На правах рукописи

Горбачева Анна Максимовна

Первичный гиперпаратиреоз и артериальная гипертензия: патогенетические ассоциации и выбор антигипертензивной терапии

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

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

Научный руководитель:

Мокрышева Наталья Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Суплотова Людмила Александровна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России

Брагина Анна Евгеньевна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр 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 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – частое эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной или высоконормальной сывороточной концентрацией кальция в сочетании с гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПТГ). Классическими осложнениями ПГПТ являются нефрокальциноз/нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани и эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [Мокрышева Н.Г. и др., 2019]. В последнее время всё больше внимания уделяется т.н. неклассическим осложнениям ПГПТ, в частности, патологии сердечно-сосудистой системы.

Так, известно, что ПГПТ ассоциирован с повышенным риском артериальной гипертензии (АГ): её распространенность в популяции больных с ПГПТ составляет от 40% до 65% [Concistrè и др., 2018; Heyliger и др., 2009; Schiffl, Lang, 2011; Tordjman и др., 2010]. При анализе американской базы данных National Inpatient Sample (n= 37 922) установлено, что ПГПТ является независимым фактором риска артериальной гипертензии [Kalla и др., 2017]. По всей видимости, важную роль в развитии артериальной гипертензии при ПГПТ играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [Zheng и др., 2020]. Более того, известно, что ряд антигипертензивных препаратов (в частности, блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов РААС, иРААС) способен влиять на показатели минерального обмена (в том числе у пациентов без ПГПТ).

Также в общей популяции повышение сывороточной концентрации ПТГ ассоциировано с более активным атерогенезом [Hagström и др., 2014]. У пациентов с ПГПТ выше показатели артериальной жесткости, нарушена поток-опосредованная дилатация сосудов [Dural и др., 2016; Rosa и др., 2011]. В некоторых работах ПГПТ рассматривается как самостоятельный предиктор повышенной жесткости стенки аорты [Rubin и др., 2005; Smith и др., 2000]. Кроме того, кальций и ПТГ способны воздействовать на эндотелиальные клетки сосудов, экспрессию эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных соединений, вызывая так называемую эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся в нарушении ангиогенеза и поток-зависимого расширения [Gambardella и др., 2018].

Однако, на сегодняшний день данные о состоянии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ, в особенности в российской популяции, органичены. В то же время, подробное изучение состояния сердечно-сосудистой системы в целом и состояния функции эндотелия в частности у пациентов с верифицированным ПГПТ необходимо для совершенствования алгоритмов обследования, определения показаний к радикальному лечению и формированию подходов к лечению и профилактике сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных.

Цель исследования

Исследовать патогенетические ассоциации между состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и функции эндотелия с показателями минерального обмена, а также оценить частоту и характеристики артериальной гипертензии, в том числе, антигипертензивную терапию у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Задачи исследования

1. Изучить активность компонентов РААС и параметры кальциевого обмена у пациентов с манифестным ПГПТ и нормотонией в активной фазе заболевания, раннем послеоперационном периоде и через год после хирургического лечения.
2. Провести оценку наличия эндотелиальной дисфункции и состояния сосудистого русла у пациентов с ПГПТ без известных сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена в активной фазе заболевания.

3. Оценить частоту артериальной гипертензии и определить факторы, ассоциированные с её наличием у пациентов старше 18 лет с подтвержденным ПГПТ в активной фазе заболевания.
4. Проанализировать взаимосвязь принимаемой пациентами с ПГПТ антигипертензивной терапии с показателями минерального обмена.

Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что в активной фазе заболевания нормотензивные пациенты с ПГПТ отличаются более низкой активностью ренина плазмы и более высокими сывороточными концентрациями ангиотензина II. Кроме того, показано, что данные изменения регрессируют в отложенном послеоперационном периоде. Впервые в Российской Федерации проведен комплекс исследований, направленных на изучение эндотелиальной дисфункции при ПГПТ, оценка сывороточной концентрации эндоглина при ПГПТ проведена впервые в мире. Установлено, что для пациентов с ПГПТ характерна более высокая жесткость сосудов и более низкая сывороточная концентрация эндоглина. В исследовании уточнены данные, касающиеся частоты АГ при ПГПТ за счет, с одной стороны, достаточно большого объема выборки, с другой – за счет возможности получения полной информации о состоянии здоровья пациентов в учреждении экспертного уровня. Впервые определены значения антропометрических и лабораторных показателей, повышающих вероятность наличия у пациента с ПГПТ АГ. Впервые в Российской Федерации проведен анализ связи фармакотерапии артериальной гипертензии с течением ПГПТ, в результате чего описана структура антигипертензивной терапии в этой когорте больных и установлено, что прием ингибиторов РААС ассоциирован с более высокими концентрациями кальция крови. Полученные данные позволяют расширить существующие стандарты обследования и лечения пациентов с ПГПТ и, в конечном счете, повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ПГПТ.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором проведена оценка современного состояния проблемы на основании данных отечественной и мировой литературы. Личный вклад автора также заключается в разработке цели, задач, дизайна и методологии исследования. Автор принимал непосредственное участие в клинической работе с пациентами и в организации проведения лабораторных исследований, а также лично проводил фотоплетизмографические исследования. Автором выполнен основной объем работы по сбору клинико-анамнестических сведений, формированию баз данных, их статистической обработке, а также по подготовке публикаций по теме работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания отмечается снижение активности ренина плазмы и повышение сывороточной концентрации ангиотензина II. Данные изменения регрессируют в отложенном послеоперационном периоде.
2. При ПГПТ чаще, чем у здоровых добровольцев, отмечаются признаки атеросклеротических изменений и эндотелиальной дисфункции.
3. У пациентов с ПГПТ в активной стадии заболевания отмечается высокая частота артериальной гипертензии (до 94% в группе пациентов старше 65 лет). Факторами, ассоциированными с артериальной гипертензией у пациентов с ПГПТ, являются не только старший возраст, высокий индекс массы тела, и снижение скорости клубочковой фильтрации, но и более высокие концентрации фосфора и более низкие концентрации С-концевого телопептида коллагена I типа в сыворотке крови.

4. У пациентов с ПГПТ и артериальной гипертензией многокомпонентная антигипертензивная терапия, а также прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина ассоциированы с более высокими показателями кальциемии.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 20 декабря 2022 года на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В результате работы сформированы практические рекомендации, учтенные в проекте пересмотра клинических рекомендаций по первичному гиперпаратиреозу. Результаты работы представлены на онлайн-конференции с международным участием по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «Эндокальций» (Москва, 2022г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 тезиса в сборниках российских конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов различных этапов исследования, описания собственных результатов, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 331 источник (из них 20 отечественных и 311 зарубежных). Работа иллюстрирована 7 рисунками и 40 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа состоит из 3 блоков: проспективного исследования активности РААС при ПГПТ; одномоментного сравнительного исследования, посвященного оценке эндотелиальной дисфункции при ПГПТ; анализа частоты АГ при ПГПТ и анализа антигипертензивной терапии на основании базы данных специализированного отделения.

На всех этапах работы набор пациентов производился на базе отделения патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) 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).

Исследование проведено в рамках Государственного задания «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие, кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях» № АААА-А20-120011790178-1 и Государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № 121030100032-7.

Оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

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

Исследование наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В период с января 2018 по апрель 2022г 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.

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. Критерием выбывания был отказ от продолжения обследования.

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.

Анализ распространенности и структуры сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

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.

Критерии включения пациентов: верифицированный согласно действующим клиническим рекомендациям диагноз ПГПТ в активной фазе заболевания; возраст старше 18 лет; наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия на стационарное обследование и лечение. 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, 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.

Было проведено описание всей выборки, также дана сравнительная характеристика пациентов младшей (18-50 лет), средней (50-65 лет) и старшей (≥66 лет) возрастных групп. Также проведено сравнительное одномоментное исследование с несколькими критериями формирования групп: наличием и отсутствием артериальной гипертензии. Для поиска факторов, повышающих вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии был проведен ROC-анализ.

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). 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.

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 (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), предиктивная ценность положительного результата (ПЦПР) и предиктивная ценность отрицательного результата (ПЦОР)).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оценки состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В исследование были включены 37 пациентов в активной фазе ПГПТ. Из них 16 пациентов (43,2%) имели нефрокальциноз/нефролитиаз, 2 (5,4%) – эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, 6 (16,2%) – снижение минеральной плотности костной ткани менее 2,5 SD по T-score или 2,0 SD по Z-score. В группу сравнения вошли 29 относительно здоровых добровольцев. Исходные значения показателей минерального обмена и функционирования РААС представлены в таблице 1. Группы исследования и сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и рСКФ и ожидаемо отличались по показателям минерального обмена. АРП была значимо выше в группе сравнения (1,23 против 0,31 нг/мл х ч), а концентрация ангиотензина II, напротив, в группе сравнения была ниже (23,7 против 40,2 пг/мл).

Пациентам группы исследования была проведена ПТЭ, в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов была диагностирована ремиссия ПГПТ. Повторно указанные параметры оценивались на 3 сутки после хирургического лечения. В раннем послеоперационном исследовании у пациентов группы исследования наблюдалось значимое снижение сывороточной концентрации общего кальция, ПТГ и сывороточной концентрации альдостерона по сравнению с таковыми на дооперационном этапе. При сравнении показателей на 3-и сутки после операции со значениями в группе сравнения АРП сохранялась сниженной (0,19 против 1,23 нг/мл х ч, $p<0,001$), также сохранялось повышение сывороточной концентрации ангиотензина II (42,0 против 23,7 пг/мл, $p<0,001$). Интересно, что сывороточная концентрация кальция в группе исследования на 3-и сутки после ПТЭ была значимо ниже, чем в группе сравнения (2,18 против 2,45 ммоль/л, $p<0,001$). Результаты оценки показателей представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Исходные значения показателей минерального обмена и функционирования РААС в группе исследования и группе сравнения

Параметр	*Группа исследования*		*Группа сравнения*		p
	n	Me [Q1;Q4] или %	n	Me [Q1;Q4] или %	
Возраст, лет	37	46 [33;53]	29	50 [32;58]	0,124*
Пол, М:Ж	37	6:31 (16%:84%)	29	4:25 (14%:86%)	0,785
Са общ., ммоль/л (2,15-2,55)	36	2,7 [2,6;2,9]	29	2,45 [2,42;2,49]	< 0,001*
ПТГ, пг/мл (15-65)	37	125,0 [106,5;157,3]	29	32,9 [27,2;41,6]	< 0,001*
Фосфор, ммоль/л (0,74-1,52)	37	0,94 [0,78;1,02]	29	1,27 [1,13;1,38]	< 0,001*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1.73м^2	29	100,5 [95,5;116,5]	29	93,8 [91,5;106,8]	0,127*
АРП, нг/мл х ч (0,06-4,69)	37	0,31 [0,20;0,71]	29	1,23 [0,74;2,24]	< 0,001*
Альдостерон, пг/мл (20-210)	37	100,8 [80,9;131,7]	29	82,4 [55,7;143,1]	0,191*
Ангиотензин II, пг/мл	37	40,2 [34,4;47,4]	29	23,7 [13,2;31,7]	< 0,001*
Примечание – * – U-критерий; ** – критерий χ^2; p_0 = 0,05/10 = 0,005 (поправка Бонферрони)					

Таблица 2 – Значения показателей минерального обмена и функционирования РААС в группе исследования и группе сравнения исходно и на 3-и сутки после паратиреоидэктомии.

Параметр	Группа исследования				p*	Группа сравнения		p**
	До ПТЭ		3-и сутки после ПТЭ					
	n	Me [Q1;Q4]	n	Me [Q1;Q4]		n	Me [Q1;Q4]	
Са общ., ммоль/л (2,15-2,55)	36	2,7 [2,6;2,9]	37	2,18 [2,08;2,27]	<0,001	29	2,45 [2,42;2,49]	<0,001
ПТГ, пг/мл (15-65)	37	125,0 [106,5;157,3]	34	31,3 [12,7;37,3]	<0,001	29	32,9 [27,2;41,6]	0,074
АРП, нг/мл х ч (0,06-4,69)	37	0,31 [0,20;0,71]	37	0,19 [0,04;0,47]	0,083	29	1,23 [0,74;2,24]	<0,001
Альдостерон, пг/мл (20-210)	37	100,8 [80,9;131,7]	37	89,8 [76,2;120,9]	0,004	29	82,4 [55,7;143,1]	0,410
Ангиотензин II, пг/мл	37	40,2 [34,4;47,4]	37	42,0 [37,4;49,6]	0,153	29	23,7 [13,2;31,7]	<0,001
Примечание – * – критерий Вилкоксона, p_0 = 0,05/5 = 0,01 (поправка Бонферрони); ** – сравнение группы исследования на 3-и сутки после операции с исходными показателями группы сравнения, U-критерий, p_0 = 0,05/5 = 0,01 (поправка Бонферрони)								

Повторная оценка указанных параметров проводилась в группе исследования через 12 месяцев после ПТЭ. Из 39 пациентов группы исследования на повторный визит согласились 16 человек, остальные отказались от дальнейшего участия в исследовании. Указанная подгруппа была сопоставима с группой сравнения по полу и возрасту и аналогичные исходной группе отличия по показателям минерального обмена. Через 12 месяцев после ПТЭ отмечалась нормализация всех показателей минерального обмена. Отличий по концентрациям альдостерона, ангиотензина II и АРП между группой сравнения и группой исследования через 12 месяцев после ПТЭ обнаружено также не было.

Характеристики группы пролонгированного наблюдения в сопоставлении с группой сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значения показателей минерального обмена и функционирования РААС в группе исследования и группе сравнения исходно и через 12 месяцев после ПТЭ

Параметр	*Группа исследования*				*p**	*Группа сравнения*		*p***	*p****
	До ПТЭ		12 месяцев после ПТЭ						
	n	Me [Q1; Q4]	n	Me [Q1; Q4] или %		n	Me [Q1; Q4] или %		
Возраст	16	52 [37; 58]	–	-	н/а	29	50 [32; 58]	0,733	н/а
Пол, М : Ж	16	3 : 13 (19% : 81%)	–	-	н/а	29	4 : 25 (14% : 86%)	0,661****	н/а
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	11	96 [91; 106]	16	97 [93; 106]	0,575	29	94 [92; 107]	0,911	0,716
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	14	0,91 [0,80; 0,98]	16	1,1 [1,0; 1,2]	0,004	29	1,27 [1,13; 1,38]	< 0,001	0,025
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)	15	2,75 [2,72; 2,81]	16	2,42 [2,30; 2,50]	0,001	29	2,45 [2,42; 2,49]	< 0,001	0,031
ПТГ, пг/мл (15–65)	16	131,3 [106,1; 179,2]	16	29,2 [27,7; 38,4]	< 0,001	29	32,9 [27,2; 41,6]	< 0,001	0,549
АРП, нг/мл × ч (0,06–4,69)	16	0,37 [0,12; 0,92]	16	1,06 [0,68; 2,17]	0,002	29	1,23 [0,74; 2,24]	< 0,001	0,860
Альдостерон, пг/мл (20–210)	16	108,3 [75,9; 134,1]	16	101,2 [60,8; 137,5]	0,351	29	82,4 [55,7; 143,1]	0,340	0,805
Ангиотензин II, пг/мл	16	19,7 [14,2; 22,2]	16	24,7 [17,6; 27,0]	0,049	29	23,7 [13,2; 31,7]	0,139	0,990

Примечание – * – критерий Вилкоксона, p_0 = 0,05/7 = 0,007 (поправка Бонферрони); ** – сравнение группы исследования исходно с показателями группы сравнения, U-критерий, если не указано иное, p_0 = 0,05/9 = 0,006 (поправка Бонферрони); *** – сравнение группы исследования через 12 месяцев после операции с исходными показателями группы сравнения, U-критерий, p_0 = 0,05/7 = 0,007 (поправка Бонферрони); **** – критерий χ^2; н/а – не анализировалось

Результаты оценки наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В данное исследование были включены 50 пациентов с ПГПТ и 21 относительно здоровый доброволец. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди пациентов с ПГПТ длительность заболевания составляла 2 [1;4] года при медиане возраста дебюта ПГПТ в 45 [36;52] лет. У пациентов с ПГПТ медиана концентрации остеокальцина составила 41,9 [26,2;57,9] нг/мл (14-42), СТХ - 0,63 [0,51;1,00] нг/мл (0,1-0,85), ЩФ - 70,0 [58,5;95,5] Ед/л (40-150), кальциурии - 8,1 [6,1;10,1] ммоль/сут (2,5-8). Из осложнений ПГПТ 4 пациента (8,0%) имели в анамнезе низкоэнергетические переломы, у 1 пациента (2%) были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков, снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопороза при денситометрии было выявлено у 15 пациентов (30%); нефрокальциноз/нефролитиаз имелся у 21 пациентов (42%); эрозивно-язвенное поражение ЖКТ - у 9 пациентов (18%). Все пациенты были прооперированы по поводу ПГПТ, по данным послеоперационного гистологического

исследования у 46 (92%) причиной ПГПТ являлась аденома, у 2 (4%) - атипическая аденома и у 2 (4%) - карцинома ОЩЖ.

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 толщине межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и индексу массы миокарда левого желудочка (ЗСЛЖ) выявлено не было. В группе ПГПТ, в свою очередь, чаще наблюдался атеросклероз БЦА. 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). Данные проведенных исследований приведены в таблицах 4 и 5.

Положительные корреляции выявлены между значениями альбумин-скорректированного кальция и ПТГ сыворотки крови и значениями Alp75%, Alp%; между ПТГ и показателем sPa, а также и между концентрациями фосфора и эндоглина. 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 6; даны только значения, достигшие уровня значимости $p<0,05$.

Таблица 4 – Общая характеристика исследованных групп

Параметр	*Референсный диапазон*	*Группа исследования*		*Группа сравнения*		*p*
		Me [Q1; Q3] или %	n	Me [Q1; Q3] или	n	
Возраст, лет	—	48 [39;55]	50	48 [39;57]	21	0,900**
Пол, М:Ж	—	5:45 (10%:90%)	50	2:19 (11%:89%)	21	0,951*
ИМТ, кг/м^2	20-25	24,7 [22,5;28,0]	50	24,1 [20,8;25,0]	21	0,055**
Ca скорр., ммоль/л	2,15-2,55	2,70 [2,58;2,82]	44	2,23 [2,20;2,30]	21	<0,001**
ПТГ, пг/мл	15-65	123,5 [106,8;163,6]	50	44,0 [34,4;51,5]	21	<0,001**
25 (OH) D, нг/мл	30-100	22,5 [16,5;34,0]	49	38,1 [32,2;40,8]	21	<0,001**
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	0,84 [0,75;0,95]	45	1,17 [1,11;1,22]	21	<0,001**
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1.73м^2	—	97 [81;103]	49	96 [88;102]	21	0,229**

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

Таблица 5 – Результаты инструментальных исследований

Параметр	*Референсный диапазон*	*Группа исследования*		*Группа сравнения*		*p*
		Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	n	
Данные эхокардиографии и УЗДС БЦА и артерий нижних конечностей						
Фракция выброса левого желудочка, %	≥55	62,5 [62,0;65,0]	50	63,0 [61,0;65,0]	21	0,974**
Толщина ЗСЛЖ, мм	6—9	8,6 [8,0;9,0]	50	9,0 [8,0;9,0]	21	0,452**
Толщина МЖП, мм	6—9	9,0 [8,0;10,0]	50	9,0 [9,0;9,0]	21	0,291**
Объем левого предсердия, мл	22-52	40,0 [35,5;46,5]	47	53,0 [42,0;58,0]	21	<0,001**
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49-115, женщины 43-95	71,1 [62,25;79,12]	50	74,2 [64,8;79,3]	21	0,592**
Кальциноз клапанов:	—	—	—	—	—	0,001*
♦нет	—	33 (66%;51-79)	50	4 (19%;5-42)	21	н/а
♦уплотнение	—	15 (30%;18-45)	50	15 (71%;48-89)	21	н/а
♦есть	—	2 (4%;1-14)	50	2 (10%;1-30)	21	н/а
Атеросклероз БЦА	—	29 (58%;43-72)	50	7 (33%;15-57)	21	0,020*
Атеросклероз артерий нижних конечностей	—	13 (26%;15-40)	50	8 (38%;18-62)	21	0,360*
Данные фотоплетизмографии						
AIp75%, %	—	9,3 [-1,1;15,8]	47	0,6 [-7,5;5,1]	21	0,008**
AIp%, %	—	7,9 [-6,2;18,1]	47	-0,3 [-12,7;3,2]	21	0,004**
%ED, %	—	35,0 [31,5;36,0]	47	36,0 [35,0;38,0]	21	0,003**
RI, %	—	34,1 [24,2;38,6]	47	24,3 [20,7;35,0]	21	0,094**
Маркеры эндотелиальной дисфункции						
Эндоглин, нг/мл	—	10,95 [8,13;13,20]	48	13,98 [11,98;15,92]	21	0,002**

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

Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа.

Параметр 1	Параметр 2	n	r	p
Ca скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	63	-0,277	0,028
	Alp75%, %	63	0,290	0,002
	Alp, %	63	0,265	0,036
	%ED, %	63	-0,322	0,001
	Эндоглин, нг/мл	63	-0,370	0,003
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	66	-0,359	0,003
	Alp75%, %	68	0,400	<0,001
	Alp, %	68	0,414	<0,001
	%ED, %	68	-0,427	<0,001
	sPa	68	0,251	0,039
	Эндоглин, нг/мл	69	-0,475	<0,001
Эндоглин, нг/мл	Фосфор, ммоль/л	65	0,363	0,003
Примечание – p_0 = 0,05/27 = 0,002 (поправка Бонферрони)				

Результаты анализа распространенности артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Демографическая характеристика исследованной группы

Критериям включения соответствовали 585 пациентов, у которых на догоспитальном этапе или в ходе стационарного лечения был диагностирован ПГПТ, большинство из которых были женщины (n=536, т.е. 92%), соответственно, мужчины составляли 8% (n=49). Медиана возраста пациентов на момент госпитализации в общей когорте составила 59 [51; 66] лет, среди мужчин — 50 [37; 63] лет, среди женщин — 59 [52; 66] лет. Медиана длительности заболевания среди всех пациентов составила 2 [1; 4] года, максимальная длительность заболевания достигала 28 лет (с учетом пациентов с отсутствием ремиссии заболевания, рецидивами и получавших консервативную терапию).

Из всех включенных в анализ пациентов у 37 (6%) на момент госпитализации был диагностирован рецидив ПГПТ, развившийся через 3 [2; 8] года после радикального лечения. У 19 пациентов (3%) после ранее выполненного хирургического вмешательства наблюдалась персистенция ПГПТ. У 8 (1%) пациентов в ходе предшествующих госпитализации операций была диагностирована карцинома (n=7, 1%) или атипическая аденома (n=1, 0,2%) ОЩЖ.

У 15 (3%) пациентов имелся синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа, подтвержденный генетическим исследованием. Кроме того, 2 (0,3%) пациента имели фенотип указанного синдрома без генетической верификации диагноза. Эти пациенты (n=17) были исключены из дальнейшего анализа.

Для дальнейшего анализа пациенты (n=568) разделены на 3 группы в соответствии с их возрастом на момент госпитализации. В группу A (n=119) включены пациенты от 18 до 49 лет, в группу B (n=297) — пациенты от 50 до 65 лет, в группу C (n=152) — пациенты

от 66 лет и старше. Группы ожидаемо отличались по возрасту и не отличались по длительности заболевания.

Состояние минерального обмена у пациентов исследованной группы

Из 568 пациентов 40 (7%) при поступлении получали кальцимиметики, 48 (8%) — бисфосфонаты, 16 (3%) — деносумаб, 172 (30%) — колекальциферол, 6 (1%) — гидрохлоротиазид. Прием препаратов длительного действия (деносумаб, бисфосфонаты) учитывался при продолжающемся действии ранее введенного/принятого препарата.

У пациентов всех трех групп наблюдалась умеренная гиперкальциемия, различий в кальциемии выявлено не было. При этом в группе А отмечалась более высокая СКФ и более низкие показатели фосфатемии. В группе С суточная экскреция кальция была значимо ниже, чем в группах А и В. В остальном статистически значимых различий в отношении показателей минерального обмена выявлено не было. Более детальная сравнительная характеристика состояния минерального обмена в исследованных группах приведена в таблице 7.

Костные осложнения ПГПТ чаще встречались у пациентов группы С (84%), наименьшая их частота отмечена в группе А (39%). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении частоты остеопороза и остеопоротических переломов (как внепозвоночных, так и переломов тел позвонков). Интересно, что при этом рентгенологические признаки фиброзно-кистозного остеита чаще выявлялись в группе А (7% случаев). Висцеральные осложнения были диагностированы у 59—64% больных ПГПТ, значимые различия между исследуемыми группами в этом отношении отсутствовали.

Частота артериальной гипертензии и других ССЗ у пациентов исследованной когорты

Частота артериальной гипертензии возрастала от группы А (30%) к группе С (94%), различия были статистически значимыми (p<0,001). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) регистрировалась у 3% пациентов группы А, у 6% пациентов группы В и у 22% группы С (различия между группами А, В и С статистически значимы, p<0,001). У пациентов группы С также чаще встречались ранее перенесенный инфаркт миокарда (7%) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (19%) (p<0,001). У пациентов группы С чаще, чем у пациентов группы А, встречались ранее перенесенные нарушения мозгового кровообращения (9%) и нарушения ритма сердца (22%) (p<0,001). По другим сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) статистически значимых различий между группами не было. В таблице 8 приведена характеристика сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ разных возрастных групп.

Среди всех включенных в исследование пациентов 228-ми (т.е. в 40% случаев) была проведена эхокардиография. В соответствии с относительно высокой частотой артериальной гипертензии у пациентов отмечалась гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, оцениваемая по толщине МЖП, ЗСЛЖ и ИММЛЖ, различия между пациентами исследованных групп статистически значимые (p<0,001). Результаты проведенных инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы представлены в таблице 9.

Отдельно по частотам ССЗ и по параметрам липидного и пуринового обменов были сопоставлены пациенты с симптомной (n=477) и с бессимптомной (n=91) формами ПГПТ. Значимых отличий по оцениваемым показателям и частоте АГ, ИБС и нарушений ритма сердца получено не было.

В качестве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний были охарактеризованы метаболические нарушения в исследуемых группах.

Частота ожирения составляла от 18 до 37%. Выявлены статистически значимые различия значений ИМТ между группами: у пациентов группы А он был ниже, чем у пациентов групп В и С (25,2 [21,8; 28,3] кг/м^2 против 28,5 [25,1; 32,6] и 28,6 [25,6; 31,0] кг/м^2, соответственно, p<0,001).

Обращала на себя внимание высокая частота дислипидемий (повышение концентрации триглицеридов отмечалось у 120—35% пациентов, ЛПНП — у 55—73%) и гиперурикемии (47—54% пациентов). При этом статистически значимых различий концентраций в сыворотке крови фракций липидов и мочевой кислоты между группами не было.

Распространенность СД 2-го типа статистически значимо возрастала от группы А (4%) к группе С (19%) (p<0,001). СД 1-го типа среди обследованных не встречался. Среди пациентов группы А случаи нарушенной толерантности к глюкозе/нарушения гликемии натощак отсутствовали, в группе В общая частота предиабетических нарушений углеводного обмена составляла 8%, в группе С — 2% (p<0,001). В ходе госпитализации пациентов с СД 2-го типа заболевание впервые диагностировано у 4 (6%) из 65. Из 26 пациентов с НТГ/НГН у 12 (46%) предиабет был диагностирован впервые в ходе госпитализации.

Оценка наличия потенциальных взаимосвязей между показателями минерального обмена, артериальной гипертензией и сопутствующими ей состояниями

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 подгруппах с сохранной СКФ (≥ 60 мл/мин/1.73м^2) и при снижении СКФ. Результаты представлены в таблице 10. Отображены обнаруженные значимые корреляции и статистические тенденции. Использовали критерий Спирмена с учетом поправки Бонферрони.

Среди пациентов с сохранной фильтрационной функцией почек наблюдались статистически значимые слабые положительные корреляции между показателями кальциемии и концентрацией триглицеридов и мочевой кислоты. Среди пациентов без нарушений углеводного обмена в анамнезе была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между СКФ и содержанием гликированного гемоглобина.

Статистически значимые обратные корреляции наблюдались между общим, альбумин-скорректированным и ионизированным кальцием и и длиной интервала *Q—T* (в т.ч. скорригированного). Указанные находки ожидаемо сопровождались наличием прямой корреляции между уровнем фосфатемии и длиной нескорригированного интервала *Q—T*.

Ожидаемо с концентрацией мочевой кислоты коррелировала сывороточная концентрация креатинина.

Для остальных приведенных в таблице 10 пар показателей после применения поправки Бонферрони выявленные зависимости достигли лишь уровней статистической тенденции со слабой корреляцией.

Таблица 7 – Характеристика демографических показателей и параметров минерального обмена у пациентов исследуемых групп

Параметр	*Референс-ный интервал*	*Группа А (n=119)*		*Группа В (n=297)*		*Группа С (n=152)*		*p*	*p, post-hoc анализ*	
		n	Me [Q1; Q3] или N (%;95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%;95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%;95%ДИ)			
Возраст, лет	—	119	40 [34;46]	297	58 [55;62]	152	71 [68;73]	0,000	н/а	н/а
Мужской пол, n человек	—	119	18 (19%; 13-26)	297	15 (5%;3-8)	152	10 (7%; 4-12)	<0,001*	н/а	н/а
Длительность ПГПТ, лет	—	119	1 [1;4]	297	2 [1;4]	152	2 [1;5]	0,159	н/а	н/а
Са скорр., ммоль/л	2,15—2,55	117	2,7 [2,6; 3,0]	296	2,6 [2,6; 2,8]	150	2,7 [2,6; 2,8]	0,005	н/а	н/а
Фосфор, ммоль/л	0,74—1,52	115	0,8 [0,7; 0,9]	294	0,9 [0,8; 1,0]	147	0,9 [0,8; 1,0]	<0,001	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	<0,001 0,008 1,000
Креатинин, ммоль/л	50—98	118	67,0 [61,6; 77,7]	297	68,5 [62,8; 75,4]	151	70,4 [65,9; 83,1]	0,007	н/а	н/а
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	—	118	102 [89; 110]	297	85 [77; 94]	151	74 [60; 83]	<0,001	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	<0,001 <0,001 <0,001
25 (OH) D, нг/мл	30-100	88	20,1 [11,9; 28,8]	192	24,3 [16,8; 34,0]	93	22,9 [16,5; 31,4]	0,014	н/а	н/а
ПТГ, пг/мл	15—65	119	146,6 [113,1; 327,3]	297	128,7 [102,5; 218,8]	152	150,9 [107,6; 214,8]	0,041	н/а	н/а
Кальциурия, ммоль/сут	2,5—8	115	9,2 [7,3; 11,3]	286	8,0 [5,8; 10,6]	141	5,7 [3,6; 8,9]	<0,001	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,043 <0,001 <0,001
ЩФ, Ед/л	40—150	107	84,0 [64,0; 119,0]	266	89,5 [71,0; 119,0]	136	88,5 [68,0; 110,7]	0,543	н/а	н/а
Остеокальцин, нг/мл	11—43	94	48,8 [35,9; 100,1]	243	42,8 [27,9; 68,9]	118	42,7 [26,5; 65,9]	0,003	н/а	н/а
СТХ, нг/мл	0,3—0,57	92	1,0 [0,6; 1,7]	243	0,8 [0,5; 1,3]	119	0,8 [0,5; 1,2]	0,003	н/а	н/а

Примечание – * - критерий χ^2, в остальных случаях применялся критерий Краскела—Уоллиса; p_0=0,05/54=0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось.

Таблица 8 – Характеристика сердечно-сосудистой патологии у пациентов исследуемых групп

Параметр	*Группа А (n=119)*		*Группа В (n=297)*		*Группа С (n=152)*		*p*	*p, post-hoc анализ*	
	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)			
Артериальная гипертензия, *n* (%), из них:	118	35 (30%; 22-39)	297	219 (74%; 68-79)	152	143 (94%; 89-97)	<0,001[1]	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	<0,001 <0,001 <0,001
• степень 1, *n* (%)	118	15 (13%; 7-20)	297	43 (15%; 11-19)	152	12 (8%; 4-13)	н/а	н/а	н/а
• степень 2, *n* (%)	118	11 (9%; 5-16)	297	130 (44%; 38-50)	152	81 (53%; 45-61)	н/а	н/а	н/а
• степень 3, *n* (%)	118	8 (7%; 3-13)	297	45 (15%; 11-20)	152	50 (33%; 26-41)	н/а	н/а	н/а
• стадия I, *n* (%)	118	10 (9%; 4-15)	297	34 (11%; 8-16)	152	11 (7%; 4-13)	н/а	н/а	н/а
• стадия II, *n* (%)	118	16 (14%; 8-21)	297	112 (38%; 32-44)	152	56 (37%; 29-45)	н/а	н/а	н/а
• стадия III, *n* (%)	118	5 (4%; 1-10)	297	61(21%;16-26)	152	74 (49%; 41-57);	н/а	н/а	н/а
ИБС, *n* (%)	117	3 (3%; 1-7)	294	17 (6%;3-9)	151	33 (22%;16-29)	<0,001[1]	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,171 <0,001 <0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%)	117	1 (1%; 0-5)	297	2 (1%;0-2)	152	11 (7%; 4-13)	<0,001[2]	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,852 0,012 <0,001
ХСН, *n* (%)	119	0 (0%; 0-3)	297	12 (4%;2-7)	152	39 (26%;19-33)	<0,001[3]	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,023 <0,001 <0,001
Нарушения ритма сердца, *n* (%)	119	16 (13%; 8-21)	297	24 (8%;5-12)	152	33 (22%;15-29)	**<0,001[1]**	$p_{A—B}$ p_{AC} $p_{B—C}$	0,096 0,079 **<0,001**
Нарушения проводимости, *n* (%)	117	18 (15%;9-23)	297	47 (16%;12-21)	152	34 (22%;16-30)	0,191[1]	н/а	н/а
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, *n* (%)	13	1 (8%; 0-36)	30	25 (83%;65-94)	25	25 (100%;86-100)	0,163[3]	н/а	н/а
Атеросклероз артерий нижних конечностей, *n* (%)	13	1 (8%; 0-36)	16	8 (50%;25-75)	14	9 (64%;35-87)	0,008[1]	н/а	н/а

Примечание – [1] — критерий χ^2; [2] — критерий χ^2 с поправкой Йетса; [3] — точный критерий Фишера; p_0=0,05/54=0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось.

Таблица 9 – Результаты инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа А (n=119)*		*Группа В (n=297)*		*Группа С (n=152)*		*p*	*p, post-hoc анализ*	
		n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%ДИ)			
Синусовый ритм на ЭКГ, *n* (%)	—	118	118 (100%; 97-100)	295	290 (98%;96-99)	151	140 (93%;87-96)	н/а	н/а	н/а
Среди пациентов с синусовым ритмом на ЭКГ и отсутствием нарушений ритма и проводимости (в т.ч. в анамнезе):										
Q—T скорр., мс	Мужчины 320—430, женщины 320—450	82	406 [390; 417]	222	410 [397;426]	88	409 [397; 428]	н/а	н/а	н/а
Удлинение интервала *Q—T*, *n* (%)	—	82	2 (2%;0-9)	222	13 (6%;3-10)	88	8 (9%;4-17)	н/а	н/а	н/а
Среди общей выборки по данным эхокардиографии										
ФВ, %	≥55	29	62,0 [60,0;63,0]	111	62,0 [58,0;64,0]	88	60,5 [57,7;63,2]	0,303[1]	н/а	н/а
Толщина МЖП, мм	6—9	29	9,0 [8,0;10,0]	111	10,0 [9,0;11,0]	87	11 [10,0;12,0]	**<0,001[1]**	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,028 **<0,001** **<0,001**
Толщина ЗСЛЖ, мм	6—9	29	9,0 [8,0;10,0]	110	10,0 [9,0;11,0]	87	11,0 [10,0;11,6]	**<0,001[1]**	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	**0,006** **<0,001** **0,002**
ИММЛЖ, г/м^2	Мужчины 49-115, женщины 43-95	29	77,0 [65,0;91,0]	110	84,17 [74,25;94,75]	86	95,9 [81,4;111,6]	**<0,001[1]**	$p_{A—B}$ $p_{A—C}$ $p_{B—C}$	0,140 **<0,001** **0,003**
ИММЛЖ превышает норму, *n* (%)	–	29	5 (17%;6-36)	110	26 (24%;16-33)	86	40 (47%;35,7-57,6)	н/а	н/а	н/а
Кальциноз клапанов, случаев, *n* (%)	—	29	2 (7%;1-23)	111	23 (21%; 14-30)	88	36 (41%;31-52)	н/а	н/а	н/а

Примечание – [1] — критерий Краскела—Уоллиса; p_0=0,05/54=0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось.

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа

Параметр 1	Параметр 2	n	*r*	p, метод Спирмена
Среди пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73м^2				
Са общ., ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	479	0,170	<0,001*
	Мочевая кислота, мкмоль/л	381	0,204	<0,001*
	ЛПВП, ммоль/л	445	-0,122	0,010*
Са ион., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	332	-0,149	0,006*
	Триглицериды, ммоль/л	366	0,171	0,001*
	Мочевая кислота, мкмоль/л	303	0,154	0,007*
Са скорр., ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	444	-0,147	0,002*
	Триглицериды, ммоль/л	477	0,176	<0,001*
	Мочевая кислота, мкмоль/л	379	0,201	<0,001*
Фосфор, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	436	0,148	0,002*
25 (OH) витамин D, нг/мл	ЛПВП, ммоль/л	292	0,200	<0,001*
	Мочевая кислота, мкмоль/л	248	-0,145	0,003*
Креатинин, мкмоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	381	0,296	<0,001*
	Общий холестерин, ммоль/л	486	0,113	0,012*
	ЛПНП, ммоль/л	484	0,112	0,014*
	Триглицериды, ммоль/л	479	0,120	0,008*
ПТГ, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	445	-0,141	0,003*
Среди пациентов без верифицированного СД, НТГ/НГН				
Фосфор, ммоль/л	HbA1c,%	37	0,489	0,002**
рСКФ по CKD-EPI	HbA1c,%	40	-0,580	<0,001**
Среди пациентов с синусовым ритмом на ЭКГ и отсутствием нарушений ритма и проводимости (в т.ч. в анамнезе)				
Са общ., ммоль/л	QT, мс	392	-0,301	<0,001***
	QTc, мс	392	-0,224	<0,001***
Са ион., ммоль/л	QT, мс	293	-0,330	<0,001***
	QTc, мс	293	-0,245	<0,001***
Са скорр., ммоль/л	QT, мс	390	-0,303	<0,001***
	QTc, мс	390	-0,258	<0,001***
Фосфор, ммоль/л	QT, мс	385	0,194	<0,001***
	QTc, мс	385	0,152	0,003***
Примечание – *p_0= 0,05/35 = 0,001 (поправка Бонферрони); ** p_0= 0,05/14 = 0,004 (поправка Бонферрони); *** p_0= 0,05/14 = 0,004 (поправка Бонферрони)				

Для поиска факторов, повышающих вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии и ассоциированных состояний проведено сравнительное одномоментное исследование с несколькими критериями формирования групп: наличием и отсутствием АГ, атеросклероза магистральных артерий, гипертриглицеридемии, гиперурикемии.

Отрезная точка возраста пациента с ПГПТ, по достижении которого шанс обнаружения АГ возрастал в 7,17 раз, составила 53 года (рис. 1а). Операционные характеристики: AUC = 0,812 (95% ДИ: 0,778-0,847), ДЧ = 82% (95% ДИ: 79-84%), ДС = 62% (95% ДИ: 56-68%), ПЦПР = 83% (95% ДИ: 81-86%), ПЦОР = 59% (95% ДИ: 53-64%), ОШ = 7,17 (95% ДИ: 4,81-10,70).

Отрезная точка ИМТ пациента с ПГПТ, при достижении которого шанс обнаружения АГ возрастал в 6,95 раз, составила 28,3 кг/м^2 (рис. 1б). Операционные характеристики: AUC

= 0, 743 (95% ДИ: 0,702-0,784), ДЧ = 59% (95% ДИ: 57-61%), ДС = 83% (95% ДИ: 77-88%), ПЦПР = 89% (95% ДИ: 85-92%), ПЦОР = 46% (95% ДИ: 43-49%), ОШ = 6,95(95% ДИ: 4,44-10,88).

Отрезная точка сывороточной концентрации фосфора у пациента с ПГПТ, при достижении которой шанс обнаружения АГ возрастал в 1,48 раз, составила 0,91 ммоль/л (рис. 1в). Операционные характеристики: AUC = 0,559 (95% ДИ: 0,508-0,610), ДЧ = 39% (95% ДИ: 37-42%), ДС = 70% (95% ДИ: 63-76%), ПЦПР = 75% (95% ДИ: 70-80%), ПЦОР = 33% (95% ДИ: 30-36%), ОШ = 1,48 (95% ДИ:1,01-2,19).

Отрезная точка сывороточной концентрации креатинина у пациента с ПГПТ, при достижении которой шанс обнаружения АГ возрастал в 1,7 раз, составила 62,8 мкмоль/л (рис. 1г). Операционные характеристики: AUC = 0,568 (95% ДИ: 0,518-0,618), ДЧ = 79% (95% ДИ: 76-81%), ДС = 32% (95% ДИ: 26-38%), ПЦПР = 73% (95% ДИ: 71-75 %), ПЦОР = 39% (95% ДИ: 32-46%), ОШ =1,70 (95% ДИ:1,14-2,54).

Отрезная точка СКФ у пациента с ПГПТ, при снижении ниже которой шанс обнаружения АГ возрастал в 4,0 раз, составила 92 мл/мин/1.73м^2 (рис. 1д). Операционные характеристики (табл. 17): AUC = 0,705 (95% ДИ: 0,656-0,754), ДЧ = 52% (95% ДИ: 45-58%), ДС = 79% (95% ДИ: 76-81%), ПЦПР = 51% (95% ДИ: 45-57 %), ПЦОР = 79% (95% ДИ: 77-82%), ОШ =4,00 (95% ДИ:2,72-5,88).

Отрезная точка сывороточной концентрации СТХ у пациента с ПГПТ, при снижении ниже которой шанс обнаружения АГ возрастал в 2,02 раз, составила 1,5 нг/мл (рис. 1е). Операционные характеристики: AUC = 0,579 (95% ДИ: 0,520-0,638), ДЧ = 23% (95% ДИ: 18-28%), ДС = 87% (95% ДИ: 85-89%), ПЦПР = 43% (95% ДИ: 34-53 %), ПЦОР = 72% (95% ДИ: 71-74%), ОШ =2,02 (95% ДИ:1,27-3,21).

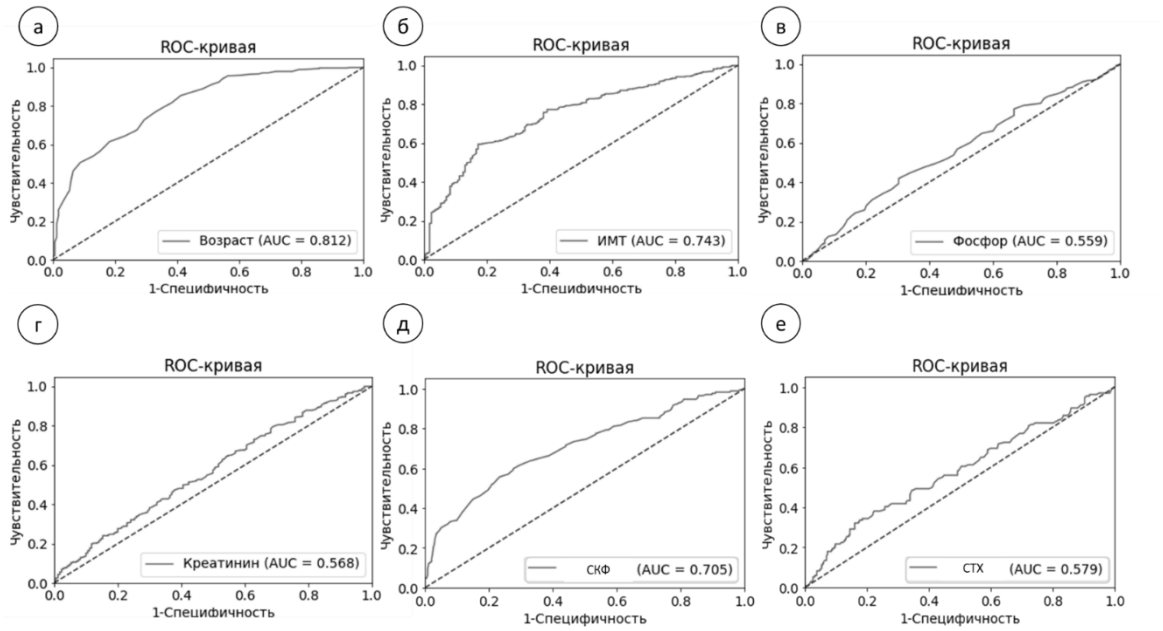

Рисунок 1 – ROC-анализ а) возраста пациента; б) ИМТ пациента в) сывороточной концентрации фосфора г) сывороточной концентрации креатинина д) СКФ е) сывороточной концентрации СТХ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии.

Структура принимаемых пациентами препаратов, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы

Был проанализирован спектр препаратов, обладающих влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы, которые пациенты получали на момент поступления и при выписке. Оценка проводилась по классам препаратов без учета их международных непатентованных названий и дозировок. По всем классам препаратов были выявлены

значимые различия между терапией при поступлении и при выписке (критерий Мак-Немара позволил уточнить наличие отличий не в частотах назначений, а по приему препаратов конкретным больным). Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Классы сердечно-сосудистых препаратов и частоты их применения у пациентов с ПГПТ при поступлении и при выписке

Группа препаратов	*Пациенты, получавшие препараты при поступлении (n (%), N = 568)*	*Пациенты, получавшие препараты при выписке (n (%), N = 568)*	*n пациентов, которым препараты были назначены*	*n пациентов, которым препараты были отменены*	*p**
Бета-блокаторы	173 (31%)	191 (34%)	43	25	<0,001
иАПФ	114 (20%)	113 (20%)	37	38	<0,001
БРА	139 (25%)	165 (29%)	38	12	<0,001
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	96 (17%)	144 (25%)	55	7	<0,001
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	6 (1%)	1 (0,2%)	1	6	<0,001
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	81 (14%)	60 (11%)	25	46	<0,001
Петлевые диуретики	16 (3%)	23 (4%)	13	6	<0,001
Антагонисты альдостерона	15 (3%)	13 (2%)	5	7	<0,001
Ингибиторы карбоангидразы	2 (0,3%)	2 (0,3%)	0	0	-
Альфа-адреномиметики	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0	-
Агонисты имидазолиновых рецепторов	16 (3%)	16 (3%)	7	7	<0,001
Статины	118 (21%)	291 (51%)	183	10	<0,001
Аллопуринол, фебуксостат	16 (3%)	25 (4%)	13	4	<0,001
Антиагреганты	112 (20%)	86 (15%)	14	40	<0,001
Антикоагулянты	26 (5%)	34 (6%)	11	3	<0,001

Примечание – * - критерий Мак-Немар; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

Характеристика пациентов с артериальной гипертензией и ПГПТ

Отдельно была сформирована группа, в которую вошли пациенты с ПГПТ и верифицированной артериальной гипертензией (АГ, *n*=397). Среди них 70 (18%) имели 1

степень повышения артериального давления (АД), 222 (56%) - 2-ю, 103 (27%) - 3-ю; I, II и III стадии заболевания имели, соответственно 55 (14%), 184 (46%) и 139 (35%) человек. В ряде случаев окончательное стадирование было невозможно в ходе госпитализации в связи с необходимостью проведения дополнительных обследований.

Ряд пациентов имели иные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. ИБС была выявлена у 52 (13%) пациентов с ПГПТ и АГ, из них 40 (77%) имели стенокардию напряжения, 12 (23%) - постинфарктный кардиосклероз. Острое нарушение мозгового кровообращения присутствовало в анамнезе 26 (7%) пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью различных стадий страдал 51 (13%) пациент. По данным эхокардиографии (данные доступны для 185 пациентов) толщина межжелудочковой перегородки составила 11 [9;12] мм, задней стенки левого желудочка - 10 [9;11] мм.

Была проведена оценка лекарственной терапии АГ при ПГПТ. Количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты принимали при поступлении и при выписке, значимо отличалось ($p<0,001$, критерий Вилкоксона). В качестве препаратов с антигипертензивным эффектом учитывались бета-блокаторы, иАПФ, БРА, дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, тиазидные, тиазидоподобные и петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, ингибиторы карбоангидразы, альфа-адреномиметики и агонисты имидазолиновых рецепторов. Подробная информация о количестве компонентов антигипертензивной терапии в данной когорте представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты с артериальной гипертензией получали на момент поступления и при выписке

Количество принимаемых антигипертензивных препаратов	*При поступлении (n (%), N = 397)*	*При выписке (n (%), N = 397)*
0	79 (20%)	56 (14%)
1	114 (29%)	98 (25%)
2	118 (30%)	145 (37%)
3	61 (15%)	73 (18%)
4	21 (5%)	18 (5%)
5	4 (1%)	7 (2%)

Связь показателей минерального обмена с количеством антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения нормотонии

Для оценки связи показателей минерального обмена с тяжестью течения АГ, оцениваемой по количеству необходимых для достижения нормотонии антигипертензивных препаратов, пациенты с ПГПТ и АГ (n=397) были разделены на 4 группы. В группе АГ0 медикаментозная терапия АГ не требовалась (n=56), пациенты группы АГ1 получали 1 антигипертензивный препарат (n=98), группы АГ2 - 2 препарата (n=145), группы АГ3 ≥ 3 препаратов (n=98). Группы были сопоставимы по полу и ожидаемо отличались по возрасту: медиана возраста в группе АГ0 составила 59 [53;63] лет, в группе АГ1 - 60 [54;67] лет, в группе АГ2 - 63 [58;69] года, в группе АГ3 - 65 [60;71] лет (при post-hoc анализе $p_{АГ0-АГ2}=0,010$, $p_{АГ0-АГ3}<0,001$, $p_{АГ1-АГ3}<0,001$, критерий Краскела-Уоллиса). Сравнение указанных групп проводилось по параметрам минерального обмена. Результаты сравнения представлены в таблице 13. По частотам классических осложнений ПГПТ различий между исследованными группами выявлено не было.

Пациенты группы АГ3 отличались от пациентов группы АГ0 более высокими значениями альбумин-скорректированного кальция. Поскольку исходная группа характеризовалась высокой гетерогенностью (в нее вошли пациенты разного возраста, с разной фильтрационной функцией почек, разным статусом углеводного обмена), для уточнения причин выявленных различий был проведен субанализ. Первым этапом из исходной когорты пациентов с АГ (n=397) мы отобрали пациентов 45-60 лет без нарушений углеводного обмена и имеющих рСКФ по CKD-EPI более 60 мл/мин/1,73м^2 (n_1=116). Эта подгруппа была выделена на основании данных о существовании самостоятельного возрастного (старше 45 лет) фактора риска развития АГ [Tapela и др., 2021], верхний возрастной предел был установлен с целью минимизации влияния возраст-ассоциированных изменений. В данной подгруппе отличий между пациентами с разным количеством антигипертензивных препаратов выявлено не было. Отличия не были обнаружены ни по одному из исследуемых параметров в т.ч. при расширении этой когорты на пациентов со сниженной СКФ (n_2=123) и с нарушениями углеводного обмена (n_3=156). У всех пациентов 45-60 лет независимо от СКФ и состояния углеводного обмена различия между группами, получавшими разное количество антигипертензивных препаратов (0, 1, 2 и более 3) достигались только по наличию сахарного диабета (в группе без терапии он встречался реже, чем в остальных, $p<0,05$ по критерию Фишера).

Примечательно, что из всех пациентов с артериальной гипертензией только 16 (т.е. 4,0%) на момент поступления были в возрасте 45 лет и младше. Среди них было 5 (31,2%) мужчин и 11 (68,8%) женщин, медиана возраста в данной подгруппе составила 39 [37;42] лет, а медиана длительности ПГПТ – 1 [1;5] лет. Медиана ИМТ в данной подгруппе составила 28,0 [26,1;34,3] кг/м^2. Отличий между пациентами, получавшими разное количество антигипертензивных препаратов, по показателям минерального обмена и фильтрационной функции почек выявлено не было ($p>0,05$ по критерию Краскела-Уоллиса для всех оценивавшихся параметров).

Принимая во внимание литературные данные о влиянии терапии ингибиторами РААС на показатели минерального обмена [Brown и др., 2015], отдельно были сопоставлены по показателям кальциемии, фосфатемии, сывороточной концентрации ПТГ, кальциурии и СКФ пациенты, принимавшие иАПФ (n=111) или БРА (n=140) и не получавшие данную терапию на момент поступления. При анализе объединенных групп значимые различия были зарегистрированы по значениям кальциемии и СКФ, но не по значениям ПТГ и фосфатемии. У пациентов, принимавших те или иные ингибиторы РААС, наблюдались значимо более высокие показатели кальциемии и значимо более низкая фильтрационная функция почек. Результаты анализа представлены в таблице 14. Пациенты, получавшие и не получавшие иАПФ, по указанным параметрам не отличались ($p>0.05$, критерий Манна-Уитни). Прием БРА был ассоциирован с более высокими показателями кальциемии (2,68 [2,59;2,83] ммоль/л против 2,63 [2,54;2,78] ммоль/л, p=0,045), более низкой СКФ (79 [66;87] мл/мин/1,73м^2 против 84 [74;93] мл/мин/1,73м^2, p=0,002) и более низкими показателями кальциурии (6,7 [4,2;10,2] ммоль/сут против 8,0 [5,5;10,6] ммоль/сут, p=0,034). Связи с кальциемией и кальциурией после поправки Бонферрони (p_0 = 0,05/6 = 0,008) достигали лишь уровня статистических тенденций.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика состояния минерального обмена у пациентов с ПГПТ, получающих разное количество антигипертензивных препаратов

Параметр	*Референс-ный интервал*	*Группа АГ0 (n=56)*		*Группа АГ1 (n=98)*		*Группа АГ2 (n=145)*		*Группа АГ3 (n=98)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
		n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
ИМТ, кг/м^2	20,0-25,0	56	26,6 [24,3; 30,5]	98	28,8 [25,3; 31,8]	145	29,3 [26,4;31,1]	98	30,1 [27,1;35,4]	<0,001	$p_{АГ0-АГ2}$=0,041 $p_{АГ0-АГ3}$<0,001
Ca скорр., ммоль/л	2,15-2,55	55	2,61 [2,54; 2,74]	97	2,63 [2,54;2,78]	145	2,68 [2,59;2,83]	97	2,69 [2,60,2,82]	0,011	$p_{АГ0-АГ3}$=0,030
Фосфор, ммоль/л	0,74-1,52	56	0,90 [0,77; 0,99]	95	0,86 [0,77;0,95]	140	0,87 [0,77;0,97]	97	0,87 [0,79;0,98]	0,718	н/а
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1.73м^2	-	56	90,00 [80,75; 95,00]	97	82,0 [73,0; 92,0]	145	81,00 [70,75;88,00]	97	75,0 [60,0;86,0]	<0,001	$p_{АГ0-АГ1}$=0,021 $p_{АГ0-АГ2}$=0,001 $p_{АГ0-АГ3}$<0,001 $p_{АГ1-АГ3}$=0,017
ПТГ, пг/мл	15-65	56	127,4 [103,1; 200,5]	98	129,3 [108,35; 225,85]	145	145,20 [110,50;220,60]	98	135,9 [103,6;214,2]	0,716	н/а
ЩФ, Ед/л	40-150	55	91,0 [70,0; 112,0]	86	91,0 [68,0;126,5]	133	87,0 [71,8;118,0]	87	90,0 [71,5;110,5]	0,957	н/а
Остеокальцин, нг/мл	11-43	43	49,31 [31,38; 74,98]	79	42,82 [29,26;77,42]	124	45,09 [27,74;76,28]	72	37,18 [23,22;55,43]	0,219	н/а
СТХ, нг/мл	0,3-0,57	43	0,95 [0,61; 1,36]	80	0,85 [0,53;1,35]	125	0,84 [0,48;1,25]	72	0,74 [0,47;1,05]	0,372	н/а

Примечание – применялся критерий Краскела-Уоллиса, p_0 = 0,05/51 = 0,001 (поправка Бонферрони), ДИ – доверительный интервал (по Клопперу-Пирсону, н/а – не анализировалось.

Таблица 14 – Взаимосвязь показателей минерального обмена с приемом ингибиторов РААС

Параметр	*Пациенты с ПГПТ и АГ, получавшие иАПФ или БРА*		*Пациенты с ПГПТ и АГ, не получавшие иАПФ или БРА*		*p, критерий Манна-Уитни*
	n	Me [Q1,Q3]	*n*	Me [Q1,Q3]	
Ca общ., ммоль/л	249	2,76 [2,65;2,92]	155	2,71 [2,61;2,88]	0,023
Ca ион., ммоль/л	196	1,3 [1,25;1,38]	108	1,28 [1,23;1,33]	0,031
Ca скорр., ммоль/л	248	2,68 [2,58;2,83]	153	2,62 [2,54;2,78]	0,007
Фосфор, ммоль/л	242	0,87 [0,78;0,97]	152	0,88 [0,78;0,99]	0,921
ПТГ, пг/мл	248	133,7 [105,6;211,6]	155	133,3 [103,2;229,9]	0,561
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	248	80 [68;88]	154	84 [74;94]	0,002
Примечание – p_0 = 0,05/6 = 0,008 (поправка Бонферрони)					

Динамика числа применяемых антигипертензивных препаратов после хирургического лечения ПГПТ

Среди всех пациентов с ПГПТ и АГ, включенных в настоящее исследование (*n*=397), на момент анализа данных хирургическое лечение было проведено в 240 случаях. Из них повторно госпитализировались для динамического обследования 53 пациента, медиана срока от хирургического лечения до повторной госпитализации составила 12 [8;14] месяцев. Ремиссия была достигнута у 45 больных, однако, разницы между количеством принимаемых антигипертензивных препаратов до и после хирургического лечения выявлено не было (p = 0,85, критерий Вилкоксона). Среди 8 пациентов с рецидивом/персистенцией заболевания динамики числа антигипертензивных препаратов также отмечено не было (p = 0,50, критерий Вилкоксона).

ВЫВОДЫ

1. У нормотензивных пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания отмечается снижение активности ренина плазмы и повышение сывороточной концентрации ангиотензина II по сравнению с относительно здоровыми добровольцами (0,31 [0,20;0,71] нг/мл х ч против 1,23 [0,74;2,24] нг/мл х ч, p<0,001 и 40,2 [34,4;47,4] пг/мл против 23,7 [13,2;31,7] пг/мл, соответственно). Указанные отклонения сохраняются на 3-и сутки после радикальной паратиреоидэктомии и исчезают через год после хирургического лечения.

2. У пациентов с ПГПТ без известных сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена в активной стадии заболевания обнаружены признаки эндотелиальной дисфункции, а именно статистические тенденции к повышенной жесткости сосудистой стенки по данным фотоплетизмографических показателей, более высокой частоте атеросклеротических изменений БЦА, а также статистическая тенденция к более низкой сывороточной концентрации эндоглина (10,95 [8,13;13,20] нг/мл против 13,98 [11,98;15,92] нг/мл) по сравнению с группой относительно здоровых добровольцев.

3. При ПГПТ в активной фазе заболевания у взрослых пациентов частота артериальной гипертензии достигает 70%: в возрасте 18–49 лет она составила 30% (95%-й ДИ 22–39%), 50–65 лет – 74% (95%-й ДИ 68–79%), 66 лет и старше – 94% (95%-й ДИ 89–97%). Факторами, ассоциированными с артериальной гипертензией у пациентов с ПГПТ, являются не только возраст старше 53 лет, ИМТ более 28,3 кг/м2, рСКФ по CKD-EPI менее 92 мл/мин/1,73м2, но и сывороточные концентрации фосфора более 0,91 ммоль/л, и С-концевого телопептида коллагена I типа менее 1,5 нг/мл.

4. Более высокие показатели кальциемии у пациентов с ПГПТ и АГ на уровне статистической тенденции ассоциированы с приемом большего количества антигипертензивных препаратов, необходимого для достижения целевых показателей АД (Са скорр. 2,69 [2,60; 2,82] ммоль/л у пациентов, получающих 3 и более препаратов против 2,61 [2,54; 2,74] ммоль/л у пациентов, не нуждающихся в антигипертензивной терапии). У пациентов, получающих иАПФ или БРА, отмечаются более высокие значения кальциемии по сравнению с пациентами, получающими иную антигипертензивную терапию (Са скорр. 2,68 [2,58; 2,83] ммоль/л против 2,62 [2,54; 2,78] ммоль/л).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Взрослым пациентам с ПГПТ показан скрининг артериальной гипертензии как в активной фазе заболевания, так и после достижения ими ремиссии.

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

3. Поскольку прием иАПФ и БРА ассоциирован с более высокими показателями кальциемии у пациентов с ПГПТ, их применение и назначение в данной категории больных требует контроля кальция сыворотки крови.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Пушкарева А.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование // Профилактическая медицина. – 2022. –Т.25. - №8. – С.54-66. doi: 10.17116/profmed20222508154
2. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Анализ антигипертензивной терапии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное исследование // Профилактическая медицина. – 2022. – Т.25. – №12. – С.55-63. doi: 10.17116/profmed20222512155
3. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Растворимый эндоглин - потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. – 2022. – №4. – С. 358-368. doi: 10.14341/omet12923.
4. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Антигипертензивная терапия при первичном гиперпаратиреозе // Сборник тезисов онлайн-конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез Эндокальций. — 2022. — С. 24–25. doi: 10.14341/ENDOCALCIUM-2022-19
5. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Пушкарева А.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Сборник тезисов онлайн-конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез Эндокальций. — 2022. — С. 25–26. doi: 10.14341/ENDOCALCIUM-2022-21
6. **Горбачева А.М.**, Бибик Е.Е., Добрева Е.А., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: пилотное исследование // Сборник тезисов онлайн-конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез Эндокальций. — 2022. — С. 25–25. doi: 10.14341/ENDOCALCIUM-2022-20

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

%ED - продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла
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
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРП - активность ренина плазмы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
БЦА - брахиоцефальные артерии
ДИ – доверительный интервал
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
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
ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
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