен брой пациенти няма да бъдат подложени на операция и 2) след резекция настъпват промени в отстранения ПТА, което затруднява точната оценка на обема му. Filser и сътр. предлагат алгоритъм за оценка на обема на ПТА с помощта на предоперативни биохимични маркери. Според тях този алгоритъм прогнозира по-добре обема на ПТА, а не теглото му, като важна роля за това има предоперативната ехография.

Връзката между обема на ПТА и биохимичните характеристики на ПХПТ е обект на множество изследвания. Ние открихме значима положителна корелация между серумните нива на РТН и Са и обема на ПТА. Подобни резултати са докладвани и от други автори. Randhawa P. и сътр. обаче не откриват такава връзка. Gatu A. и сътр. съобщават за силна положителна корелация на обема на ПТА с предоперативния РТН, но не и с нивата на Са. Двете проучвания включват много по-малък брой участници в сравнение с тези в нашето, което може да окаже влияние върху

статистическата сила на резултатите и да обясни противоречивите данни. Освен това, в цитираните изследвания са приложени различни методи за определяне на РТН, което също може да допринесе за различните резултати. Аналитичната специфичност и чувствителност на наличните в търговската мрежа тестове за РТН измерват различни по дължина фрагменти от РТН-молекулата и се различават значимо. Възможно е секретирането на различни молекулярни варианти на РТН от ПТА.

Обемът на ПТА корелира отрицателно с предоперативните нива на PO_4 в нашата кохорта. Filser В. и сътр. докладват подобни резултати, за разлика от други публикувани проучвания, където не е открита такава връзка. Връзката между обема на ПТА и PO_4 все още не е напълно изяснена. Възможно влияние има бъбречната тубулна реабсорбция на PO_4 , медирана от нивото и биологичната активност на секретирания РТН.

Установихме по-висока честота на симптоматичния ПХПТ при пациенти с по-голям ПТА. Открихме положителна корелация между обема на ПТА и костните маркери - ALP и β -СТХ, което може да отразява по-високо костно ремоделиране. По-големият ПТА се свързва с по-високи Са и РТН, по-високи костни метаболитни маркери и по-изразен дефицит на витамин D и следователно с по-тежко протичане на ПХПТ. Обичайният ход на прогресията на ПТА и ПХПТ е бавен в продължение на много години. По-големият обем на ПТА може да бъде свързан с по-голяма продължителност на заболяването и по-дълго излагане на тъканите и клетките на

повишени нива на РТН. Хроничното свръхпроизводство на РТН активира остеокластите чрез засилване на експресията на RANKL, което увеличава резорбцията на Са и костната загуба, водещо до остеопороза. Не открихме разлика в обема на ПТА между пациентите с и без остеопороза. Възможното обяснение за този резултат може да бъде относително по-високата възраст и постменопаузалния статус на повечето от участниците в проучването.

Повишеният РТН повишава реабсорбцията на Са в бъбречните тубули, както и скоростта на костния обмен, причинявайки хиперкалциемия и хиперкалциурия, което води до образуването на бъбречни камъни. Пациентите с нефролитиоза в нашето проучване имаха по-голям обем на ПТА, което е в съответствие с предложената хипотеза за времето на експозиция, тъй като образуването на бъбречни камъни е бавен процес. Тези констатации подкрепят предположението за връзката между обема на ПТА и тежестта на заболяването.

Костни особености при ПХПТ

ПХПТ е честа причина за вторична остеопороза. По литературни данни честотата на остеопороза сред пациентите с ПХПТ варира от 50 до 65 %. В нашето проучване 47.2 % от участниците с ПХПТ имаха остеопороза. Подобно на повечето докладвани резултати и ние установяваме по-висока честота на остеопороза при измерване на дистален радиус, отколкото при измерване на другите костни зони. За разлика от тези резултати, екипът на М. Боянов докладва най-голяма честота на остеопороза сред пациенти с ПХПТ при измерване на КМП

на ЛП. Причината за това вероятно е малкият брой измервания на ДР в тяхната група. Допълнително установихме и съответствие между ниската КМП на ДР и тежестта на ПХПТ, потвърждавайки по-голямата диагностична стойност на ДР за оценка на костното засягане при това заболяване.

Остеопорозата в нашата група беше значимо по-честа при пациентите с ПХПТ отколкото при здравите контроли. За разлика от докладваното доминантно увреждане на зони с предимно кортикална кост, нашите пациенти с ПХПТ имаха по-ниска КМП както на лумбални прешлени, така и на дистален радиус. Вероятна причина за това е напредналата възраст и постменопаузалния статус на повечето участници, което води до наблюдаваната смесена денситометрична картина. Както се очаква и в съответствие с литературните данни, остеопороза се установи с по-голяма честота при по-възрастните пациенти с ПХПТ, при жените и предимно тези след менопауза.

Пациентите с ПХПТ имаха значимо по-високи нива на IL-17A в сравнение с тези без заболяването. Открихме също положителна корелация между IL-17A и РТН, подобно на наблюдението, докладвано от Li J. и сътр.. Нещо повече, авторите показват, че *in vivo* неутрализацията на IL-17A от специфични антитела предотвратява РТН-индуцираната повишена резорбция и загуба на кост. Както цитираните данни, така и нашите резултати предполагат, че постоянно повишените нива на РТН, наблюдавани при ПХПТ, могат да увеличат производството и секрецията на IL-17A от Th17-клетките и по този начин да допринесат за високата костна

резорбция при това заболяване. Тази хипотеза е допълнително подкрепена от проучвания върху експериментални животни, които показват, че РТН-индуцираната костна загуба е предотвратена при тези от тях с липсващи Т-клетки и с различни нарушения на РТН рецептора. Тези наблюдения предполагат, че Т-клетките участват в механизмите, чрез които РТН влияе на костния метаболизъм. Установената от нас връзка на IL-17A с RANKL и OC допълнително потвърждава патогенетичната му роля в процесите на костно увреждане при ПХПТ.

Нивата на RANKL и OPG и съотношението RANKL/OPG не се различаваха между пациентите с и без ПХПТ в нашето проучване, за разлика от резултатите от някои други проучвания. Относително по-високата възраст и постменопаузалният статус на нашите пациенти е независим фактор за активирането на остеоκластите и може да преодолее по-лек фактор като РТН. Това взаимодействие може да повлияе нашите наблюдения. Независимо от това, костният обмен при ПХПТ е по-висок отколкото при участниците без ПХПТ, което се доказва от по-високите нива на β -СТХ и ОС. В резултат на това може да се предположи, че системата RANK/RANKL/OPG не е единственият регулатор на костния метаболизъм при ПХПТ. Освен това, изследването на молекулите в циркулацията може да не представя изцяло процесите в костната микросреда, тъй като не може да оцени локалното действие на IL-17A върху производство на RANKL и други проостеоκластни фактори.

Нормокалциемичен ПХПТ

Диагнозата на нПХПТ е сложна и изисква комбинация от биохимични тестове, клинично наблюдение и образни изследвания, за да се разграничи от други състояния. Използването на различни диагностични критерии е причина за значителното вариране в разпространението на нПХПТ, докладвано от различните автори - между 0.5 и 16%. Честотата на нПХПТ в нашето проучване беше 15.8%. Друг български колектив, на М. Боянов и сътр., докладват наличие на нПХПТ при 20% от участниците.

Скорошно проучване показва увеличаване на референтния диапазон на РТН с възрастта при здрави лица без нарушения в минералния метаболизъм. За да проверим валидността на нашите резултати, направихме корелационен анализ между РТН и възрастта на контролна група здрави лица и открихме положителна корелация ($r_{ho}=0,332$, $p=0,004$). Същият анализ се направи при пациентите с ПХПТ, както и при тези само с нПХПТ. Липсваше значима зависимост между нивото на РТН и възрастта и при двете изследвани групи.

Спорен е въпросът за патофизиологичните механизми и еволюцията на нПХПТ. Най-широко приеманата концепция за нПХПТ е като ранна форма на класическия ПХПТ. Някои проучвания обаче показват, че при проследяване много от пациентите с нПХПТ не развиват хиперкалциемия. С други думи, все още не е напълно ясно дали нПХПТ прогресира с времето в хПХПТ или е отделна болестна единица. Една от хипотезите, която обяснява поддържането на нормална концентрация на Са при нПХПТ, е резистентността на костите

и бъбреците към действието на PTH. Необходими са допълнителни проучвания за по-детайлно изясняване на патофизиологичните механизми на нПХПТ.

В настоящото проучване оценихме биохимичната характеристика и клиничното протичане на пациенти с нПХПТ и ги сравнихме с тези при пациенти с класически хПХПТ. Нашите резултати показаха по-ниско ниво на PTH, по-високи PO_4 и 25(OH)D при пациентите с нПХПТ спрямо тези с хПХПТ, което е в съответствие с резултати, докладвани и от други автори. Установихме и по-малък обем на ПТА при пациенти с нПХПТ. Подобна зависимост съобщават Choi H. и сътр. Редица проучвания, изследващи връзката между предоперативните биохимични маркери при ПХПТ и размера и теглото на ПТА, посочват наличието на значима позитивна корелация между серумните нива на PTH и Ca с обема на ПТА, подкрепящо очаквания по-благоприятен биохимичен профил при нПХПТ.

Клиничното протичане и честотата на усложнения при пациентите с нПХПТ бяха сходни с тези при хПХПТ. Не установихме значима разлика в честотата на остеопорозата, нискоенергийните фрактури и нефролитиазата между двете групи. Т.е. резултатите ни показват, че въпреки по-благоприятния биохимичен профил, нПХПТ се асоциира с настъпване на усложнения в същата степен като класическия хПХПТ. Проучвания от референтни центрове също показват сходна честота на различните усложнения между двете форми на ПХПТ. В проучването си Choi H. и сътр. не откриват разлика в честотата на нефролитиазата и нискоенергийните

фрактури. Авторите обаче докладват по-висока КМП при нПХПТ. Вероятна причина за това е по-младата възраст на пациентите с нПХПТ в тяхната извадка. В нашето изследване нямаше разлика във възрастта на пациентите с двете форми на заболяването, не се установи и разлика в КМП.

Сравнихме пациентите с нПХПТ със здрави контролни лица, сходни по възраст и пол. Установихме по-голяма честота на остеопороза и по-ниска КМП на ЛП и ДР сред участниците с нПХПТ. Тези резултати доказват клиничната значимост на нормокалциемичната форма на заболяването и необходимостта от проследяване на пациентите с оглед ранна превенция на усложненията.

ПХПТ и ТХ

В настоящия дисертационен труд се изследва ефектът на съпътстващия ТХ върху костния метаболизъм, оценен чрез изследване на RANKL, OPG, β -СТХ и ОС при пациенти с ПХПТ с и без ТХ. Изследва се и IL-17A като участник в процесите на РТН-индуцираната костна резорбция и в автоимунния процес. Доколкото ни е известно, не е публикувана предишна работа за асоциацията между двете заболявания и въздействието им върху костния метаболизъм до датата на подготовка на ръкописа. Не открихме значима разлики в серумните нива на изследваните молекули между пациентите с ПХПТ с и без ТХ. Нямаше разлика и в маркерите между участниците с ТХ и здравите контроли.

Нашите резултати са в контраст с данните, докладвани от Degertekin C. и сътр., които оценяват същите костни маркери

при жени в пременопауза с новодиагностициран и нелекуван ТХ. Те съобщават за значимо по-ниски нива на RANKL и по-високи нива на OPG при пациентите с ТХ в сравнение със здравите контроли. В допълнение, пациентките в хипотиреоидна фаза на заболяването имат значимо по-ниски нива на β -СТХ и ОС в сравнение с еутиреоидната група и здравите контроли. Липсата на разлика в костните маркери между пациентите с и без ТХ в нашето проучване може да се дължи на относително по-високата възраст и постменопаузалния статус на повечето от тях. Тази хипотеза се подкрепя от значимата корелация между OPG и възрастта, която открихме. Такава връзка е докладвана и от Шинков А. и сътр. Различната функция на щитовидната жлеза може да е допълнителна причина за цитираните резултати по отношение на костните маркери. Хипотиреоидните пациенти в нашето проучване бяха малко на брой, което може да обясни липсата на разлики в нашите наблюдения. Освен това не открихме значима корелация между хормоналните показатели на щитовидната жлеза и костните маркери. Участниците с ТХ в хипотиреоидна фаза имаха сходни нива на костните маркери и IL-17A с тези с еутиреоиден ТХ и здравите контроли.

Няколко скорошни проучвания съобщават за по-високи нива на IL-17A при пациенти с ТХ в сравнение със здрави контроли. В нашето проучване обаче серумните нива на IL-17A не се различаваха между участниците с и без ТХ. Възможно обяснение може да бъде хетерогенността на групите ни с ТХ по отношение на началото на заболяването. Може да се предположи, че клетъчната активност на Th-17 и секретията

на IL-17A ще се различават значително сред лицата с различна активност и давност на аутоимунното възпаление и по този начин ще повлияят неблагоприятно на всякакви възможни асоциации с други фактори.

Честотата на ТХ сред пациенти с ПХПТ варира от 7.8% до 42% в зависимост от използваните методи за оценка. В настоящото проучване открихме ТХ при 35.2% от изследваните пациенти с ПХПТ, като този резултат не се различава значимо от честотата на ТХ в общата популация. Въпреки това, леките разлики в приложената методология между двете проучвания ограничават валидността на това заключение. По-важното е, че не открихме значими разлики в маркерите на калциево-фосфатния метаболизъм между пациенти с ПХПТ с и без ТХ. Следователно нашите резултати не подкрепят предполагаем ефект на ТХ върху минералната обмяна при ПХПТ, което се потвърждава от липсата на разлика в нивата на IL-17A. Малкият брой лица с хипотиреоидизъм в групите с ТХ и наблюдаваната липса на разлика в изследваните променливи ни позволиха да изключим тиреоидната дисфункция като компрометиращ фактор.

6. Основни изводи

1. Честотата на ПХПТ нараства с възрастта, с пик през шесто и седмо десетилетие. Заболяването засяга по-често жени след менопауза.
2. Преобладават пациентите с асимптоматичен ПХПТ (61.1%), които се отличават с по-ниска калциемия и по-нисък костен търновър спрямо тези със симптоматичен ПХПТ.
3. Симптоматичният ПХПТ е по-чест при мъжете и във възрастта под 65 години, а асимптоматичният ПХПТ – при тези над 65 г.в.
4. Не се установява разлика в КМП и честотата на усложненията между асимптоматичния и симптоматичния ПХПТ.
5. При пациентите с ПХПТ дефицитът на витамин D е по-чест отколкото при здравите контролни лица, независимо от провежданата суплементация с холекалциферол.
6. Пациентите с ПХПТ и остеопороза са по-възрастни, с по-нисък ИТМ и по-високи нива на РТН спрямо тези без остеопороза.
7. При пациентите с ПХПТ КМП на ДР има по-голяма диагностична стойност за оценка на костното засягане спрямо другите костни зони, което се подкрепя от връзката на ниската КМП на ДР с биохимичната активност на заболяването.

8. β -СТХ служи като прогностичен маркер за влошено костно здраве при пациентите с ПХПТ.
9. Серумните нива на IL-17A са значимо по-високи при пациентите с ПХПТ в сравнение с контролната група и са свързани с биохимичната активност на заболяването.
10. Връзката на IL-17A с RANKL и остеокалцин потвърждава патогенетичната му роля в процесите на костно увреждане при ПХПТ.
11. По-големият обем на ПТА се свързва с по-високи нива Са и РТН, по-изразен дефицит на витамин D и по-висока костна обмяна, което обуславя и по-тежко протичане на заболяването.
12. Нормокалциемичният ПХПТ се асоциира с настъпване на усложнения в същата степен като класическия хиперкалциемичен ПХПТ.
13. По-голямата честота на остеопороза при пациентите с нормокалциемичен ПХПТ спрямо контролната група от здрави лица доказва клиничната значимост на тази форма на ПХПТ и необходимостта от проследяване на пациентите с оглед ранна превенция на усложненията.
14. Честотата на тиреоидита на Хашимото сред изследваните в проучването пациенти с ПХПТ не се различава от тази в общата популация.

15. Не се откри допълнително въздействие на автоимунното тиреоидно заболяване върху костния метаболизъм при пациентите с ПХПТ.

7. Приноси

Приноси с научно-теоретичен характер:

- За първи път се извършва системен анализ на съвременните епидемиологични, биохимични и клинични характеристики на ПХПТ и неговите усложнения при голяма група пациенти, сравнени с контролна група здрави лица.
- За първи път се сравняват биохимичните характеристики и честотата на усложненията при различните форми на ПХПТ – нормокалциемичен, асимптоматичен и симптоматичен ПХПТ.
- За първи път се прави оценка на специфични костни маркери, свързани с костния метаболизъм при пациенти с ПХПТ.

Приноси с потвърдителен и научно-приложен характер:

- За първи път се сравнява КМП при различни форми на ПХПТ в различни точки на измерване и се потвърждава клиничното значение на измерването на ДР при това заболяване.
- Потвърждава се връзката между обема на ПТА с тежестта на биохимичните нарушения и усложненията (остеопороза) на ПХПТ.
- За първи път се доказва, че честотата на остеопороза е сходна при различните форми на ПХПТ, което обуславя необходимостта от проследяване и терапевтична намеса независимо от биохимичните нарушения.

- За пръв път се изследва влиянието на тиреоидно аутоимунно заболяване – тиреоидит на Хашимото, върху костния метаболизъм при пациенти с и без ПХПТ, като не се установява пряка връзка между двете заболявания.

8. Публикации, свързани с дисертационния труд

1. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. Changes in Bone Metabolism and Structure in Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med. Bulg.* 2020;47(4):75-80.
2. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. Evaluation of the Early Results of Percutaneous Ethanol Ablation in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Med. Bulg.* 2022;49(1):5-11.
3. **Yankova I.**, Shinkov A, Kirilov G, Kovatcheva R. Co-existing Hashimoto's Thyroiditis Does not Affect Bone Metabolism in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2023 Apr-Jun;19(2):187-194. doi: 10.4183/aeb.2023.187. **IF 1.1**
4. Ralchev NR, Markovski AM, **Yankova IA**, Manoylov IK, Doytchinova IA, Mihaylova NM, Shinkov AD, Tchorbanov AI. Selective Silencing of Disease-Associated B Lymphocytes from Hashimoto's Thyroiditis Patients by Chimeric Protein Molecules. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23):15083. doi: 10.3390/ijms232315083. **IF 5.6**

9. Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

Български

1. **И. Янкова**, Г. Иванова, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Автоимунен тиреоидит при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Втори научен симпозиум с международно участие на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 22–23 Март 2019, София.
2. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева, Г. Иванова, Р. Иванова. *«Диагностични проблеми при първичен хиперпаратиреоидизъм в съчетание със заболяване на щитовидната жлеза»*. XXII Национален конгрес по ултразвук в медицината, 12-15 Септември 2019, к.к. Златни пясъци.
3. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Иванова, Р. Ковачева. *«Остеолитични лезии – рядка клинична изява при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Трети специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 19-20 Юни 2020, София.
4. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Диференциална диагноза на туморна формация в шийната област – клиничен случай»*. XXIII Национален конгрес по ултразвук в медицината, 10–12 Септември 2020, София.
5. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Оценка на ранните ефекти от перкутанното алкохолно склерозизиране при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. XXIV

Национален конгрес по ултразвук в медицината, 16-18 Септември 2021, Пловдив.

6. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Ранни резултати от перкутанното алкохолно склерозиране при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Четвърти специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 03-04 Юни 2022, София.

7. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Честота на ниска костна минерална плътност при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм»*. Втори интердисциплинарен ревматологичен форум, 24-26 юни 2022 г., Бургас.

8. **И. Янкова**, Д. Петрова, И. Димитрова, А. Шинков, Г. Ганчев, Р. Иванова, Р. Ковачева. *«Костно увреждане при хроничен хиперпаратиреоидизъм – клиничен случай»*. Пети специализиран научен симпозиум на Българското сдружение тиреоидея и паратиреоидея, 31 Март - 01 Април 2023, София.

9. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Костна минерална плътност след лечение на първичен хиперпаратиреоидизъм – клинични случаи от практиката»*. Летни ревматологични дни 2023 на Българско медицинско дружество по остеоопороза, остеоартроза и други ревматични заболявания, 30 юни – 2 юли 2023, Плевен.

10. **И. Янкова**, Л. Лилова, Д. Петрова, И. Димитрова, М. Стойнова, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Особености в ехографската структура на паратиреоидните тумори»*. XXVI Национален конгрес по ултразвук в медицината, 15-17 Септември 2023, София.

11. **И. Янкова**, А. Шинков, Р. Ковачева. *«Костна минерална плътност при пациенти с първичен*

хиперпаратиреозидизъм». XII Национален конгрес по Ендокринология, 12-14 Октомври 2023, Пловдив.

Международни

1. **Yankova I.**, Ivanova G., Shinkov A., Kovatcheva R. *Comparison of calcium-phosphate metabolism in female patients with primary hyperparathyroidism.* **42nd Annual Meeting of The European Thyroid Association**, 7–10 September 2019, Budapest, Hungary.
2. **Yankova I.**, Ivanova G., Shinkov A., Kovatcheva R. *Correlation between parathyroid adenoma volume and markers of calcium-phosphate metabolism in patients with primary hyperparathyroidism.* **23rd European Congress of Endocrinology**, 22–26 May 2021, on-line.
3. **I. Yankova**, G. Ivanova, A. Shinkov, G. Kirilov, R. Kovatcheva. *Comparison of IL-17A Levels and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with and without Primary Hyperparathyroidism.* **WCO-IOF-ESCEO VIRTUAL 2021.**
4. **Yankova I.**, Shinkov A., Kovatcheva R. *Changes in Bone Metabolism in Patients with Primary Hyperparathyroidism.* **Early Stage Researchers Retreat (Alliance4Life)**, 23-24 January 2023, Vilnius, Lithuania.

10. Научни проекти, свързани с дисертационния труд

1. „Промени в някои маркери на костния метаболизъм при първичен хиперпаратиреоидизъм и автоимунен тиреоидит на Хашимото“, конкурс „Млад изследовател - 2020“ към МУ София, **с водещ изследовател д-р И. Янкова**. Договор №Д-88/24.06.2020.
2. „Сравнение на фактори на костния обмен при лица с първичен хиперпаратиреоидизъм с и без автоимунен тиреоидит“, **Грант – 2019** към МУ-София, с водещ изследовател доц. А. Шинков. Договор № Д-114/23.04.2019.
3. „Промени в костната минерална плътност при първичен хиперпаратиреоидизъм и автоимунен тиреоидит на Хашимото“, **Грант - 2021** към МУ-София, с водещ изследовател проф. Р. Ковачева. Договор № Д-121/04.06.2021.
4. „Селективно потискане на патологични В и Т лимфоцити с помощта на химерни молекули при модел на тиреоидит на Хашимото в хуманизиране NSG мишки“, **конкурс за финансиране на фундаментални научни изследвания 2019 г.** към МОН, с водещ изследовател доц. А. Шинков. Договор № КП-06-ПН33/22 от 2019 г.