На правах рукописи

Добрева Екатерина Александровна

ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Дедов Иван Иванович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Орлова Яна Артуровна
доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинский наук Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболические заболевания (МЗ) в течение многих лет сохраняют за собой лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности.

При этом известно, что значимый вклад в развитие ССЗ вносят различные эндокринопатии. Так, например, до 40% населения имеют артериальную гипертензию (АГ), из них у 5–10% могут быть эндокринопатии (Koch, Papadopoulou-Marketou, Chrousos, 2020).

В контексте эндокринных причин ССЗ и МЗ чаще всего рассматривают различные заболевания надпочечников (Moraitis, Stratakis, 2011) и щитовидной железы (Berta et al., 2019). В то же время, известно, что патология минерального обмена и, в частности, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) также ассоциированы с большей частотой ССЗ (Vestergaard и соавт., 2003] и МЗ ([Cardenas et al., 2008; Kumari et al., 2022).

В свою очередь, ПГПТ является третьим по распространенности эндокринным заболеванием. Важно, что страдают от него преимущественно женщины в постменопаузе – то есть пациенты, итак характеризующиеся повышенными сердечно-сосудистыми рисками (Дедов И. И., 2020).

Традиционно при ПГПТ основное внимание уделяется его так называемым «классическим» осложнениям – патологии костной ткани, нефрокальцинозу/нефролитиазу и эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта (Мокрышева Н.Г., 2019).

При этом с ростом распространенности асимптомного ПГПТ все большее внимание уделяется его «неклассическим проявлениям», в том числе сердечно-сосудистым и метаболическим нарушениям. ПГПТ связан с более высоким, чем популяционный, риском летального исхода вне зависимости от сывороточных концентраций кальция, а ССЗ являются важной частью структуры смертности таких пациентов (Clifton-Bligh et al., 2015).

Указанные ассоциации были описаны достаточно давно. Например, в работе Вороненко И. А., выполненной в 2009 г., было наглядно продемонстрировано наличие структурной патологии миокарда и большей частоты аритмий у пациенток с ПГПТ. Указанные изменения регрессировали после хирургического лечения (Вороненко И. А. и др., 2009). Несмотря на это, наличие ССЗ до сегодняшнего дня никак не влияло на тактику ведения пациентов с ПГПТ. Распространенность ССЗ и МЗ при ПГПТ в российской популяции, а также патогенетические взаимосвязи минерального обмена и ССЗ/МЗ остаются недостаточно изученными.

Цель исследования

Оценить структуру и распространенность сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом и выявить механизмы, лежащие в основе их формирования.

Задачи исследования

1. Оценить структуру и распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом в российской популяции на основании анализа данных Всероссийского регистра и среди пациентов, госпитализированных в профильный эндокринологический стационар по поводу первичного гиперпаратиреоза, а также выявить факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе больных.

2. Оценить структуру и распространенность метаболических заболеваний

среди пациентов, госпитализированных в профильный эндокринологический стационар по поводу первичного гиперпаратиреоза.

3. Провести анализ состояния углеводного и липидного обмена с использованием клэмп-технологий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания.

4. Провести анализ состояния углеводного и липидного обмена с использованием клэмп-технологий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после достижения ими ремиссии заболевания.

5. Выявить предикторы нарушений углеводного обмена у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения.

6. Провести анализ функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в до- и послеоперационном периоде.

7. Оценить состояние микро- и макрососудистого русла у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания.

Научная новизна исследования

Научная новизна эпидемиологической части исследования заключается в определении высокой распространенности метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний при первичном гиперпаратиреозе. В Российской Федерации анализ указанных параметров такого масштаба проведен впервые. Впервые проведен поиск факторов риска наличия указанных состояний при ПГПТ.

Научная новизна интервенционной части исследования заключается в комплексном анализе возможных причин развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний при ПГПТ.

Впервые в мире проведена оценка сывороточной концентрации маркера эндотелиальной дисфункции эндоглина при ПГПТ вкупе с анализом состояния микро- и макрососудистого русла. Установлено, что для ПГПТ характерно наличие эндотелиальной дисфункции – доклинического фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Впервые длительно в динамическом наблюдении на популяции молодых пациентов проведено исследование состояния компонентов РААС в активной фазе ПГПТ, а также последовательность их регресса после хирургического лечения. Такая хронология патофизиологических механизмов позволяет говорить об обратимости указанных изменений на доклинической стадии АГ.

Оценка параметров углеводного обмена с применением клэмп-технологий при ПГПТ проведена впервые в России. Показано, что у пациентов с ПГПТ от-

мечаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, т.е. начальные нарушения углеводного обмена, не регрессирующие в послеоперационном периоде. Это подчеркивает важность послеоперационного скрининга патологии углеводного обмена.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определение факторов, повышающих вероятность наличия ССЗ/МЗ при ПГПТ является одним из направлений персонализированной медицины. На основании проведенной работы сформулированы практические рекомендации, позволяющие врачу индивидуально подойти к оценке сердечно-сосудистых и метаболических рисков у пациента и назначить адекватное обследование и лечение.

Выявленные изменения РААС, регрессирующие в послеоперационном периоде, подчеркивают важность радикального лечения первичного гиперпаратиреоза для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на их доклинической стадии.

Показано, что у части пациентов с ПГПТ отмечаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, т.е. начальные нарушения углеводного обмена, не регрессирующие в послеоперационном периоде. Это подчеркивает важность послеоперационного скрининга патологии углеводного обмена и необходимость динамического наблюдения.

Полученные теоретические данные являются важными отправными точками для дальнейших исследований, в т. ч., для разработки подходов к медикаментозной терапии и пересмотру показаний к хирургическому лечению ПГПТ.

Положения, выносимые на защиту

1. При ПГПТ отмечается высокая частота сердечно-сосудистой патологии.
2. Основными факторами наличия сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний при ПГПТ являются такие «классические» факторы риска, как возраст, индекс массы тела (ИМТ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).
3. Пациенты с ПГПТ характеризуются высокой частотой неадекватной кардиальной терапии.
4. У пациентов с ПГПТ без известных сердечно-сосудистых заболеваний обнаруживаются признаки эндотелиальной дисфункции.
5. У пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания отмечаются изменения функционирования РААС, нивелирующееся в различные сроки после успешно проведенного хирургического лечения.
6. Пациенты с ПГПТ характеризуются нарушением секреции инсулина в обе секреторные фазы с положительной динамикой в отдаленном послеоперационном периоде; выявленное нарушение чувствительности периферических тканей к инсулину после достижения ремиссии основного заболевания не регрессирует.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично сформулировал рабочую гипотезу, научно обосновал методологическую основу исследования; автором разработаны концепция и дизайн исследования; сформирована выборка пациентов для каждого из блоков исследования (включивший 5000 записей карт регистра и данные более 800 стацио-

нарных пациентов); автором лично проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, включенных в одномоментный и проспективный фрагменты исследования, организован сбор научного материала, проведены систематизация, анализ и интерпретация полученных данных, осуществлён статистический анализ результатов исследования. Подготовка основных публикаций по выполненной работе, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественного личного научного вклада диссертанта.

Апробация диссертационной работы. Официальная апробация диссертационной работы состоялась 27 декабря 2022 года на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты работы представлены на российских и зарубежных конференциях (European Congress of Endocrinology-2019, 2020, 2021; XVI Всероссийском конгрессе по артериальной гипертонии «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения»; XXVIII Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века»; онлайн-конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «Эндокальций»).

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из которых в отечественных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных результатов диссертационной работы – 14 статей, в зарубежных журналах – 5 статей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, описания собственных результатов и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 393 источника (из них 20 отечественных и 373 зарубежных). Работа иллюстрирована тремя схемами, 15 рисунками и 37 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из трёх блоков, объединенных общей тематикой.

На первом этапе работы с целью изучения основных эпидемиологических характеристик ССЗ при ПГПТ был проведен анализ данных Всероссийского онлайн регистра пациентов с ПГПТ, включающий на момент исследования 5000 больных. Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в регистр 247 врачами-эндокринологами в различных медицинских организациях на территории 81 субъекта Российской Федерации. Чтобы избежать ошибок, связанных с недостаточным охватом регистра и неполным его заполнением, на следующем этапе работы были проанализированы истории болезни пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу ПГПТ. Это позволило провести непосредственную оценку результатов кардиологического обследования и маркеров метаболического синдрома на базе экспертного учреждения.

Второй блок работы был посвящен оценке метаболических рисков при ПГПТ. Для этого были использованы как рутинные методы оценки состояния липидного и пуринового обмена, так и современные диагностические методы – эугликемический гиперинсулинемический и гипергликемический клэмп-тесты, позволяющие детально оценить состояние углеводного обмена. Обследование пациентов проводилось исходно и через год после хирургического лечения ПГПТ.

В третьем блоке работы была проведена оценка ранних маркеров ССЗ при ПГПТ. Так, было проведено исследование состояния РААС у пациентов в активной фазе ПГПТ, а также в раннем и отложенном периоде после хирургического лечения. Выполнение данного исследования должно было позволить установить ранние изменения функционирования РААС, возникающие у пациентов с ПГПТ без манифестных сердечно-сосудистых заболеваний. В этом же блоке было выполнено обсервационное исследование признаков наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов в активной фазе ПГПТ. Эндотелиальная дисфункция была выбрана для изучения как ранний маркер, предиктор патологии ССС и развития кардиоваскулярных заболеваний.

Общий дизайн работы приведен на схеме 1.

На всех этапах работы, кроме регистрового, набор пациентов производился на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее – НМИЦ эндокринологии, научный руководитель отделения – член-корреспондент РАН, д. м. н., проф. Н. Г. Мокрышева, заведующая – к. м. н. А. К. Еремкина). Хирургическое лечение пациенты проходили в отделе эндокринной хирургии НМИЦ эндокринологии (заведующий– д. м. н., проф. Н. С. Кузнецов). Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории (и. о. заведующего – к. м. н. Л. В. Никанкина), отделения ультразвуковой диагностики (заведующая – к. м. н. Т. В. Солдатова) и отдела лучевой диагностики (заведующий – д. м. н. А. В. Воронцов) НМИЦ эндокринологии. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол № 1 от 31 января 2018 года).

Блок 1. Ретроспективное исследование

1.1. Структура и распространённость кардиоваскулярных нарушений у пациентов с ПГПТ по данным всероссийского регистра

Проведено одномоментное обсервационное многоцентровое сплошное исследование с использованием данных регистра пациентов с ПГПТ (онлайн-база с возможностью внесения информации специалистами по каждому случаю обращения пациента на местах). Проведен анализ данных, внесенных в регистр на 01.12.2022. Регистр включает в себя базу пациентов с ПГПТ, имеющуюся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2007 г., которая была перенесена на онлайн-платформу в 2017 г. Новые случаи заболевания, а также динамические показатели в нем регистрируются путем заполнения электронной формы при обращении больных по месту жительства. Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в регистр 247 врачами-эндокринологами в различных медицинских организациях на территории 81 субъекта Российской Федерации. Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции,

выполненные в рамках настоящего исследования, проведены на базе нескольких учреждений (по месту жительства пациентов).

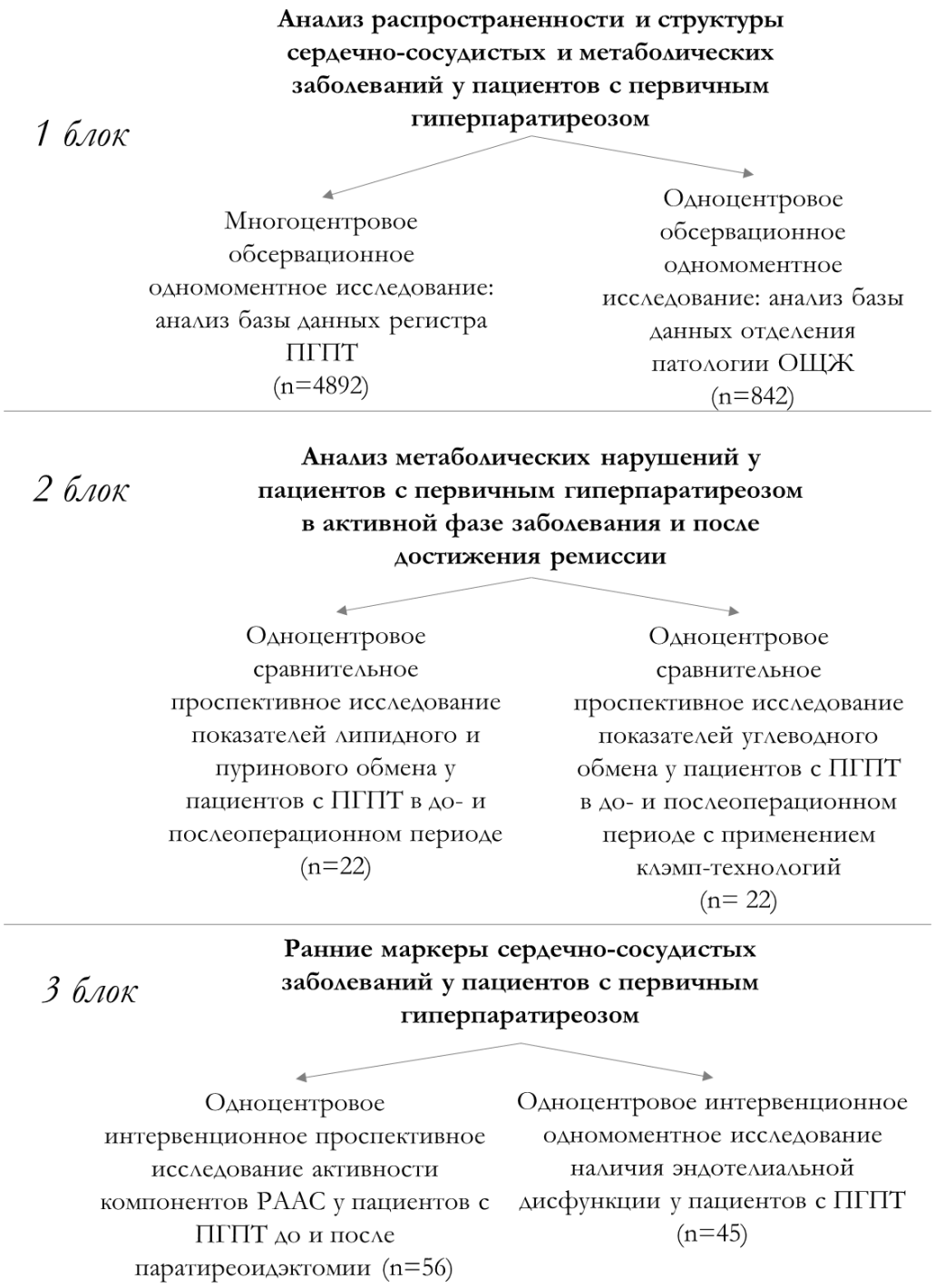

Схема 1 – Общая структура исследования

1.2. Структура и распространённость кардиоваскулярных и метаболические нарушения у пациентов с ПГПТ по результатам анализа базы данных профильного отделения

Проведено одноцентровое одномоментное сравнительно исследование. В анализируемую выборку были включены пациенты, поступившие в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 г. по декабрь 2021 г. включительно. Применялся сплошной метод формирования выборки.

Критериями включения являлись: верифицированный согласно действующим клиническим рекомендациям диагноз ПГПТ в активной фазе заболевания, возраст старше 18 лет. Из исследования выбывали пациенты с генетически верифицированными синдромами множественных эндокринных неоплазий или с их фенокопиями, т.к. сопутствующие гормональные нарушения могли значимо влиять на тяжесть течения кардиоваскулярной патологии, углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Пациенты с сахарным диабетом (СД), с учетом его высокой распространенности в популяции, из исследования не исключались.

Анализировались лабораторные и инструментальные данные, а также сведения из заключений специалистов, полученные в ходе госпитализации. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на обработку данных и предоставление их в научных публикациях в обобщенной и обезличенной форме.

Проведено описание всей выборки, также дана сравнительная характеристика пациентов младшей (18–49 лет), и старшей (≥ 50 лет) возрастных групп. Также проведено сравнительное одномоментное исследование с несколькими критериями формирования групп: наличием и отсутствием различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Для поиска факторов, повышающих вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии проведен ROC-анализ.

Блок 2. Метаболические нарушения у молодых пациентов с ПГПТ

Проведено сравнительное исследование пациентов с ПГПТ молодого возраста (до 50 лет) до и после достижения ремиссии заболевания и условно здоровых лиц без патологии околощитовидных желёз (ОЩЖ). Критериями включения для группы исследования являлись:

1) возраст от 18 до 50 лет,

2) верифицированный диагноз ПГПТ.

К критериям исключения относились: тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность); снижение СКФ (рСКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м^2; анемия; генетически верифицированный синдром МЭН1 или его фенокопии; гормонально-активные опухоли гипофиза, поджелудочной железы, ЖКТ, надпочечников; хирургические операции на поджелудочной железе в анамнезе; нарушение функции щитовидной железы (гипо-/гипертиреоз); нарушение менструального цикла (у женщин); прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активные метаболиты витамина D, тиазидные диуретики, деносумаб, бисфосфонаты), на момент включения в исследование; ожирение II-III степени; СД 1 и 2 типов; прием сахароснижающей терапии, аналогов соматостатина, агонистов дофаминовых рецепторов; психические заболевания; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; перенесенная

острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца; беременность; лактация.

Для группы сравнения критерии включения и невключения были такими же, как и для группы исследования, кроме наличия верифицированного ПГПТ. Критерием выбывания был отказ от продолжения обследования.

Наличие критериев исключения у всех участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни, изучения результатов ранее проведенных обследований, физикального осмотра.

Исходно и через год после радикального лечения у пациентов с ПГПТ исследовались основные биохимические и гормональные показатели минерального, углеводного, жирового и пуринового обмена, выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с соблюдением пациентами правил проведения теста[1]; определена ИР при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, глюкозо-зависимая фазовая секреция инсулина ПЖ – при помощи гипергликемического клэмп-теста, а также осуществлена оценка состава тела рентгенденситометрическим методом.

Для группы сравнения указанное обследование выполнялись однократно на момент включения в исследование. Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования выполнялся утром натощак.

Дизайн данной части работы представлен на схеме 2.

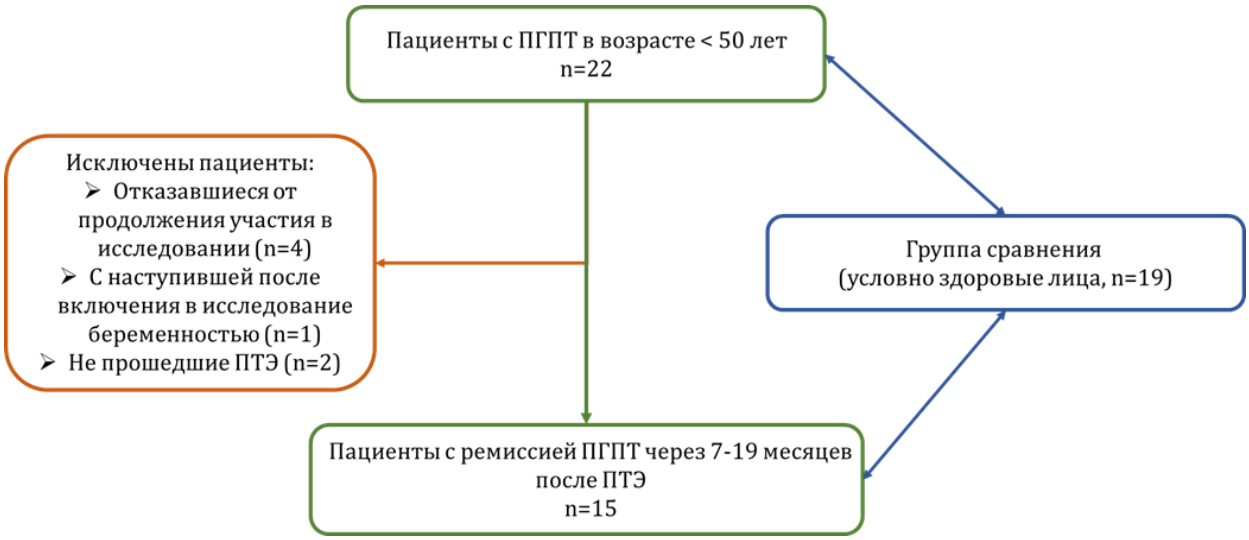

Схема 2 – Дизайн исследования метаболических нарушений при ПГПТ с использованием клэмп-технологий

Блок 3. Проспективное исследование

3.1. Активность РААС у пациентов с ПГПТ

В период с января 2017 по январь 2018 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено одноцентровое интервенционное проспективное сравнительное исследование. Были сформированы две группы: пациенты с ПГПТ в активной фазе

[1] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. М.; 2022.

заболевания и здоровые добровольцы. Набор пациентов проводился на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, группа здоровых добровольцев набрана из сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и амбулаторных пациентов. Применялся сплошной метод формирования выборок. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Критериями включения являлись возраст от 18 до 60 лет включительно; для группы исследования – верифицированный ПГПТ с наличием показаний и отсутствием противопоказаний к паратиреоидэктомии (ПТЭ) и уточненной локализацией образования; для группы исследования – согласие на хирургическое лечение ПГПТ; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или протеинурия более 300 мг/сут; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м^2; наличие тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности III-IV функционального класса по New York Heart Association, цереброваскулярной болезни, АГ); прием препаратов, влияющих на функционирование РААС; беременность или период лактации; наличие нарушений углеводного обмена; наличие в анамнезе онкологических и/или иных тяжелых соматических заболеваний; недавно перенесенные респираторные заболевания; курение в анамнезе; прием препаратов, влияющих на кальциево-фосфорный обмен, на момент обследования. Критерием выбывания был отказ от продолжения обследования. Для группы сравнения критерии включения, невключения и исключения были идентичными, за исключением критерия наличия ПГПТ.

Для группы исследования оценка сывороточной концентрации альдостерона, ангиотензина II, активности ренина плазмы, кальция общего, альбумина, креатинина и ПТГ проводилась исходно (этап 0), на 3-и сутки после ПТЭ (этап 1) и через 12 месяцев после хирургического вмешательства (этап 2). Для группы сравнения указанные показатели оценивались однократно на момент включения в исследование.

Принцип проведения данной части работы представлен на схеме 3.

3.2 Эндотелиальная дисфункция при ПГПТ

В период с января 2018 по апрель 2022 гг. проведено одноцентровое интервенционное одномоментное исследование, работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследовались две группы: пациенты с симптомной формой ПГПТ и здоровые добровольцы. Набор пациентов проводился на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, группа здоровых добровольцев была набрана из сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и амбулаторных пациентов. Применялся сплошной метод формирования выборок.

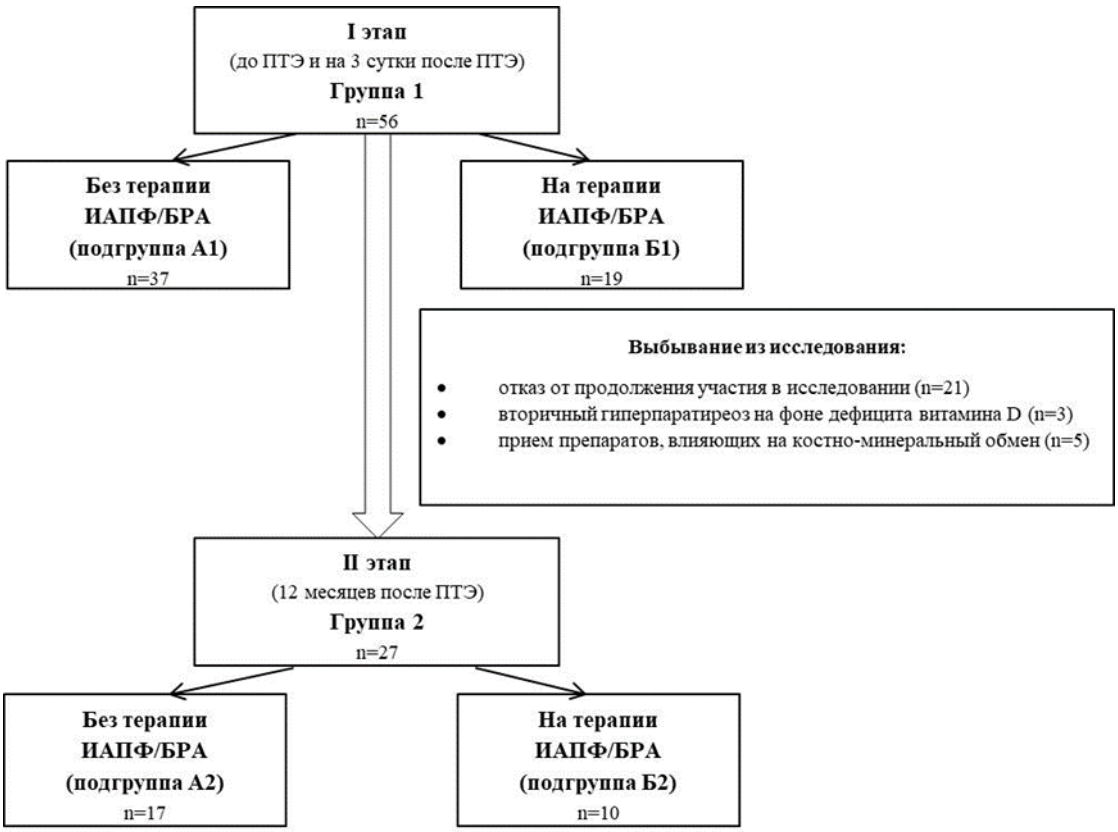

Схема 3 – Дизайн обследования пациентов, участвующих в исследовании РААС

Критериями включения являлись: возраст от 18 до 65 лет; для группы исследования – верифицированный ПГПТ; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. К критериям исключения были отнесены: снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2; ИМТ ≥ 30 кг/м^2, наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе: некомпенсированной артериальной гипертензии, гемодинамически значимых пороков сердца, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности; наличие синдрома множественных эндокринных неоплазий (клинически и/или генетически); наличие нарушений углеводного обмена; наличие в анамнезе онкологических и/или иных тяжелых соматических заболеваний; курение в анамнезе; беременность и период лактации.

Всем участникам исследования проводился анализ крови на кальций общий и ионизированный, альбумин, щелочную фосфатазу, фосфор, креатинин, липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП, соответственно) триглицериды, общий холестерин, глюкозу, мочевую кислоту, эндоглин, ПТГ, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа (CTX), 25 (OH) витамин D, у пациентов с ПГПТ оценивалась кальциурия. Также всем участникам проводились эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей и фотоплетизмография.

В ходе фотоплетизмографии оценивались следующие параметры: индекс жесткости крупных артерий SI (м/сек), позволяющий оценить среднюю скорость

распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам; индекс отражения RI (%), определяющийся как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны и позволяющий оценить тонус мелких мышечных артерий; периферический индекс аугментации AIp% (%), рассчитывающийся как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны в процентах от пульсового давления. AIp% и позволяющий оценить вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и, соответственно, жесткость сосудистой стенки; периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин AIp75% (%) – то же, что и AIp%, но приведенное к частоте пульса 75 уд/мин для нивелировки отличий, обусловленных разницей в частоте сердечных сокращений; продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла %ED (%), определяющая соотношение длительности систолы и диастолы в сердечном цикле, что косвенно свидетельствует о времени, в течении которого кровоснабжается миокард.

Лабораторные методы

Забор венозной крови из локтевой вены проводился утром натощак. На автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 («Abbott», США) оценивались концентрации общего и ионизированного кальция, альбумина, щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора, креатинина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, общего холестерина, глюкозы, мочевой кислоты сыворотки крови, а также значения суточной кальциурии. Расчет альбумин-скорректированного кальция проводили по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02×(40 – измеренный уровень альбумина (г/л). Расчетную СКФ (рСКФ) определяли по формуле CKD-EPI 2009. На анализаторе D10 («BioRad», США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялся гликированный гемоглобин. На анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) оценивалась концентрация 25 (OH) витамина D крови. На электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия) оценивались сывороточные концентрации интактного ПТГ, остеокальцина, CTX. Методом иммуноферментного анализа оценивались активность ренина плазмы (АРП) и концентрация альдостерона крови (набор DBC, Канада), концентрация ангиотензина II (набор RayBiotech, США) и эндоглина (SEA980Hu ELISA Kit for Endoglin, Cloud-Clone Corp., Китай) крови. Измерение оптической плотности при иммуноферментном анализе проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). ПГТТ проводился по стандартному алгоритму с определением уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и через 120 мин после перорального приема 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенного в 250 мл воды.

На преаналитическом этапе образцы сыворотки хранились в условиях биобанка при температуре – 20 °С.

Инструментальные методы

Антропометрические параметры (вес и рост) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывали по формуле ИМТ (кг/м^2) = масса тела натощак (кг)/(рост, м)^2.

Пациентам с ПГПТ проводился скрининг осложнений основного заболевания. Рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости выполнялась на денситометре Lunar iDXA («GE Healthcare», Япония) или Discovery («Hologic», США). Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника проводилась при помощи рентгенодиагностической системы Optima RF420 («GE Healthcare», Япония). Ультразвуковое исследование почек выполнялось на аппарате Aplio 500 («Toshiba», Япония), мультиспиральная компьютерная томография почек – на компьютерном томографе Optima CT660 («GE», США). Эзофагогастродуоденоскопия проводилась видеодуоденоскопом Olympus GIF-XP 150N («Olympus Corporation», Япония).

Скрининг ССЗ включал в себя снятие и расшифровку электрокардиограммы (электрокардиограф PageWriter TC70, «Philips», Нидерланды); по показаниям — эхокардиографию (аппарат УЗИ VIVID E95, «GE Healthcare», Япония), холтеровское мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) и суточное мониторирование уровня артериального давления (Medilog DARWIN Professional, «Schiller» Швейцария), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (аппарат УЗИ Aplio 500, «Toshiba», Япония). Фотоплетизмография проводилась при помощи двухканального фотоплетизмографа «АнгиоСкан-01» (AngioScan, Россия) на дистальной фаланге указательного пальца. Исследование выполнялось согласно руководству к прибору, окклюзионные и фармакологические пробы не проводились.

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест проведён в день альтернативный дню проведения теста с моногидратом глюкозы, выполнялся утром натощак после 8–12 часов периода голодания согласно классической методике, описанной R. DeFronzo (DeFronzo R. A. et al, 1979), и включал внутривенное введение человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия с постоянной скоростью 1 мЕд/кг×мин при помощи инфузионной системы (Perfusor compact, B. Braun, Германия) и раствора декстрозы 20% через волюметрический насос (Infusomat fmS; B. Braun, Германия). Гипергликемический клэмп-тест также выполнялся утром натощак согласно модифицированной методике на основе алгоритма, предложенного R. DeFronzo.

Выражением ИР, определяемой с помощь клэмп-теста, является М-индекс (отражает количество поглощаемой глюкозы одним килограммом тела пациента в минуту, рассчитывается как среднее арифметическое из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния делённое на массу тела за 1 мин). Градация степени тяжести ИР по величине М-индекса: ≤ 2 – тяжёлая, 2–4 – средняя; более 6 – нет ИР (Майоров А. Ю., 2009).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США), ROC-анализ выполнен в среде Google Colab.

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот. Доверительные интервалы для относительных частот определялись методом Клоппера – Пирсона.

Сравнение независимых групп для количественных данных выполняли с помощью критериев Краскелла – Уоллиса и Манна – Уитни, выбранный критерий приведен в комментариях к таблицам с результатами. Частоты бинарных признаков сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2) с проверкой его применимости. При необходимости применяли поправку Йетса. Для сравнения частот бинарных признаков в случае наличия нулевых значений частот использовали точный двусторонний критерий Фишера. При выявлении статистически значимых различий между тремя исследованными группами для попарного сравнения групп применяли post-hoc анализ.

Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводили при помощи критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ количественных параметров проводился с помощью метода Спирмена. Изменения частот признаков в двух группах оценивали при помощи критерия Мак-Немара. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости на определенное количество гипотез. Рассчитанные уровни значимости приведены в комментариях к таблицам с результатами.

Для поиска отрезных точек применялся ROC-анализ. Точка отсечения определялась по индексу Юдена. Для каждой определенной точки отсечения рассчитывались операционные характеристики (диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, предиктивная ценность положительного результата и предиктивная ценность отрицательного результата).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Блок 1. Результаты ретроспективного исследования

1.1. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с ПГПТ по данным всероссийского регистра

В исследование были включены 4892 пациента с верифицированным диагнозом ПГПТ, среди них 4318 (92,3%) женщин и 374 (7,6%) мужчины. Возраст пациентов в группе исследования находился в диапазоне от 19 до 105 лет (66 [58; 73] года), медиана длительности заболевания составила 5 лет, максимальная продолжительность с момента установки диагноза — 39 лет. Манифестная форма заболевания диагностирована у 2619 (53,4%) пациентов, мягкая — у 928 (19%).

Медиана кальциемии в исследованной когорте составила 2,74 [2,62; 2,90] ммоль/л, ПТГ – 143,9 [97,8; 231,6] пг/мл.

В исследованной когорте 2308 (47,2%) имели различные сердечно-сосудистые заболевания. В общей выборке частота АГ среди тех пациентов, для которых имелись соответствующие данные, составила 96,1%, при этом гипертрофия левого желудочка имелась у 5,8% пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе диагностирована у 20,1%, кальцификацию структур сердца и/или сосудов имели 2,7% пациентов.

В таблице 1 представлены характеристики основных параметров фосфорно-кальциевого обмена и структура ССЗ в исследованной когорте.

Таблица 1. Описательные характеристики исследуемой группы

Параметры	N	Me [Q1; Q3] / n (%)
ПТГ, пг/мл	4845	143,9 [97,8; 231,6]
Общий кальций, ммоль/л	4597	2,74 [2,62; 2,90]
Ионизированный кальций, ммоль/л	3474	1,37 [1,28; 1,48]
Фосфор, ммоль/л	3301	0,88 [0,76; 1,00]
СКФ, мл/мин/1,73м^2	3253	78,04 [62,86; 91,90]
Кальциурия суточная, ммоль/сут	2041	7,58 [5,04; 10,30]
Гиперкальциурия	2041	937 (45,9%)
МКБ	4892	1335 (27,3%)
СКФ < 60 мл/мин/1,73м^2	4892	727 (14,5%)
Остеопороз	4892	2216 (45,3%)
ССЗ	4892	2308 (47,2%)
Структура ССЗ		
АГ	2308	2217 (96,1%)
АВБ	2308	30 (1,3%)
ГЛЖ	2308	133 (5,8%)
ИБС	2308	464 (20,1%)
Инфаркт	2308	69 (3%)
ОНМК	2308	77 (3,3%)
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	2308	62 (2,7%)

Для дальнейшего анализа группы были разделены по возрасту: в группу А вошли пациенты 18–49 лет, в группу В – 50–65 лет, в группу С – пациенты старше 65 лет. Выявлено статистически значимое увеличение частоты АГ и ИБС от группы А к группе С. Кроме того, у пациентов группы С статистически значимо чаще отмечалась гипертрофия левого желудочка, кальцификация сосудов и клапанов сердца. Также именно пациенты группы С чаще имели в анамнезе ОНМК. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 2.

На следующем этапе анализа были сопоставлены пациенты с мягкой (N = 928) и манифестной (N = 2619) формами заболевания. Пациенты с мягким течением ПГПТ были значимо моложе и отличались от пациентов с манифестным ПТГ более низкими концентрациями ПТГ, общего и ионизированного кальция, фосфора, более высокой СКФ. При сравнении групп по частоте ССЗ оказалось, что у пациентов с мягким течением ПГПТ частота ССЗ в целом, и АГ и ИБС в частности была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с манифестным ПГПТ.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ разных возрастных групп по частоте ССЗ

Параметр	*Группа А (18–49 лет, n = 546)*		*Группа В (50–65 лет, n = 1809)*		*Группа С (> 65 лет, n = 2537)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
АГ	546	79 (14,5%)	1809	806 (44,5%)	2537	1332 (52,5%)	**< 0,001**	**p_{1-2} = < 0,001** **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
АВБ	546	1 (0,2%)	1809	6 (0,3%)	2537	23 (0,9%)	0,022	p_{1-2} = 1 p_{1-3} = 0,27 p_{2-3} = 0,654
ГЛЖ	546	1 (0,2%)	1809	35 (1,9%)	2537	97 (3,8%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,009 **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
ИБС	546	3 (0,5%)	1809	104 (5,7%)	2537	357 (14%)	**< 0,001**	**p_{1-2} = < 0,001** **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = < 0,001**
Инфаркт	546	1 (0,2%)	1809	18 (1%)	2537	50 (2%)	< 0,001	p_{1-2} = 1 p_{1-3} = 0,009 p_{2-3} = 0,031
ОНМК	546	0 (0%)	1809	23 (1,3%)	2537	54 (2,1%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,024 **p_{1-3} = < 0,001** **p_{2-3} = 0,002**
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	546	1 (0,2%)	1809	11 (0,6%)	2537	51 (2%)	**< 0,001**	p_{1-2} = 0,66 **p_{1-3} = 0,007** **p_{2-3} = < 0,001**
Примечание – Поправка Бонферрони P_0 = 0,05/7 = 0,007								

Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ пациентов с мягкой и манифестной формами ПГПТ по показателям минерального обмена и частоте ССЗ

Параметр	*Мягкая форма (n = 928)*		*Манифестная форма (n = 2619)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	*N*	Me [Q1; Q3] / n (%)	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
Мужской пол	928	69 (7%)	2619	194 (7,4%)	0,977[2]
Возраст, лет	928	62 [53; 71]	2619	68 [60; 75]	**< 0,001[1]**
ПТГ, пг/мл	917	118 [88; 165]	2601	141 [93; 231]	**< 0,001[1]**
Общий кальций, ммоль/л	861	2,67 [2,57; 2,78]	2486	2,75 [2,62; 2,9]	**< 0,001[1]**
Ионизированный кальций, ммоль/л	659	1,31 [1,21; 1,40]	1856	1,37 [1,29; 1,48]	**< 0,001[1]**
Фосфор, ммоль/л	558	0,9 [0,8; 1,0]	1820	0,89 [0,76; 1,00]	**< 0,001[1]**

Продолжение таблицы 3

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
СКФ, мл/мин/1,73м^2	529	84,36 [70,01; 97,00]	1771	76,46 [61,55; 90,00]	**< 0,001**[1]
Кальциурия суточная, ммоль/сут	316	6,91 [5,00; 9,51]	1165	7,40 [4,73; 10,14]	0,197[1]
Гиперкальциурия	316	118 (37,3%)	1165	525 (45%)	0,014[2]
ССЗ	928	352 (37,9%)	2619	1205 (46%)	**< 0,001**[2]
АГ	928	339 (36,5%)	2619	1352 (51,6%)	**< 0,001**[2]
АВБ	928	2 (0,2%)	2619	19 (0,7%)	0,082[2]
ГЛЖ	928	18 (1,9%)	2619	68 (2,6%)	0,264[2]
ИБС	928	41 (4,4%)	2619	311 (11,9%)	**< 0,001**[2]
Инфаркт	928	7 (0,8%)	2619	47 (1,8%)	0,261[2]
ОНМК	928	7 (0,8%)	2619	58 (2,2%)	0,004[2]
Кальцификация сосудов, клапанов сердца	928	4 (0,4%)	2619	35 (1,3%)	0,023[2]
Примечание – [1] – U-test, [2] – Хи-квадрат, поправка Бонферрони p_0 = 0,05/17 = 0,003					

С учетом выявленных изменений, пациенты с наличием и отсутствием АГ, ИБС и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) были сопоставлены по значениям показателей кальциево-фосфорного обмена. Пациенты с АГ были статистически значимо старше, имели более высокие сывороточные концентрации ПТГ и более низкую СКФ по сравнению с пациентами без АГ. Пациенты с ИБС также были старше пациентов без ИБС, также они отличались более высокими концентрациями ионизированного кальция, более низкой СКФ и суточной экскрецией кальция. Ожидаемо, пациенты с ГЛЖ также были старше и отличались более высокими сывороточными концентрациями ПТГ и общего кальция от пациентов ГЛЖ. Также наличие ГЛЖ было ассоциировано с более низкой СКФ. Результаты проведенного сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп с наличием и отсутствием основных кардиоваскулярных нарушений в зависимости от показателей фосфорно-кальциевого обмена

Показатель	*Кардиоваскулярные нарушения*		*p (U-критерий)*
	Наличие	Отсутствие	
	АГ (*n* = 2217)	АГ (*n* = 2675)	
1	*2*	*3*	*4*
Мужской пол	148 (6,7%)	226 (8,4%)	0,020[1]
Возраст, года	68 [62; 74]	64 [54; 72]	**< 0,001**

Продолжение таблицы 4

1	*2*	*3*	*4*
ПТГ, пг/мл	138 [95; 220]	149 [100; 245]	**< 0,001**
Общий кальций, ммоль/л	2,75 [2,63; 2,90]	2,74 [2,61; 2,90]	0,042
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,37 [1,28; 1,48]	1,37 [1,28; 1,48]	0,910
Фосфор, ммоль/л	0,89 [0,77; 1,01]	0,88 [0,75; 1,00]	0,104
СКФ, мл/мин/1,73м^2	73,6 [58,77; 87,62]	81,77 [66,93; 96,06]	< 0,001
Кальциурия суточная, ммоль/сут	7,265 [4,76; 10,20]	7,79 [5,23; 10,40]	0,020
	ИБС (n = 464)	ИБС (n = 4428)	
Мужской пол	49 (10,6%)	325 (7,3%)	0,013[1]
Возраст, года	73 [66; 79]	65 [57; 73]	**< 0,001**
ПТГ, пг/мл	150 [102; 252]	143 [97; 230]	0,064
Общий кальций, ммоль/л	2,74 [2,62; 2,92]	2,75 [2,62; 2,90]	0,629
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,5]	1,37 [1,28; 1,48]	0,006
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,77; 1,02]	0,88 [0,76; 1,00]	0,035
СКФ, мл/мин/1,73м^2	66,09 [53,83; 79,94]	79,61 [64,54; 93,07]	**< 0,001**
Кальциурия суточная, ммоль/сут	6,22 [3,77; 9,57]	7,67 [5,13; 10,41]	**< 0,001**
	ГЛЖ (n = 133)	ГЛЖ (n = 4759)	
Мужской пол	9 (6,8%)	365 (7,7%)	0,699[1]
Возраст, года	72 [65; 78]	66 [58; 73]	**< 0,001**
ПТГ, пг/мл	162,7 [111,8; 353,1]	143,25 [97,3; 230,5]	**0,003**
Общий кальций, ммоль/л	2,81 [2,68; 3,02]	2,74 [2,62; 2,90]	**< 0,001**
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,43 [1,3; 1,53]	1,37 [1,28; 1,48]	0,009
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,76; 1,01]	0,88 [0,76; 1,00]	0,527
СКФ, мл/мин/1,73м^2	66,5 [53,94; 80,88]	78,23 [63,34; 92,15]	**0,001**
Кальциурия суточная, ммоль/сут	6,92 [4,25; 9,18]	7,60 [5,05; 10,37]	0,057

Примечание – Использован критерий Манна–Уитни для количественных признаков (приставлены медианы [Q1;Q3], [1] – критерий χ^2 Пирсона для качественных признаков (представлены абсолютные и относительны (%) частоты), поправка Бонферрони P_0=0,05/8=0,006

1.2. Структура и распространённость кардиоваскулярных и метаболических нарушений у пациентов с ПГПТ по результатам анализа базы данных профильного отделения

В исследование были включены 842 пациента с верифицированным диагнозом ПГПТ, среди них 779 женщин (92,5%) и 63 мужчины (7,5%). Медиана возраста пациентов на момент госпитализации в общей когорте составила 59 [51; 66] лет, среди мужчин – 53 [38; 66] лет, среди женщин – 60 [52; 66] лет. В общей когорте медиана длительности заболевания составила 2 [1; 3] года, в то время как максимальный стаж заболевания – 22 года.

У 57 (6,8%) пациентов на момент госпитализации наблюдался рецидив ПГПТ, у 16 (1,9%) – (отсутствие ремиссии) персистенция после ранее проведенного хирургического лечения. У 30 (3,6%) человек ранее была диагностирована карцинома или атипическая аденома ОЩЖ. 15 (1,7%) пациентов имели генетически верифицированный синдром МЭН1, 4 пациента (0,4%) имели фенотип синдрома МЭН1, который, однако, не был верифицирован при генетическом исследовании, они были исключены из дальнейшего анализа.

Для детального анализа оставшиеся пациенты (n=838) были разделены на 2 группы в соответствии с их возрастом на момент госпитализации. В группу А вошли пациенты от 18 до 49 лет (n = 150), в группу В – пациенты от 50 лет и старше (n = 688).

Из отобранной для дальнейшего изучения группы пациентов (n = 838) 59 (7,0%) на момент поступления получали кальцимиметики, 64 (7,6%) – бисфосфонаты, 24 (2,9%) – деносумаб, 292 (34,8%) – колекальциферол, 7 пациентов (0,8%) получали гидрохлоротиазид.

Достоверных отличий между пациентами разного возраста по показателям кальциемии, а также концентрации ПТГ, 25 (OH) витамина D, ЩФ, остеокальцина выявлено не было. Пациенты группы А ожидаемо имели более высокую рСКФ (и, соответственно, более высокие показатели кальциурии и креатинина сыворотки крови и более низкий уровень фосфатемии). Также ожидаемо у пациентов группы А была ниже частота костных осложнений, сопровождавшаяся более высокими концентрациями СТХ. По частоте висцеральных осложнений отличий между группами выявлено не было.

Детальная характеристика параметров минерального обмена в исследованных группах, а также качественные характеристики осложнений ПГПТ представлены в таблице 5.

У пациентов моложе 50 лет ожирение встречалось в 24,2% случаев, у пациентов старшей возрастной группы – в 35,9% случаев. Статистически значимые отличия между группами выявлены в отношении ИМТ: в группе А он был, соответственно, ниже. Статистически значимых отличий между пациентами по иным показателям минерального обмена выявлено не было. Детальная характеристика липидного обмена представлена в таблице 6.

Таблица 5. Характеристика параметров минерального обмена в исследуемых группах

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа А (n = 150)*		*Группа В (n = 688)*		*p*
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Са общ., ммоль/л	2,15–2,55	150	2,8 [2,7; 3]	688	2,8 [2,7; 2,9]	0,034[1]
Са ион., ммоль/л	1,03–1,29	75	1,3 [1,2; 1,4]	411	1,3 [1,2; 1,4]	0,236[1]
Са скорр., ммоль/л	2,15–2,55	150	2,7 [2,6; 2,9]	683	2,7 [2,6; 2,8]	0,079[1]
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	145	0,8 [0,7; 0,9]	671	0,9 [0,8; 1]	**0,000[1]**
Креатинин, ммоль/л	50–98	148	66,8 [60,9; 72,8]	687	69,2 [63,3; 78,4]	**0,001[1]**
рСКФ по CKD–EPI, мл/мин/1,73м^2	–	148	101 [92; 110]	686	82 [71; 91]	**0,000[1]**
25 (OH) D, нг/мл	30–100	74	20,7 [12; 28]	334	24,0 [16,5; 34]	0,004[1]
ПТГ, пг/мл	15–65	150	132,3 [107; 257]	687	132 [99,9; 209,5]	0,117[1]
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	145	9,3 [7,3; 11,3]	659	7,7 [5,2; 10,5]	**0,000[1]**
ЩФ, Ед/л	40–150	136	82 [61; 111,5]	609	88 [68; 115]	0,138[1]
Остеокальцин, нг/мл	11–43	111	49,5 [32,3; 96,3]	496	44 [28,3; 68,3]	0,003[1]
СТХ, нг/мл	0,3–0,57	109	1 [0,6; 1,7]	494	0,9 [0,5; 1,3]	**0,002[1]**
Костные осложнения, из них:		150	50 (33,3%)	687	478 (69,5%)	**< 0,001[2]**
– снижение МПК менее 2,0 SD по Z-критерию или менее 2,5 SD по Т критерию		149	48 (32%)	686	467 (68%)	**< 0,001[2]**
– компрессионные переломы тел позвонков		150	6 (4%)	686	103 (15%)	**< 0,001[2]**
– низкоэнергетические внепозвоночные переломы		149	11 (7,4%)	684	85 (12,4%)	0,080[2]
– клинические признаки фиброзно-кистозного остеита		150	9 (6%)	686	16 (2,3%)	0,010[2]
Висцеральные осложнения, из них:		125	95 (76%)	530	436 (82,3%)	0,107[2]
– нефрокальциноз и/или нефролитиаз		150	89 (59,3%)	681	385 (56,6%)	0,530[2]
– эрозивно-язвенное поражение ЖКТ		80	15 (18,7%)	364	127 (34,9%)	0,005[2]
Примечание – [1] – критерий Манна-Уитни, [2] – критерий χ^2; $p_0 = 0,05/20 = 0,002$ (поправка Бонферрони)						

Ожидаемо, у пациентов старшей возрастной группы чаще встречался сахарный диабет 2 типа (14,4% случаев в группе В против 2,6% случаев в группе А). Различия в частоте НТГ/НГН достигли лишь уровня статистической значимости. Среди пациентов без известных нарушений углеводного обмена показатели гликемии натощак и HbA1c были также выше в группе В.

Развернутая характеристика показателей углеводного обмена приведена в таблице 7. В исследованных группах пациентов с ПГПТ была проанализирована частота основных ССЗ.

Таблица 6. Характеристика показателей липидного обмена в исследуемых группах

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа А (n = 150)*		*Группа В (n = 688)*		*p*
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Ожирение, из них:	–	149	36 (24,2%)	685	246 (35,9%)	0,006[2]
– ожирение 1-й ст.	–	36	24 (66,7%)	246	138 (56,1%)	0,029[2]
– ожирение 2-й ст.	–		9 (25%)		69 (28%)	
– ожирение 3-й ст.	–		3 (8,3%)		39 (15,9%)	
ИМТ, кг/м^2	20–25	149	25,7 [22,1; 29,7]	686	28,3 [25; 32]	**< 0,001**[1]
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	148	5,1 [4,6; 5,9]	679	5,5 [4,7; 6,4]	0,006[1]
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	146	3,3 [2,6; 4]	676	3,5 [2,7; 4,3]	0,040[1]
Гиперлипидемия (ЛПНП >3,0 ммоль/л)	–	146	90 (61,6%)	676	452 (66,9%)	0,186[2]
ЛПВП, ммоль/л	1,15–2,6	142	1,4 [1,1; 1,6]	635	1,4 [1,1; 1,6]	0,826[1]
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	145	1,2 [0,8; 1,8]	667	1,3 [1; 1,8]	0,032[1]
Гипертриглицеридемия (триглицериды > 1,7 ммоль/л	–	145	38 (26,2%)	667	185 (27,8%)	0,696[2]
Мочевая кислота, мкмоль/л	142–339	110	313,3 [278,5; 364,4]	552	336,7 [288,2; 407,7]	0,022[1]
Гиперурикемия (мочевая кислота > 339 мкмоль/л)	–	110	43 (39,0%)	552	268 (48,5%)	0,018[2]
Примечание – [1] – критерий Манна–Уитни, [2] – критерий χ^2, $p_0 = 0,05/13 = 0,004$ (поправка Бонферрони)						

Таблица 7. Характеристика показателей углеводного обмена в исследуемых группах

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа А (n = 150)*		*Группа В (n = 688)*		*p*
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	***7***
Сахарный диабет 2-го типа (в т.ч. диагностированный ранее)	–	150	4 (2,6%)	686	99 (14,4%)	**< 0,001**[2]
НТГ/НГН (в т.ч. диагностированные ранее)	–	150	3 (2%)	686	50 (7,3%)	0,016[2]
Среди пациентов без СД, НТГ/НГН						
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1–6,1	136	4,9 [4,6; 5,3]	507	5,2 [4,9; 5,5]	**< 0,001**[1]
Гликемия в ходе ОГТТ, 120’, ммоль/л	< 7,8	18	5,6 [5,2; 7,1]	19	6 [5,1; 7,1]	0,584[1]

Продолжение таблицы 7

HbA1c,%	4–6	19	5,3 [5; 5,4]	41	5,6 [5,3; 5,8]	**0,002**[1]
Примечание – [1] – критерий Манна –Уитни, [2] – критерий χ^2, p_0 = 0,05/4 = 0,012 (поправка Бонферрони)						

Ожидаемо, частота АГ, ИБС, ХСН и атеросклероза БЦА была выше среди пациентов старшей возрастной группы: она достигала 79,1%, 10,8%, 8,4% и 84%, соответственно. Подробная характеристика частоты ССЗ при ПГПТ приведена в таблице 8.

Таблица 8. Характеристика сердечно-сосудистой патологии в обследованных группах анамнеза пациентов

Параметр	*Группа А (n = 150)*		*Группа В (n = 688)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Артериальная гипертензия	149	43 (28,9%)	688	544 (79,1%)	**< 0,001**
Степень: 1	39	15 (38,5%)	509	75 (14,7%)	**< 0,001**
Степень: 2		13 (33,3%)		293 (57,6%)	
Степень: 3		11 (28,2%)		141 (27,7%)	
Стадия: 1	33	14 (42,4%)	489	59 (12,1%)	**< 0,001**
Стадия: 2		15 (45,5%)		271 (55,4%)	
Стадия: 3		4 (12,1%)		159 (32,5%)	
ИБС, в том числе:	148	1 (0,7%)	684	74 (10,8%)	**< 0,001**
– стенокардия напряжения	1	1	68	49	**н/а**
– инфаркт миокарда в анамнезе	149	0 (0%)	686	23 (3,4%)	**0,162**
ОНМК в анамнезе	149	1	687	35 (5,1%)	0,016
ХСН	150	0 (0%)	688	58 (8,4%)	**< 0,001**
Нарушения ритма сердца	150	14 (9,3%)	686	81 (11,8%)	0,387
Нарушения проводимости	148	14 (9,5%)	685	120 (17,5%)	0,016
Атеросклероз БЦА	9	1 (11,1%)	100	84 (84%)	**< 0,001**
Атеросклероз артерий нижних конечностей	10	1 (10%)	39	19 (48,7%)	0,263
ТЭЛА в анамнезе	150	1 (0,6%)	687	3 (0,4%)	0,711
Примечание – [1] критерий χ^2, p_0 = 0,05/26 = 0,002 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось					

Также группы были сопоставлены по параметрам, оцениваемым в ходе ЭКГ и эхокардиографии. Пациенты старшей возрастной группы ожидаемо отличались большей длительностью интервала QT, а также большей толщиной МЖП, ЗСЛЖ и более высоким ИММЛЖ (указанные отличия были статистически значимыми). Результаты проведенных в стационаре инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы представлены в таблице 9.

Таблица 9. Данные инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы пациентов с ПГПТ

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа А (n = 150)*		*Группа В (n = 688)*		*p*
		N	Me [Q1; Q3], n (%)	*N*	Me [Q1; Q3], n (%)	
Синусовый ритм на ЭКГ	–	149	146 (97,9%)	685	666 (97,2%)	0,599[2]
Среди пациентов с синусовым ритмом на ЭКГ и отсутствием нарушений ритма и проводимости (в т.ч. в анамнезе):						
PQ, мс	120–200	122	160 [140; 170]	481	160 [150; 180]	0,017[1]
QRS, мс	70–100	84	90 [80; 94,5]	357	90 [80; 90]	0,928[1]
QT, мс	–	120	380 [360; 395]	478	390 [370; 410]	**< 0,001**[1]
QT скорр., мс	Мужчины 320–430, женщины 320–450	120	405,2 [389,7; 418,6]	481	410,9 [396,7; 425,8]	**0,001**[1]
Удлинение интервала QT	–	120	5 (4,2%)	684	50 (7,3%)	0,076[2]
Среди общей выборки по данным эхокардиографии						
ФВ, %	≥ 55	37	62 [60; 64]	329	62 [58; 64]	0,728[1]
Толщина МЖП, мм	6–9	37	9 [8; 9]	326	10 [9; 11]	**< 0,001**[1]
Толщина ЗСЛЖ, мм	6–9	37	9 [8; 9,3]	325	10 [9; 11]	**< 0,001**[1]
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49–115, женщины 43–95	36	73,7 [64,5; 85]	320	86 [75; 98,3]	**< 0,001**[1]
ИММЛЖ превышает норму, случаев	–	36	1 (2,8%)	324	4 (1,2%)	0,469[2]
Примечание – 1 – критерий Манна – Уитни, 2 – критерий χ^2, $p_0 = 0,05/11 = 0,005$ (поправка Бонферрони)						

Для оценки наличия и силы потенциальных взаимосвязей между показателями минерального обмена и состоянием углеводного, липидного, пуринового обменов, а также наличием ССЗ, был проведен корреляционный анализ. Анализ, касающийся липидного и пуринового обмена, проводился отдельно в подгруппе пациентов с сохранной СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73м^2). Результаты представлены в таблице 10. Отображены обнаруженные значимые корреляции и статистические тенденции. Использовали критерий Спирмена с учетом поправки Бонферрони.

Были обнаружены слабые положительные корреляции между значениями Са общ./Са скорр. и концентрацией триглицеридов и мочевой кислоты в крови,

также значения Са скорр. слабо отрицательно коррелировали с концентрацией ЛПВП крови. Статистически значимых корреляций между концентрацией ПТГ и исследованными параметрами не обнаружено. Ожидаемо значения рСКФ слабо отрицательно коррелировали с концентрацией ОХ, мочевой кислоты, тощаковой гликемией, а также с показателями, характеризующими наличие гипертрофии миокарда (толщиной МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ).

Таблица 10. Результаты корреляционного анализа в подгруппе пациентов с сохранной СКФ (≥ 60 мл/мин/1,73м^2)

Параметр		*n*	*r, коэффициент корреляции*	*p, метод Спирмена*
Са общ., ммоль/л	ЛПВП	669	-0,105	0,007
	ТГ	701	0,135	**< 0,001**
	Мочевая кислота	569	0,208	**< 0,001**
	ФВ, %	294	0,146	0,012
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,169	0,004
Са ион., ммоль/л	ЛПВП	382	-0,168	0,001
	ТГ	415	0,154	0,002
	Мочевая кислота	341	0,13	0,017
	ФВ, %	160	0,164	0,038
	ИММЛЖ, г/м^2	152	0,186	0,022
Са скорр., ммоль/л	ЛПВП	668	-0,141	**< 0,001**
	ТГ	699	0,137	**< 0,001**
	Мочевая кислота	567	0,21	**< 0,001**
	ФВ, %	294	0,15	0,010
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,179	0,002
Фосфор, ммоль/л	ОХ	696	0,08	0,034
	ЛПВП	652	0,136	0,001
	ИММЛЖ, г/м2	280	-0,143	0,017
СКФ, мл/мин/1,73м^2	ОХ	714	-0,143	**< 0,001**
	ЛПНП	711	-0,113	0,003
	ТГ	701	-0,103	0,006
	Мочевая кислота	569	-0,221	**< 0,001**
	глюкоза натощак	668	-0,163	**< 0,001**
	HbA1C	148	-0,247	0,003
	МЖП, мм	293	-0,233	**< 0,001**
	ЗСЛЖ, мм	292	-0,237	**< 0,001**
	ИММЛЖ, г/м^2	286	-0,206	**< 0,001**
ПТГ	ЛПВП	669	-0,148	**< 0,001**
	ТГ	701	0,076	0,044
	Мочевая кислота	569	0,104	0,013
	HbA1C	148	-0,137	0,097
	ЗСЛЖ, мм	292	0,119	0,042
	ИММЛЖ, г/м^2	286	0,176	0,003
Примечание – p_0 = 0,05/72 = 0,001 (поправка Бонферрони)				

Отдельно по показателям минерального обмена и демографическим параметрам были сопоставлены пациенты, имевшие ССЗ (АГ, ИБС, нарушения ритма сердца, нарушения проводимости, атеросклероз БЦА, атеросклероз артерий нижних конечностей, ХСН) и не имевшие таковых. Группы статистически значимо отличались по возрасту, СКФ и ИМТ.

Результаты сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11. Сравнительная характеристика пациентов, имевших ССЗ и не имевших таковых

	ССЗ +		*ССЗ -*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол	582	42 (7%)	260	21 (8%)	0,661[2]
Возраст, лет	582	63 [56; 69]	260	50 [39; 59]	**< 0,001**[1]
Ca общий	582	2,76 [2,65; 2,91]	260	2,76 [2,65; 2,93]	0,908[1]
Ca ион.	344	1,30 [1,24; 1,37]	146	1,30 [1,25; 1,39]	0,454[1]
Ca скорр.	578	2,67 [2,57; 2,82]	259	2,66 [2,56; 2,83]	0,565[1]
Фосфор	567	0,87 [0,77; 0,96]	252	0,86 [0,75; 0,95]	0,161[1]
СКФ	580	81 [69; 91]	258	93 [83; 103]	**< 0,001**[1]
ПТГ	582	133,45 [102,7; 212,3]	260	128,75 [98,305; 212,3]	0,366[1]
ИМТ	582	28,98 [25,59; 32,87]	257	25,40 [23,01; 28,73]	**< 0,001**[1]
Примечание – [1] – U-тест; [2] – критерий χ^2; поправка Бонферрони P_0 = 0,05/9 = 0,006					

Для выявления отрезных точек, позволяющих предположить у пациента с ПГПТ наличие ССЗ, был проведен ROC-анализ. Отрезными точками, повышавшими риск обнаружения ССЗ, стали возраст более 56 лет (AUC = 0,782; 95%-й ДИ 0,751–0,812; Рисунок 1, А), СКФ менее 92 мл/мин/1,73м^2 (AUC = 0,714; 95%-й ДИ 0,674–0,753; Рисунок 1, Б) и ИМТ более 28,3 кг/м^2 (AUC = 0,682; 95%-й ДИ 0,645–0,719; Рисунок 1, В). ОШ для сочетания всех трех факторов составило 4,11 (95%-й ДИ 2,99–5,79). Матрица классификаций для выявленных значений представлена в таблице 12.

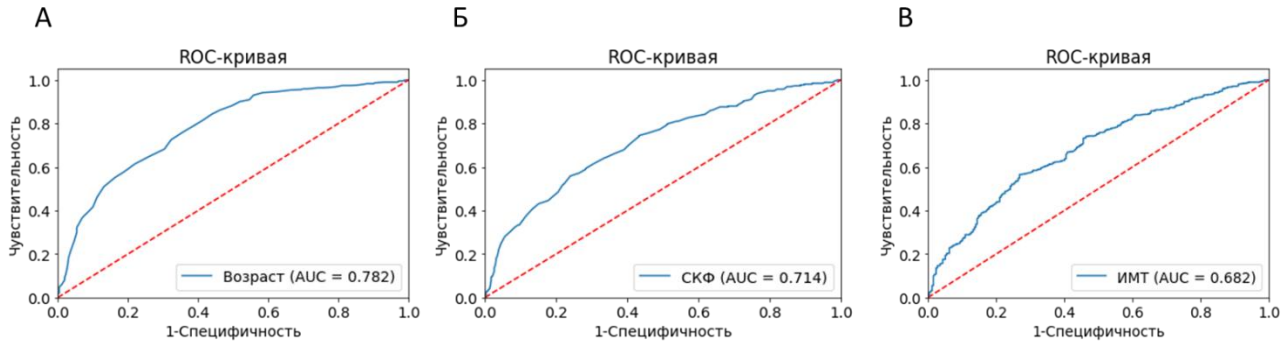

Рисунок 1 – ROC-анализ: **А**) возраста; **Б**) СКФ, **В**) ИМТ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ ССЗ

Таблица 12. Матрица классификаций факторов, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ ССЗ

	ССЗ +	ССЗ -
Возраст ≥ 56. СКФ < 92. ИМТ ≥ 28,30	217	34
Возраст < 56. СКФ ≥ 92. ИМТ < 28,30	24	90

Был проанализирован спектр препаратов, обладающих влиянием на состояние ССС, которые пациенты получали на момент поступления и при выписке. Оценка проводилась по классам препаратов без учета их международных непатентованных названий и дозировок. Результаты оценки представлены в таблице 13.

Таблица 13. Структура антигипертензивной терапии у пациентов при поступлении и на момент выписки из стационара

Группа препаратов	*Пациенты, получавшие препараты при поступлении (n (%), N = 838)*	*Пациенты, получавшие препараты при выписке (n (%), N = 838)*	*n пациентов, которым препараты были назначены*	*n пациентов, которым препараты были отменены*
Бета-блокаторы	250 (29,8%)	277 (33,1%)	62 (7,4%)	35 (4,2%)
иАПФ	158 (18,9%)	155 (18,5%)	46 (5,5%)	49 (5,8%)
БРА	204 (24,3%)	248 (29,6%)	60 (7,2%)	16 (1,9%)
Дигидропиридиновые БКК	147 (17,5%)	210 (25,1%)	72 (8,6%)	9 (1,1%)
Недигидропиридиновые БКК	6 (0,7%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,7%)
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	114 (13,6%)	79 (9,4%)	29 (3,5%)	64 (7,6%)
Петлевые диуретики	23 (2,7%)	31 (3,7%)	17 (2%)	9 (1,1%)
Антагонисты альдостерона	28 (3,3%)	25 (3%)	10 (1,2%)	13 (1,6%)
Ингибиторы карбоангидразы	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Альфа-адреномиметики	2 (0,2%)	3 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	23 (2,7%)	24 (2,9%)	12 (1,4%)	11 (1,3%)

Для дальнейшего анализа были отобраны пациенты с верифицированной артериальной гипертензией (N = 587). Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых пациентами при поступлении и при выписке, значимо отличалось ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона), детальная информация представлена в таблице 14.

Таблица 14. Количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты с артериальной гипертензией получали на момент поступления и при выписке

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов	*При поступлении (n (%), N = 587)*	*При выписке (n (%), N =587)*
0	110 (18,7%)	80 (13,6%)
1	167 (28,4%)	157 (26,7%)
2	187 (31,9%)	199 (33,9%)
3	83 (14,1%)	113 (19,3%)
4	33 (5,6%)	29 (4,9%)
5	7 (1,2%)	9 (1,5%)

Среди всех пациентов с АГ 90 (15,3%) имели 1 степень повышения АД, 306 (52,1%) – 2-ю, 152 (25,9%) – 3-ю; I, II и III стадии заболевания имели, соответственно 73 (12,4%), 286 (48,7%) и 163 (27,7%) человек (в остальных случаях стадирование не было проведено в связи с необходимостью дообследования пациентов). ИБС была диагностирована у 70 (11,9%) пациентов, из них 51 (72,8%) имели стенокардию напряжения, 16 (22,8%) – постинфарктный кардиосклероз.

Острое нарушение мозгового кровообращения присутствовало в анамнезе 36 (6,1%) пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью различных стадий страдало 58 (9,8%) пациентов.

По данным эхокардиографии (данные доступны для 280 пациентов) толщина межжелудочковой перегородки составила 11 [9; 12] мм, задней стенки левого желудочка – 10 [9; 11] мм.

Для дальнейшего анализа указанные пациенты были разделены на три группы по количеству принимаемых ими антигипертензивных препаратов на момент выписки: пациенты группы A не получали медикаментозной терапии (n = 331), группа B получала 1 антигипертензивный препарат (n = 157), группа C – 2 препарата (n = 199), группа D – 3 и более препаратов (n = 151). Указанные группы были сопоставлены по параметрам минерального обмена и наличию классических осложнений гиперпаратиреоза. Результаты сравнения представлены в таблице 15.

Группы различались по возрасту (пациенты группы A были статистически значимо младше) и по ИМТ (он был ниже у пациентов групп A и B). Прием большего числа антигипертензивных препаратов был ассоциирован с более низкой рСКФ. Наименьшее число костных осложнений наблюдалось у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию (и, как уже было сказано выше, более молодых). Статистически значимых отличий между группами по показателям минерального обмена выявлено не было.

Таблица 15. Характеристика параметров минерального обмена в исследуемых группах

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа A (n = 331)*		*Группа B (n = 157)*		*Группа C (n = 199)*		*Группа D (n = 151)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
		n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
Пол, М	–	30 (9,1%)		13 (8,3%)		12 (6,0%)		8 (5,3%)		0,396	
Возраст, лет	–	331	52 [40; 59]	157	62 [56; 68]	199	63 [57; 69]	151	65 [59; 71]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}434$ $p_{2-4} = 0{,}033$ $p_{3-4} = 1$
ИМТ, кг/м^2	20,0–25,0	328	25,6 [22,7; 28,8]	157	28,7 [24,9; 31]	199	29,1 [26; 32,4]	151	31 [27,2; 36,4]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} = 0{,}015$
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	331	2,8 [2,7; 2,9]	157	2,7 [2,6; 2,9]	199	2,8 [2,7; 2,9]	151	2,8 [2,7; 2,9]	0,265	
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	188	1,3 [1,2; 1,4]	91	1,3 [1,2; 1,4]	121	1,3 [1,2; 1,3]	86	1,3 [1,3; 1,4]	0,154	
Ca скорр., ммоль/л	2,15–2,55	328	2,7 [2,6; 2,8]	156	2,6 [2,5; 2,8]	199	2,7 [2,6; 2,8]	150	2,7 [2,6; 2,8]	0,019	
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	325	0,9 [0,8; 1]	151	0,9 [0,8; 1]	192	0,9 [0,8; 1]	148	0,9 [0,8; 1]	0,550	
Креатинин, ммоль/л	50–98	331	67,4 [62; 73,4]	156	69,5 [63,6; 78,6]	198	69,3 [63,5; 81,7]	150	71,9 [65; 85]	**< 0,001**	$p_{1-2} = 0{,}12$ $p_{1-3} = 0{,}021$ $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0{,}644$ $p_{3-4} = 1$
25 (OH) D, нг/мл	30–100	172	21,4 [15,1; 31]	78	25,8 [17,2; 36,3]	95	23,8 [15; 34]	63	24 [16,5; 31,5]	0,077	

Продолжение таблицы 15

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	–	329	92 [82; 102]	156	81,2 [72; 91]	199	81 [69; 90]	150	75,5 [60; 88]	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0,134$ $p_{3-4} = 0,489$
ПТГ, пг/мл	15–65	331	129,6 [101,6; 208,9]	157	129,9 [104,3; 213,8]	199	140,8 [101; 218,8]	150	132,9 [97,6; 208,7]	0,787	
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	320	9 [6,6; 11,2]	152	8,2 [5,8; 10,9]	191	7,7 [4,7; 9,7]	141	5,8 [4; 8,2]	**< 0,001**	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,486$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,085$
ЩФ, Ед/л	40–150	294	83 [65; 112]	139	91 [67; 125]	181	87 [71; 117]	131	85 [69; 111]	0,372	
Остеокальцин, нг/мл	11–43	247	47,3 [32,5; 79,4]	111	42,8 [28,3; 83,5]	153	46,1 [28,7; 75,7]	96	36 [22,2; 55,7]	0,009	
СТХ, нг/мл	0,3–0,57	241	1 [0,6; 1,5]	113	0,9 [0,5; 1,4]	153	0,9 [0,5; 1,3]	96	0,7 [0,5; 1,2]	0,018	
Костные осложнения		331	184 (55,6%)	157	114 (72,6%)	198	136 (68,7%)	151	94 (62,3%)	**< 0,001**	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{1-4} = 0,5$ $p_{2-3} = 1$ $p_{2-4} = 0,157$ $p_{3-4} = 0,627$
Висцеральные осложнения, из них:		331	207 (62,5%)	157	97 (61,8%)	199	125 (62,8%)	151	102 (67,5%)	0,698	
Примечание$^{-1}$ – критерий Краскела – Уоллиса, ^{2} – критерий χ^2, p0 = 0,05/23 = 0,002 (поправка Бонферрони)											

Блок 2. Метаболические нарушения у молодых пациентов с ПГПТ

В исследование были включены 22 пациента с ПГПТ и 19 здоровых добровольцев.

Группы были сопоставимы по полу (p = 0,523; χ^2) и возрасту (см. таблицу 15). Среди пациентов с ПГПТ было 5 (23%) мужчин и 17 (77%) женщин, медиана длительности заболевания составила 3 [1; 5] года.

Костные осложнения ПГПТ имели 4 пациента (18%), нефрокальциноз/нефролитиаз – 16 пациентов (73%), эрозивно-язвенное поражение ЖКТ было выявлено у 1 пациента (5%).

Медиана периода наблюдения пациентов с ПГПТ после ПТЭ составила 14 [9; 17] месяцев.

Пациенты в активной фазе заболевания ожидаемо отличались от группы сравнения более высокими концентрациями ПТГ и кальция и более низкими концентрациями фосфора в сыворотке крови.

Также, ожидаемо, в активной фазе ПГПТ пациенты имели более высокие концентрации сывороточных маркеров костной резорбции, чем здоровые добровольцы. Эти отличия регрессировали в послеоперационном периоде.

В активной фазе заболевания у пациентов с ПГПТ наблюдались более высокие концентрации триглицеридов; указанные отличия сохранялись в послеоперационном периоде. Отличий по иным показателям липидного и пуринового обмена в исследованных группах выявлено не было.

М-индекс был ниже, чем у здоровых добровольцев, как у пациентов в активной фазе ПГПТ, так и после достижения ремиссии заболевания (однако, указанные отличия справедливы лишь на уровне статистической тенденции).

В ходе клэмп-тестов у пациентов в активной фазе ПГПТ отмечались более высокие сывороточные концентрации С-пептида в раннюю фазу секреции инсулина, чем у здоровых добровольцев.

В послеоперационном периоде данные отличия сохранялись на уровне статистических тенденций.

Аналогичная ситуация наблюдалась и во второй фазе секреции инсулина. Схожие закономерности выявлялись при оценке концентраций иммунореактивного инсулина.

При оценке состава массы тела статистически значимых отличий между исследованными группами выявлено не было.

Однако у пациентов в активной фазе ПГПТ ожидаемо отмечалась тенденция к более низкой костной массе, а также наблюдалась тенденция к большему объему и большей массе висцеральной жировой ткани.

Сравнительная характеристика пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания и после ПТЭ по отношению к группе здоровых добровольцев приведена в таблицах 16 и 17.

Таблица 16. Общая характеристика групп с точки зрения минерального обмена

Параметр	*Группа исследования до ПТЭ (группа А)*		*Группа исследования после ПТЭ (группа В)*		*Группа сравнения (группа С)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Возраст	22	37 [34;41]	-	-	19	31 [28;40]	А-С = 0,054
ИМТ, кг/м^2	22	24,6 [23,0;26,2]	15	25,3 [23,8;27,5]	19	24,1	А-В = 0,005* А-С = 0,614 В-С = 0,242
ПТГ, пг/мл	22	136,7 [106,1;246,6]	15	38,8 [30,6;49,2]	19	40,2 [31,1;51,0]	А-В = < **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,918
Са общ., ммоль/л	22	2,9 [2,7;3,0]	15	2,3 [2,2;2,3]	19	2,3 [2,3;2,4]	А-В = < **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,286
Са скорр., ммоль/л	22	2,8 [2,6;3,0]	15	2,2 [2,2;2,3]	19	2,2 [2,1;2,3]	А-В = < **0,001*** А-С = **0,000** В-С = 0,584
Р, ммоль/л	22	0,78 [0,73;0,84]	15	0,94 [0,86;1,09]	19	1,13 [1,08;1,21]	А-В = 0,002* А-С = **0,000** В-С = 0,007
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1.73м^2	22	103 [93;111]	15	99 [89;108]	19	100 [94;106]	А-В = 0,131* А-С = 0,806 В-С = 0,430
ЩФ, Ед/л	20	71 [60;92]	15	44 [37;56]	19	54 [37;61]	А-В = **0,001*** А-С = < **0,001** В-С = 0,451
Остеокальцин, нг/мл	22	47,1 [41,0;77,1]	15	18,6 [11,4;23,5]	19	19,3 [14,9;20,9]	А-В = < **0,000*** А-С = **0,000** В-С = 0,681
СТх, нг/мл	21	0,71 [0,61;1,05]	15	0,27 [0,17;0,43]	-	-	А-В = **0,001***
25(OH)D, нг/мл	22	19 [13;22]	15	29 [21;37]	19	20 [17;25]	А-В = 0,012* А-С = 0,237 В-С = 0,111
Примечание. U-критерий, p_0 = 0,05/35= 0,001							

Таблица 17. Характеристика углеводного, жирового и пуринового обмена в исследуемых группах исходно

Параметр	*Группа исследования до ПТЭ (группа А)*		*Группа исследования после ПТЭ (группа В)*		*Группа сравнения (группа С)*		*p*
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Рутинные исследования							
Глюкоза натощак, ммоль/л	22	5,04 [4,63; 5,24]	15	4,82 [4,48; 5,02]	19	4,88 [4,50; 5,20]	А-В = 0,069* А-С = 0,708 В-С = 0,391

Продолжение таблицы 17

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
Глюкоза, 120 мин в ходе ПГТТ, ммоль/л	22	5,51 [4,56; 6,48]	14	5,52 [4,72; 7,23]	18	4,87 [4,40; 5,70]	A-B = 0,331* A-C = 0,219 B-C = 0,107
HвA1c, %	22	5,4 [5,2; 5,5]	15	5,6 [5,3; 5,8]	18	5,3 [5,1; 5,5]	A-B = 0,002* A-C = 0,968 B-C = 0,007
ОХ, ммоль/л	22	5,0 [4,6; 5,6]	15	5,2 [4,5; 5,7]	19	5,2 [4,3; 5,5]	A-B = 0,307* A-C = 0,826 B-C = 0,584
ЛПНП, ммоль/л	22	3,2 [2,6; 3,8]	15	3,4 [2,5; 3,8]	19	3,4 [2,5; 3,6]	A-B = 0,334* A-C = 0,948 B-C = 0,537
ЛПВП, ммоль/л	22	1,4 [1,2; 1,7]	15	1,3 [1,2; 1,7]	19	1,5 [1,2; 1,7]	A-B = 0,650* A-C = 0,708 B-C = 0,811
ТГ, ммоль/л	22	1,2 [1,0; 1,4]	14	1,3 [1,0; 1,7]	19	0,8 [0,6; 1,0]	A-B = 0,300* A-C = **< 0,001** B-C = **< 0,001**
Мочевая кислота, мкмоль/л	21	290 [246; 366]	15	268 [237; 353]	19	248 [228; 351]	A-B = 0,124* A-C = 0,187 B-C = 0,537
Маркеры состояния жировой ткани							
Адипонектин, мкг/мл	22	6,87 [4,39; 8,83]	22	3,88 [0,00; 8,81]	18	7,23 [4,81; 10,79]	A-B = 0,082* A-C = 0,757 B-C = 0,957
Лептин, мкг/л	22	12,51 [4,36; 18,78]	22	4,52 [0,00; 18,42]	18	7,09 [6,28; 11,71]	A-B = 0,149* A-C = 0,251 B-C = 0,325
Результаты клэмп-тестов							
М-индекс	22	5,55 [4,20;7,47]	14	6,17 [4,77;6,77]	17	8,14 [7,00;10,59]	A-B = 0,975* A-C = 0,001 B-C = 0,001
С-пептид 0–12', AUC	21	61,9 47,4;73,1]	14	53,9 44,7;65,3]	17	37,6 [36,1;42,6]	A-B = 0,397* A-C = **< 0,001** B-C = 0,003
С-пептид 15–125', AUC	21	159,8 145,9;187,8]	14	169,0 [149,7;187,0]	17	131,6 [115,2;175,2]	A-B = 0,706* A-C = 0,023 B-C = 0,023
ИРИ 0–12', AUC	21	648,2 [450,3;792,7]	14	500,8 [268,1;693,9]	18	302,60 [258,9;418,1]	A-B = 0,124* A-C = **< 0,001** B-C = 0,032
ИРИ 15–125', AUC	21	1150,2 [966,4;1371,3]	14	1017,1 [930,6;1174,4]	18	767,8 [657,1;1090,0]	A-B = 0,109* A-C = **< 0,001** B-C =0,077
ИРИ 0–12', AUC	21	648,2 [450,3;792,7]	14	500,8 [268,1;693,9]	18	302,60 [258,9;418,1]	A-B = 0,124* A-C = **< 0,001** B-C = 0,032

Продолжение таблицы 17

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
ИРИ 0–12', AUC	21	648,2 [450,3;792,7]	14	500,8 [268,1;693,9]	18	302,60 [258,9;418,1]	A-B = 0,124* A-C = < **0,001** B-C = 0,032
ИРИ 15–125', AUC	21	1150,2 [966,4;1371,3]	14	1017,1 [930,6;1174,4]	18	767,8 [657,1;1090,0]	A-B = 0,109* A-C = < **0,001** B-C =0,077
Total Body							
% жировой массы, %	22	37,3 [27,7;39,1]	11	37,7 [26,9;41,6]	14	35,4 [29,8;36,1]	A-B = 0,013* A-C = 0,451 B-C = 0,647
Общая жировая масса, кг	22	24,3 [16,7;27,5]	11	27,9 [15,0;31,5]	14	21,7 [19,6;23,9]	A-B = 0,041* A-C = 0,451 B-C = 0,466
Тощая масса, кг	22	40,2 [37,6;45,6]	11	45,8 [37,6;51,2]	14	40,7 [39,7;44,1]	A-B = 0,213* A-C = 0,432 B-C = 0,767
Минеральная масса, кг	22	2,2 [2,0;2,5]	11	2,5 [2,3;2,8]	14	2,5 [2,4;2,8]	A-B = 0,050* A-C = 0,004 B-C = 0,609
Скелетно-мышечный индекс, кг/м^2	21	6,85 [6,53;7,76]	11	6,96 [6,78;7,24]	14	7,07 [6,50;7,81]	A-B = 0,594* A-C = 0,702 B-C = 0,643
Объем висцеральной жировой ткани, см^3	21	75 5 [404;1080]	9	665 [225;1324]	14	320 [223;429]	A-B = 0,028* A-C = 0,006 B-C = 0,096
Масса висцеральной жировой ткани, г	21	712 [381;1019]	9	628 [212;1249]	14	301 [210;404]	A-B = 0,028* A-C = 0,006 B-C = 0,096
Примечание – *– W-критерий, в остальных случаях – U-критерий, p_0 = 0,05/36= 0,001							

В послеоперационном периоде среди 14 пациентов, продолживших участие в исследовании, ИР наблюдалась у 42,9%, при этом положительная динамика (увеличение М-индекса на 1 мг/кг×мин и более) отмечена у 5 человек (35,7%), отсутствие изменений (при исходном М-индексе более 6 мг/кг×мин) – у 3 (21,4%), отрицательная динамика (уменьшение М-индекса на 1 мг/кг×мин и более) – у 6 (42,9%). Лица, у которых после радикальной ПТЭ улучшилась или не изменилась чувствительность тканей к инсулину, имели более высокие послеоперационные уровни остеокальцина (23,4 [18,2; 29,6] нг/мл против 12,9 [10,1; 16,9] нг/мл, p = 0,024) и меньшее процентное содержание жировой ткани (28,5 [26,9; 37,7] % против 41,6 [40,5; 44,4] %, p = 0,037) по сравнению с подгруппой отрицательной динамики по ИР (U-критерий, p_0 = 0,05/22= 0,002). Значимых различий по дооперационным показателям минерального обмена в этих подгруппах не выявлено.

В отношении показателей иммунореактивного инсулина положительная динамика в виде снижения его концентрации в первую фазу секреции после опе-

рации отмечена у 7 пациентов (50%), повышение – у 3 (21,4%), отсутствие изменений – у четверых (28,6%); во вторую фазу секреции – снижение концентрации иммунореактивного инсулина выявлено у 9 человек (64,3%), повышение – также у 3 (21,4%), без изменений – у двоих (14,3%). При этом подгруппы с положительной динамикой статистически значимо не отличались от подгрупп с отрицательной динамикой или отсутствием изменений по другим показателям жирового, углеводного минерального обмена.

При оценке взаимосвязей параметров различных видов обмена (метод Спирмена, $p_0 = 0,05/231 = 0,00002$) выявлена тенденция к положительной корреляции уровня ПТГ и объема и массы висцеральной жировой ткани ($r_1 = 0,511$, $p_1 = 0,043$ и $r_2 = 0,511$, $p_2 = 0,043$, соответственно). Кроме того, отмечена тенденция к ассоциации гиперкальциемии со снижением уровня холестерина ЛПВП (для Са скорр. $r = -0,564$, $p = 0,023$), что подтверждает связь заболевания с развитием дислипидемии. Показатель общего холестерина ожидаемо зависел от СКФ ($r = -0,504$, $p = 0,046$). Корреляционный анализ также продемонстрировал тенденцию к отрицательной взаимосвязи маркеров костного обмена и уровня гликированного гемоглобина (для ОК $r_1 = -0,530$, $p_1 = 0,035$, для CTx $r_2 = -0,548$, $p_2 = 0,028$).

Блок 3. Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ПГПТ

3.1 Активность РААС у пациентов с ПГПТ

В исследование были включены 56 пациентов с ПГПТ, которые были подразделены на 2 группы. В группу контроля вошли 27 относительно здоровых добровольцев.

В группе 1 мужчины составляли 14,3% (n = 8), женщины – 85,7 % (n = 48), соотношение 1:6. Медиана возраста 50,5 лет [37,5; 57,5], СКФ 97,8 мл/мин/1,73м^2 [92,8; 103,1]. 34 % пациентов (n = 19) получали терапию ИАПФ/БРА по поводу АГ (подгруппа Б1). Показатели систолического и диастолического АД в подгруппе А1 составили 120 мм рт. ст. [120; 130] и 80 мм рт. ст. [80; 80] соответственно, в подгруппе Б1 – 136 мм рт. ст. [120; 150] и 80 мм рт. ст. [80; 90] соответственно. При сравнении группы 1 со здоровыми добровольцами при ПГПТ определялся более низкий уровень АРП ($p < 0,001$) и более высокий уровень АТ II ($p < 0,001$) при отсутствии различий по показателям альдостерона ($p = 0,090$).

В группе 1 на 3-и сутки после ПТЭ зафиксировано статистически значимое снижение уровня альдостерона сыворотки ($p = 0,009$) и тенденция к снижению АРП ($p = 0,030$) при отсутствии значимого изменения АТ II ($p = 0,070$) (таблица 18).

До операции в группе 1 отмечена умеренная корреляция показателей ПТГ и АРП ($p = 0,014$; $r = 0,33$). В раннем послеоперационном периоде показатель кальция крови положительно коррелировал с АРП ($p = 0,020$; $r = 0,31$) и альдостероном сыворотки ($p = 0,030$; $r = 0,3$). Во всех случаях после применения поправки Бонферрони взаимосвязи параметров не достигли статистической значимости ($p_{adj} = 0,010$).

При сравнительном анализе подгрупп А1 и Б1 значимых различий по показателям сывороточного кальция, фосфора и ПТГ как в до-, так и раннем послеоперационном периоде не выявлено, однако до проведения ПТЭ отмечена тен-

денция к повышению уровня АТ II ($p = 0,016$; $p_{adj} = 0,0045$) у пациентов без терапии ИАПФ/БРА. Статистически значимое снижение уровня альдостерона на 3 сутки после операции наблюдалось только в подгруппе А1 ($p = 0,004$) (рис. 2), у этих пациентов зафиксирован более низкий показатель АРП ($p = 0,006$; $p_{adj} = 0,0045$) в раннем послеоперационном периоде относительно подгруппы Б1.

Таблица 18. Показатели минерального обмена и РААС в общей группе исследования и группе контроля

Параметр	*Группа исследования (N = 56)*			*Группа контроля (N = 27)*	
	До ПТЭ	3-и сутки после ПТЭ	p*, критерий Вилкоксона	Me [Q_1; Q_3]	p**, критерий Манна-Уитни
	Me [Q_1; Q_3]	Me [Q_1; Q_3]			
Кальций общий, ммоль/л	2,73 [2,61; 2,97]	2,21 [2,1; 2,33]	< 0,001	2,45 [2,42; 2,49]	< 0,001
ПТГ, пг/мл	124,9 [103,85; 165,95]	31,14 [18,41; 34,93]	< 0,001	32,94 [27,2; 41,6]	< 0,001
Фосфор, ммоль/л	0,87 [0,76; 1]	-	-	1,27 [1,13; 1,38]	< 0,001
АРП, нг/мл х ч	0,34 [0,17; 1,34]	0,26 [0,08; 0,99]	0,030	1,23 [0,74; 2,24]	< 0,001
Альдостерон, пг/мл	107,3 [84,77; 131,5]	98,06 [76,54; 124,68]	0,009	82,42 [55,71; 143,05]	0,090
АТ II, пг/мл	38,97 [33; 44,19]	40,02 [33,83; 47,46]	0,070	25,64 [20,14; 35,44]	< 0,001

Примечание – * – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_0 = 0,010$; ** – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_0 = 0,008$

В подгруппе А1 выявлена статистически значимая корреляция уровня ПТГ с АТ II в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,007$; $r = 0,44$; $p_{adj} = 0,010$).

Динамическая оценка активности компонентов РААС через 12 месяцев после радикального лечения проведена у 27 пациентов (группа 2), с учетом выбывания участников в силу различных причин (Рисунок 3). В исследуемой группе 11,1% составили мужчины (n = 3), 88,9 % - женщины (n = 24), соотношение – 1:8, медиана возраста 55 лет [37; 59]. 37 % обследуемых (n = 10) получали терапию ИАПФ/БРА.

С учетом малочисленности подгрупп, показатели систолического и диастолического АД описаны в общей группе 2 и составили 120 мм рт. ст. [120; 130] и 80 мм рт. ст. [80; 80] соответственно, СКФ 94,5 мл/мин/1,73 м^2 [91,7; 106,6].

В группе 2 отмечена тенденция к повышению АРП через 12 месяцев ($p = 0,018$), а также к снижению АТ II ($p = 0,032$) относительно исходных значений. Значимых изменений уровня альдостерона на данной выборке не продемонстрировано ($p = 0,737$). В отсроченном периоде при достижении ремиссии заболевания показатели РААС не отличались от таковых в группе контроля (таблица 19).

Таблица 19. Показатели минерального обмена и РААС в группе долгосрочного наблюдения и группе контроля

Параметр	*Группа исследования (N = 27)*			*Группа контроля (N = 27)*	
	До ПТЭ	12 месяцев после ПТЭ	p*, критерий Вилкоксона	Me [Q_1; Q_3]	p**, критерий Манна – Уитни
	Me [Q_1; Q_3]	Me [Q_1; Q_3]			
Кальций общий, ммоль/л	2,74 [2,66; 2,9]	2,3 [2,22; 2,34]	< 0,001	2,45 [2,42; 2,49]	< 0,001[1] 0,079[2]
ПТГ, пг/мл	123,8 [85,8; 203]	30,12 [26,15; 45,9]	< 0,001	32,94 [27,2; 41,6]	< 0,001[1] 0,961[2]
Фосфор, ммоль/л	0,87 [0,77; 1]	1,13 [1,07; 1,22]	< 0,001	1,27 [1,13; 1,38]	< 0,001[1] 0,017[2]
АРП, нг/мл х ч	0,49 [0,11; 1,8]	0,88 [0,7; 2,19]	0,018	1,23 [0,74; 2,24]	0,020[1] 0,790[2]
Альдостерон, пг/мл	114 [79; 141]	106,6 [64,4; 166,6]	0,737	82,42 [55,71; 143,05]	0,140[1] 0,380[2]
АТ II, пг/мл	38 [30; 42,2]	25 [17,7; 33,2]	0,032	25,64 [20,14; 35,44]	0,040[1] 0,800[2]

Примечание. * – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони p_0 = 0,008; ** – критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони p_0 = 0,004; [1] – сравнение показателей группы исследования до ПТЭ и группы контроля; [2] – сравнение показателей группы исследования через 12 месяцев после ПТЭ и группы контроля

При детальном анализе пациентов на терапии ИАПФ/БРА и без нее значимая динамика АТ II (p = 0,007) и АРП (p = 0,001) через год после ПТЭ прослеживалась лишь в подгруппе А2, хотя подгруппы значимо не различались ни по уровню сывороточного кальция (p = 0,390), фосфора (p = 0,170) или ПТГ (p = 0,860), ни по показателям АРП (p = 0,980), альдостерона (p = 0,500) или АТ II (p = 0,800).

В группе 2 продемонстрированы корреляции фосфора с АРП (p = 0,026; r = -0,46) до операции и ПТГ с АТ II (p = 0,030; r = 0,42) спустя 12 месяцев после ПТЭ, не достигшие статистической значимости после поправки Бонферрони, p_{adj} = 0,007. При рассмотрении отдельных подгрупп пациентов в зависимости от приема ИАПФ/БРА, так же как и в группе контроля взаимосвязей параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС не выявлено.

3.2 Эндотелиальная дисфункция при ПГПТ

В данное исследование были включены 45 пациентов с ПГПТ и 20 относительно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Среди пациентов с ПГПТ длительность заболевания составляла 2 [1; 5] года при дебюте ПГПТ в 45 [36; 52] лет. Из осложнений ПГПТ 4 пациента (8,9%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы, снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза при денситометрии было выявлено у 15 пациентов (33,3%); нефрокальциноз/нефролитиаз имелся у 21 пациента (46,7%); эрозивно-язвенное поражение ЖКТ - у 9 пациентов (20,0%). Все пациенты были прооперированы по поводу ПГПТ, по данным послеоперационного гистологического исследования у 43 (95,6%) причиной ПГПТ являлась аденома,

у 2 (4,4%) – атипическая аденома. Данные проведенных исследований приведены в таблице 20, как и результаты статистического анализа.

Таблица 20. Характеристика исследованных групп

Параметр	*Референсный диапазон*	*Группа исследования*		*Группа сравнения*		*p*
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	n	
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Демографическая характеристика						
Возраст, лет	–	49 [39; 55]	45	47 [39; 57]	20	0,743*
Пол, М	–	5 (11,1%; 0,7–24,1%)	45	2 (10,0%; 1,2–31,7%)	20	0,894**
ИМТ, кг/м^2	20–25	24,9 [23,1; 28,1]	45	24,0 [20,6; 25,1]	20	0,022*
Минеральный обмен						
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,75 [2,67; 2,90]	45	2,36 [2,30; 2,41]	20	0,000*
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,30 [1,25; 1,34]	44	1,11 [1,09; 1,14]	20	0,000*
Ca скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,71 [2,58; 2,82]	42	2,24 [2,19; 2,30]	20	0,000*
ПТГ, пг/мл	15–65	123,8 [106,8; 167,5]	45	44 [34; 52]	20	0,000*
25 (OH) D, нг/мл	30–100	23 [17; 34]	45	38 [32; 42]	20	< 0,001*
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,84 [0,75; 0,95]	44	1,16 [1,11; 1,23]	20	0,000*
Мочевина	3,2–7,4	4,5 [3,9; 5,5]	44	4,1 [3,8; 5,9]	20	0,884*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	–	97 [80; 103]	45	96,5 [90,0; 102,5]	20	0,765*
Остеокальцин, нг/мл	14–42	42 [26; 58]	40	–	–	–
β-кросс-лапс, нг/мл	0,10–0,85	0,62 [0,51; 0,95]	40	–	–	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	71 [58; 98]	42	61 [50; 73]	20	0,072*
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8,0	8,5 [6,1–10,4]	39	–	–	–
Углеводный, жировой и пуриновый обмен						
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	5,3 [4,7; 5,9]	45	5,0 [4,8; 6,6]	20	0,235*
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	3,2 [2,6; 3,8]	44	3,4 [2,6–4,9]	20	0,501*
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,4 [1,2; 1,7]	44	1,5 [1,4; 1,8]	20	0,125*
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	1,1 [0,9; 1,4]	45	1,1 [0,8; 2,2]	20	0,870*

Продолжение таблицы 20

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Мочевая кислота, мкмоль/л	202–416	315 [241; 364]	41	247 [206; 319]	20	0,155*
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	4,9 [4,6; 5,3]	45	4,9 [4,7; 5,3]	20	0,624*
Данные эхокардиографии и УЗДС БЦА и артерий нижних конечностей						
Объем левого предсердия, мл	22–52	40 [35; 47]	45	52 [41; 58]	20	0,003*
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49–115, женщины 43–95	69 [60; 81]	45	75 [65; 83]	20	0,374*
Кальциноз клапанов	–	2 (4,4%; 0,5–15,1%)	45	2 (10,0%; 1,2–31,7%)	20	0,390**
Атеросклероз БЦА	–	17 (40,5%; 25,6–56,7%)	42	13 (65,0%; 40,8–84,6%)	20	0,071**
Толщина КИМ ВСА, мм	< 0,9	0,8 [0,7; 0,9]	42	1,0 [0,7; 1,1]	20	0,070*
Атеросклероз артерий нижних конечностей	–	13 (31,0%; 17,6–46,1%)	42	8 (40,0%; 19,1–63,9%)	20	0,482**
Толщина КИМ ОБА, мм	< 0,9	0,6 [0,6; 0,9]	42	0,7 [0,6; 0,8]	20	0,474*
Наличие медиакальциноза артерий нижних конечностей	–	2 (4,8%; 0,6–16,2%)	42	3 (15,0%; 3,2–37,9%)	20	0,166**
Данные фотоплетизмографии						
AIp75%, %	–	9,45 [0,40; 16,00]	42	0,35 [-9,15; 5,80]	20	0,005*
AIp%, %	–	8,35 [-5,80; 18,40]	42	-3,10 [-14,75; 3,00]	20	0,004*
SI, м/сек	–	7,55 [7,20; 7,80]	42	7,85 [7,20; 8,20]	20	0,216*
%ED, %	–	35,0 [31,0; 36,0]	42	36,5 [35,0; 38,0]	20	0,002*
RI, %	–	34,3 [23,0; 38,5]	42	24,2 [20,3; 25,5]	20	0,157*
Маркеры эндотелиальной дисфункции						
Эндоглин, нг/мл	–	11,2 [8,1; 13,3]	44	14,2 [11,4; 16,2]	20	0,003*

Примечание – * – критерий Манна – Уитни; **– критерий χ^2; p_0 = 0,05/38 = 0,001 (поправка Бонферрони), ДИ – доверительный интервал (по Клопперу – Пирсону)

Ожидаемо в группе пациентов с ПГПТ показатели ПТГ и кальциемии были выше, а фосфатемии – ниже, чем в группе сравнения. Статистически значимых различий между группами по показателям жирового, пуринового и углеводного обмена выявлено не было.

При эхокардиографии объем левого предсердия был выше в группе сравнения, также в этой группе чаще выявлялись признаки уплотнения створок клапанов сердца. Отличий по частоте атеросклероза и толщине ИМ между группами выявлено не было. По данным плетизмографии большая продолжительность систолы и более высокая скорость пульсовой волны наблюдались у пациентов с ПГПТ. Концентрация эндоглина в сыворотке крови в группе ПГПТ была ниже. Однако, после применения поправки на множественные сравнения, описанные тенденции не достигли уровня статистической значимости (за исключением таковых для показателей минерального обмена).

Положительные корреляции выявлены между значениями альбумин-скорректированного кальция и ПТГ сыворотки крови и значениями Alp75%, Alp%; между ПТГ и показателем sPa.

Отрицательные корреляции обнаружены между концентрациями альбумин-скорректированного кальция и ЛПВП, %ED и эндоглина. Аналогичные закономерности выявлены и для концентраций ПТГ. Результаты корреляционного анализа приведены в таблице 21; даны только значения, достигшие уровня значимости $p < 0,05$.

Нежелательных явлений в ходе проведения исследований не отмечено.

Таблица 21. Результаты корреляционного анализа в объединенной группе пациентов

Параметр 1	*Параметр 2*	*n*	*r*	*p*
Ca скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	65	-0,331	0,007
	Alp75%, %	62	0,343	0,006
	Alp, %	62	0,320	0,011
	%ED, %	62	-0,232	0,069
	Эндоглин, нг/мл	62	-0,345	0,006
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	65	-0,331	0,007
	Alp75%, %	65	0,433	<0,001
	Alp, %	65	0,445	<0,001
	%ED, %	65	-0,316	<0,010
	Эндоглин, нг/мл	69	-0,431	<0,001
Примечание – $p_0 = 0,05/27 = 0,002$ (поправка Бонферрони)				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

Нами продемонстрирована тенденция к снижению уровня гликемии, мочевой кислоты и концентрации инсулина, а также нормализация показателей работы РААС после радикальной ПТЭ. Остальные исследованные параметры значимо не изменялись, что может свидетельствовать о необратимости развивающихся нарушений или о необходимости более продолжительной реабилитации и наблюдении пациентов после достижения ремиссии ПГПТ.

ВЫВОДЫ

1. При первичном гиперпаратиреозе наблюдается высокая, превышающая популяционную частота сердечно-сосудистых заболеваний, что продемонстрировано как на данных регистра, так и на данных профильного отделения. Риск сердечно-сосудистых заболеваний в данной когорте больных повышается в 3,75 раза уже при начальных отклонениях классических факторов риска (т.е. возрасте старше 56 лет, рСКФ менее 92 мл/мин/1,73м^2, ИМТ более 28,3 кг/м^2).

2. Частота гиперурикемии среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом превышает популяционную, при этом частота нарушений углеводного обмена и дислипидемий в целом соответствует таковой в российской популяции.

3. Пациенты с ПГПТ, по сравнению с группой контроля, при равной степени наличия избыточного веса и эквивалентных концентрациях гормонов жировой ткани, характеризуются измененным гормонально-метаболическим профилем: сниженной чувствительностью к инсулину по результатам эугликемического клэмп-теста, более высокой концентрацией базального и стимулированного инсулина по данным гипергликемического клэмп-теста. Таким образом, нарушения углеводного обмена при первичном гиперпаратиреозе характерны даже для пациентов, не имеющих в анамнезе диабета и/или предиабета.

4. После хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза у пациентов сохраняются нарушения углеводного и липидного обмена, а именно более высокая концентрация инсулина в обе секреторные фазы при меньшем значении М-индекса, а также более высокий уровень триглицеридов. Это подчеркивает необходимость скрининга нарушений углеводного обмена даже после достижения ремиссии заболевания.

5. С персистенцией нарушений углеводного обмена у пациентов с ПГПТ в послеоперационном периоде ассоциировано не только более высокое процентное содержание жировой ткани, но и более низкие сывороточные концентрации остеокальцина.

6. Первичный гиперпаратиреоз характеризуется нарушением функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, проявляющемся в снижении активности ренина плазмы и повышении сывороточной концентрации ангиотензина II, даже у нормотензивных пациентов, то есть на доклиническом этапе развития артериальной гипертензии. В послеоперационном периоде указанные изменения регрессируют, что подчеркивает важность радикального лечения первичного гиперпаратиреоза для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на их доклинической стадии.

7. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом, даже не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена, выявляются признаки эндотелиальной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с классическими осложнениями у всех пациентов с верифицированным ПГПТ рекомендовано определение показателей глюкозы натощак, мочевой кислоты и оценка липидного профиля крови с целью своевременной диагностики и лечения патологии углеводного, жирового и пуринового обмена.

2. В современный алгоритм диагностического поиска при ПГПТ помимо обследования костной системы, почек и ЖКТ целесообразно включить оценку состояния сердечно-сосудистой системы, контроль за модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано определение уровня альбумин-скорректированного кальция в качестве скрининга ПГПТ.

4. После достижения ремиссии ПГПТ пациентам рекомендовано продолжение наблюдения с ежегодной оценкой как показателей минерального (альбумин-скорректированный кальций, ПТГ), так и углеводного (глюкоза натощак), жирового (липидный профиль крови) и пуринового обмена (мочевая кислота).

5. Пациентам с ПГПТ и наличием артериальной гипертензии рекомендована консультация кардиолога в связи с высокой частотой неадекватной медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных научных результатов диссертации

1. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах / **Е. А. Добрева**, Е. Е. Бибик, А. К. Еремкина [и др.] – DOI 10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638 // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 630–638.

2. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, **Е. А. Добрева** [и др.]. – DOI 10.14341/probl9946 // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 300–310.

3. Нарушения углеводного и жирового обмена у женщин с первичным гиперпаратиреозом: результаты поперечного исследования / Н. Г. Мокрышева, **Е. А. Добрева,** С. С. Мирная, И. И. Дедов. – DOI 10.14341/DM9450 // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 8–13.

4. Особенности поражения глаз при первичном гиперпаратиреозе / Н. Г. Мокрышева, Д. В. Липатов, **Е. А. Добрева,** Е. Е. Бибик. – DOI 10.14341/omet9787 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 1 (16). – С. 3–6.

5. Анализ кальциемии у жителей городов Химки и Коломна Московской области / **Е. А. Добрева,** С. С. Мирная, В. Л. Володичева [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20202305199// Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 99–104.

6. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе / **Е. А. Добрева**, Е. Е. Бибик, А. К. Еремкина [и др.]. – DOI 10.14341/DM12436 // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 459–466.

7. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра / **Е. А. Добрева**, А. К. Еремкина, С. С. Мирная [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20202306226. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6-2. – С. 26–35.

8. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / **Е. А. Добрева**, Е. Е. Бибик, А. К. Еремкина [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2020.10.000725 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 63–69.

9. Метаболический профиль пациентов молодого возраста с первичным гиперпаратиреозом / Е. Е. Бибик, **Е. А. Добрева**, А. Р. Айнетдинова [и др.]. – DOI 10.14341/omet12771 // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 236–244.

10. Экскреторная функция почек при первичном гиперпаратиреозе: кардиоренальный синдром / С. С. Мирная, И. С. Маганева, **Е. А. Добрева**, Н. Г. Мокрышева. – DOI 10.36485/1561-6274-2021-25-1-59-69 // Нефрология. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 59–69.

11. Анализ антигипертензивной терапии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное исследование / А. М. Горбачева, Е. Е. Бибик, **Е. А. Добрева** [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20222512155 // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, – № 12. – С. 55–63.

12. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование / А. М. Горбачева, Е. Е. Бибик, **Е. А. Добрева** [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20222508154 // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 8. – С. 54–66.

13. Растворимый эндоглин – потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование / А. М. Горбачева, Е. Е. Бибик, **Е. А. Добрева,** А. Р. Елфимова, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева. – DOI 10.14341/omet12923 // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 4. – С. 358-368.

14. Изменения метаболических параметров у пациентов с первичным гиперпаратиреозом различных возрастных групп / Е. Е. Бибик, А. М. Горбачева, **Е. А. Добрева,** А. Р. Елфимова, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева. – DOI 10.14341/omet12887 // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 3 (19). – С. 242–251.

В других изданиях:

15. Different treatment strategies in primary hyperparathyroidism during pregnancy / A. Eremkina, E. Bibik, S. Mirnaya, J. Krupinova, A. Gorbacheva, **E.**, **Dobreva,** N. Mokrysheva. – DOI 10.1007/s12020-022-03127-3 // Endocrine. – 2022. – № 77. – P. 556–560.

16. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism / E. V. Kovaleva, A. K. Eremkina, A. R. Elfimova, J. A. Krupinova, E. E. Bibik, I. S. Maganeva, A. M. Gorbacheva, **E. A. Dobreva**, G. A. Melnichenko, N. G. Mokrysheva – DOI 10.3389/fendo.2022. 800119 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13 (16). – P. 800119.

17. Serum circulating miRNA-342-3p as a potential diagnostic biomarker in parathyroid carcinomas: A pilot study / J. Krupinova, N. Mokrysheva, V. Petrov, E. Pigarova, A. Eremkina, **E. Dobreva**, A. Ajnetdinova, G. Melnichenko, A. Tiulpakov. – DOI 10.1002/edm2.284 // Endocrinol. Diabetes Metab. – 2021. – Vol. 4 (4). – P. e00284.

18. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism / A. Eremkina, J. Krupinova, **E. Dobreva**, A. Gorbacheva, E. Bibik, M. Samsonova, A. Ajnetdinova, N. Mokrysheva. – DOI 10.1530/EC-20-0380 // Endocr. Connect. – 2020. – Vol. 9 (10). – P. 1019–1027.

19. Primary hyperparathyroidism in young patients is associated with metabolic disorders: a prospective comparative study / E. Bibik, **E. Dobreva**, A. Elfimova, et al. – DOI 10.1186/s12902-023-01302-9// BMC Endocr Disord. – 2023. – Vol. 23 (57). – P. 1-9.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРП – активность ренина плазмы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
БЦА – брахиоцефальные артерии
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
МЗ – метаболические заболевания
ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПГПТ – пероральный глюокозотолерантный тест
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИ – референсный интервал
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СТХ – С-концевой телопептид коллагена 1 типа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиография
AIp% – периферический индекс аугментации
AIp75% – периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин
AUC – Area Under Curve, площадь под кривой
RI – индекс отражения
SI – индекс жесткости крупных артерий
%ED – продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла