Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГОРБАЧЕВА Анна Максимовна

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ И ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **4**

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **9**

1.1. Роль кальция в организме человека и регуляция кальциевого метаболизма в норме 9

1.2. Первичный гиперпаратиреоз 11

1.3. Первичный гиперпаратиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 12

1.3.1. Артериальная гипертензия *12*

1.3.2. Атеросклероз *19*

1.3.3. Структурная патология миокарда *21*

1.3.4. Нарушения ритма и проводимости *22*

1.3.5. Ассоциация ПГПТ с сердечно-сосудистой смертностью *23*

1.4. Исследования взаимосвязей ПГПТ с патологией сердечно-сосудистой системы в российской популяции 24

1.5. Эндотелиальная дисфункция и методы её оценки 26

1.5.1. Функция эндотелия и его роль в развитии ССЗ *26*

1.5.2. Способы оценки наличия дисфункции эндотелия *29*

1.6. Заключение 35

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ **36**

2.1. Оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 37

2.1.1. Дизайн исследования *37*

2.1.2. Методы *38*

2.2. Исследование наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 39

2.2.1. Дизайн исследования *39*

2.2.2. Методы *40*

2.3. Анализ распространенности и структуры сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 42

2.3.1. Дизайн исследования *42*

2.3.2. Методы *43*

2.4. Статистический анализ 45

2.5. Этическая экспертиза 46

2.6. Источник финансирования 46

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ **47**

3.1. Результаты оценки состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 47

3.2. Результаты оценки наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 49

3.3. Результаты анализа распространенности артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом 53

3.3.1. Демографическая характеристика исследованной группы 53

3.1.2. Состояние минерального обмена у пациентов исследованной группы 54

3.3.3. Частота артериальной гипертензии и других ССЗ у пациентов исследованной когорты 57

3.1.4. Оценка наличия потенциальных взаимосвязей между показателями минерального обмена, артериальной гипертензией и сопутствующими ей состояниями 65

3.1.5. Структура принимаемых пациентами препаратов, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы 78

3.1.6. Характеристика пациентов с артериальной гипертензией и ПГПТ 79

3.1.7. Связь показателей минерального обмена с количеством антигипертен-зивных препаратов, необходимых для достижения нормотонии 80

3.1.8. Динамика числа применяемых антигипертензивных препаратов после хирургического лечения ПГПТ 85

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 86

4.1. Оценка состояния РААС у пациентов с ПГПТ 86

4.2. Оценка наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ 88

4.3. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ПГПТ и взаимосвязь показателей минерального обмена с антигипертензивной терапией 92

4.3.1. Состояние минерального обмена у пациентов с ПГПТ 92

4.3.2. Артериальная гипертензия и иные ССЗ у пациентов с ПГПТ ... 94

4.3.3. Факторы, повышающие вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии и ассоциированных с ней состояний 100

4.3.4. Взаимосвязь медикаментозной терапии артериальной гипертензии с показателями минерального обмена 104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 109

Выводы 110

Практические рекомендации 111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 112

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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) [1]. В последнее время всё больше внимания уделяется т. н. неклассическим осложнениям ПГПТ, в частности, патологии сердечно-сосудистой системы (ССС).

Так, известно, что ПГПТ ассоциирован с повышенным риском артериальной гипертензии (АГ): её распространенность в популяции больных с ПГПТ составляет от 40% до 65% [2–5]. При анализе американской базы данных National Inpatient Sample (n = 37 922) установлено, что ПГПТ является независимым фактором риска АГ [6]. По всей видимости, важную роль в развитии АГ при ПГПТ играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [7]. 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 [8]. У пациентов с ПГПТ выше показатели артериальной жесткости, нарушена поток-опосредованная дилатация сосудов [9, 10]. В некоторых работах ПГПТ рассматривается как самостоятельный предиктор повышенной жесткости стенки аорты [11, 12]. Кроме того, кальций и ПТГ способны воздействовать на эндотелиальные клетки сосудов, экспрессию эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных соединений, вызывая так называемую эндотелиальную дисфункцию (ЭД): нарушение ангиогенеза и поток-зависимого расширения [13].

Однако на сегодняшний день данные о состоянии ССС у пациентов с ПГПТ, в особенности в российской популяции, лимитированы. В то же время, подробное

изучение состояния ССС в целом и состояния функции эндотелия в частности у пациентов с верифицированным ПГПТ необходимо для совершенствования алгоритмов обследования, определения показаний к радикальному лечению и формирования 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

При анализе активности компонентов РААС установлено, что в активной фазе заболевания нормотензивные пациенты с ПГПТ отличаются более низкой активностью ренина плазмы (АРП) 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 ЭД 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 АГ с течением ПГПТ, в результате чего описана структура антигипертензивной терапии в этой когорте больных и установлено, что прием иРААС 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 АГ 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 ПГПТ. Результаты работы представлены на онлайн-конференции с международным участием по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «Эндокальций» (Москва, 2022 г.).

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль кальция в организме человека и регуляция кальциевого метаболизма в норме

Кальций – один из самых распространенных химических элементов в организме человека; он составляет 1–2% массы тела. Более 99% кальция в организме находится в костях в виде гидроксиапатита. В этой форме кальций обеспечивает прочность скелета, а также служит своеобразным «депо», регулирующим концентрацию кальция в крови [14].

В сыворотке крови кальций существует в трех формах: связанной с белком, ионизированной (свободной) и в комплексной (хелатной). Связанный с белками кальций (составляющий порядка 40% сывороточного кальция) не может использоваться тканями. В сыворотке основными кальций-связывающими белками являются альбумин и глобулины, в клетке аналогичную роль играет кальмодулин. Хелатный кальций, на долю которого приходится 9% сывороточного кальция, позволяет ему транспортироваться в различные ткани. Хелатируется кальций чаще всего в виде фосфата, карбоната и оксалата. Свободный кальций, составляющий до 51% такового в сыворотке, необходим организму для непосредственной реализации физиологических функций [15, 16].

Кальций является одним из важнейших элементов, необходимых для жизнедеятельности человека. Он выполняет множество мессенджерных и сигнальных функций, включая активацию протеинкиназ, фосфорилирование ферментов и, опосредованно, реализацию клеточного ответа на такие гормоны, как адреналин, глюкагон, вазопрессин, холецистокинин. С точки зрения классической физиологии, он необходим для протекания процессов секреции, передачи нервного импульса, мышечного сокращения, свертывания крови и многих других [17].

Гомеостаз кальция поддерживается преимущественно действием ПТГ, витамина D и кальцитонина.

ПТГ вырабатывается околощитовидными железами (ОЩЖ) в ответ на снижение уровня кальция в сыворотке и действует на ряд органов-мишеней: почки,

костную ткань и кишечник. Влияние ПТГ на почки приводит к увеличению реабсорбции кальция в восходящей петле Генле, дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Также под воздействием ПТГ в почках усиливается секреция кальцитриола (1,25$(OH)_2$D), который, в свою очередь, стимулирует всасывание кальция через кишечник. Воздействие ПТГ на кости реализуется через стимуляцию остеокластов, активацию костной резорбции и высвобождения кальция. Все эти процессы способствуют повышению уровня кальция в сыворотке крови [18].

Кальцитонин вырабатывается парафолликулярными С-клетками щитовидной железы в ответ на увеличение содержания кальция в сыворотке. Он стимулирует остеобласты, способствуя минерализации костной ткани и депонированию кальция. Кальцитонин также подавляет реабсорбцию кальция в почках, увеличивая экскрецию кальция с мочой. Также кальцитонин ингибирует всасывание кальция в кишечнике. Эти процессы приводят к снижению уровня кальция в сыворотке. Стоит однако отметить, что после радикальной тиреоидэктомии гиперкальциемия не развивается, также не обнаруживается патологии минерального обмена и при медуллярном раке щитовидной железы, сопровождающемся гиперпродукцией кальцитонина [19]. Таким образом, кальцитонин является лишь одним из звеньев контрпаратиреоидного механизма регуляции гомеостаза кальция.

Отдельным регулятором минерального обмена является витамин D. Витамин D вырабатывается кожей в ответ на ультрафиолетовое излучение с образованием колекальциферола (D3) или поступает с растительной пищей в форме эргокальциферола (D2). Затем в печени витамин D метаболизируется до 25(OH)D, а в проксимальных канальцах почек – до 1,25$(OH)_2$D. 1,25$(OH)_2$D увеличивает реабсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике, усиливает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек, а также играет решающую роль в правильном формировании костной ткани. На клеточном уровне это обусловлено связыванием 1,25$(OH)_2$D с рецептором витамина D (VDR). VDR является ядерным рецептором и регулятором транскрипции более 900 генов. Кроме того, VDR обладает кальцитриол-независимыми эффектами. За счет этого метаболический и сигнальный путь витамина D

оказывается связан не только с кальциево-фосфорным обменом, но и с клеточным циклом, органогенезом и функционированием иммунитета [20].

1.2. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз – заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ в сочетании с высоконормальной или повышенной концентрацией кальция в сыворотке крови. Причиной развития ПГПТ является опухолевое поражение ОЩЖ. ПГПТ – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний, диагноз ПГПТ ставится с частотой от 0,4 до 18,8 случаев на 10 000 населения в год [21–25].

Сочетание гиперкальциемии и повышения концентрации ПТГ приводит к развитию ряда осложнений. В качестве «классических» осложнений ПГПТ выделяют поражение костной ткани (в виде снижения ее минеральной плотности, развития остеопороза, остеопоротических позвоночных и внепозвоночных переломов), нефрокальциноз/нефролитиаз и нарушение фильтрационной функции почек [21–25]. В ряде случаев в качестве «классического» осложнения рассматривается эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, особенно в контексте ПГПТ, ассоциированного с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, однако, этот вопрос на сегодняшний день остается спорным [26, 27].

ПГПТ как за счет рисков, ассоциированных непосредственно с гиперкальциемией, так и вследствие упомянутых выше осложнений требует комплексного подхода к ведению пациентов. Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является хирургическое вмешательство. Однако паратиреоидэктомия (ПТЭ) рекомендуется не всем пациентам с ПГПТ: в качестве абсолютных показаний рассматривается возраст менее 50 лет, выраженная гиперкальциемия/гиперкальциурия, наличие костных и висцеральных осложнений [1]. При отсутствии показаний и/или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (например, в случае отягощенного соматического анамнеза) рекомендуется медикаментозная терапия, не устраняющая опухоли ОЩЖ, но позволяющая снизить связанные с гиперкальциемией риски [1].

В то же время, известно, что более высокая (даже в пределах референсного диапазона лаборатории) сывороточная концентрация кальция сама по себе ассоциирована с риском смертности в общей популяции. Так, в крупном когортном исследовании The Tromsø Study, включившем 12 865 мужчин и 14 293 женщин в возрасте от 25 до 97 лет, сывороточная концентрация кальция была выраженно положительно ассоциирована с уровнем артериального давления (АД), значениями холестерина и триглицеридов крови. Более того, сывороточный кальций оказался значимым предиктором развития инфаркта миокарда у мужчин (отношение шансов 1,2 при повышении кальция на каждые 0,1 ммоль/л) [28].

Также известно, что ПГПТ ассоциирован с развитием различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, на фоне ПГПТ возрастает частота АГ, нарушений ритма и проводимости, структурных изменений миокарда, дислипидемий [29–31]. Кроме того, при ПГПТ повышается частота инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД), ожирения и дислипидемий [6]. Это, безусловно, может влиять на качество и продолжительность жизни, однако, «неклассические» осложнения до сих пор не учитываются при выборе тактики ведения пациентов с ПГПТ. Далее будут рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день сведения о взаимосвязи ПТГ, кальция и ПГПТ с различной патологией ССС.

1.3. Первичный гиперпаратиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

1.3.1. Артериальная гипертензия

ПГПТ ассоциирован с повышенным риском АГ: её распространенность в популяции больных с ПГПТ составляет от 40% до 65% [2–5]. Интересно, что по данным Kalla и соавт., изучивших базу данных госпитализированных пациентов (National Inpatient Sample, n = 37 922, ПГПТ был диагностирован в 0,1% случаев) ПГПТ являлся независимым фактором риска АГ (отношение шансов (ОШ): 1,3; $p < 0,0001$) [6].

Имеются данные о взаимосвязи ряда клинических проявлений АГ (таких как величина АД, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) и др.) с показателями минерального обмена (в частности, кальция и ПТГ крови). В работе Demirtas и соавт. при ПГПТ кальций являлся независимым предиктором утреннего повышения АД (более чем на 25 мм рт. ст.). При этом каждые дополнительные 0,1 мг/дл (0,025 ммоль/л) кальция крови повышали вероятность утреннего повышения АД на 7,7% [32]. По данным суточного мониторирования артериального давления было установлено, что для больных с ПГПТ более характерен фенотип “non-dipper”, ассоциированный с большей сердечно-сосудистой смертностью и более выраженным поражением органов-мишеней [33]. У пациентов с ПГПТ и нормотонией суточная вариабельность АД была значимо выше таковой, чем у людей без нарушений минерального обмена [5]. В исследовании EPATH, оценивавшем людей с ПГПТ, не получавших кардиотропной терапии (n = 76), ПТГ положительно коррелировал с ночным повышением систолического АД, скоростью распространения пульсовой волны и индексом массы миокарда левого желудочка сердца (ИММЛЖ) [34].

Имеются сведения о снижении показателей АД через 6 [35], 12 [36] месяцев и через 5 лет [37] после ПТЭ в случае манифестного ПГПТ. С другой стороны, есть и работы, в которых такой динамики продемонстрировано не было [38]. При мягком течении ПГПТ в ряде исследований наблюдалось снижение АД через год после ПТЭ [39], в других работах значимой динамики АД через полгода после вмешательства не отмечалось [40, 41]. В единственном рандомизированном исследовании на АД не оказывало существенного влияния ни консервативное, ни радикальное хирургическое ведение ПГПТ [42].

Существуют разногласия по поводу механизма, лежащего в основе взаимосвязи ПГПТ с АГ. Так, одними авторами была продемонстрирована взаимосвязь между сывороточной концентрацией ПТГ и среднесуточным систолическим АД [43]; однако, в других работах при применении многофакторного анализа данная ассоциация не подтверждалась [44, 45]. Более того, ПТГ характеризуется прямым сосудорасширяющим действием за счет ингибирования кальциевых каналов

L-типа, что снижает приток в гладкомышечные клетки кальция, необходимого для их сокращения [46].

Можно было бы предположить, что ключевую роль в развитии АГ при ПГПТ играет кальций. Однако, при нормокальциемическом ПГПТ распространенность АГ сопоставима с таковой при гиперкальциемической форме заболевания [47–49].

Возможным объяснением является изменение функционирования РААС [34, 50, 51], вазодилататорной реакции сосудов [52, 53] и/или усиление ответа сосудов на влияние прессорных гормонов [54, 55] под воздействием ПТГ.

Одной из наиболее изученных «точек соприкосновения» минерального обмена и РААС является взаимодействие кальция и ренина. Повышение внеклеточной концентрации кальция через кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) повышает внутриклеточную концентрацию кальция в юкстагломерулярных клетках. Мобилизация внутриклеточного кальция происходит через открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа или за счет опосредованного потенциалом действия выхода кальция из внутриклеточных депо [56]. Это снижает образование циклического аденозинмонофосфата аденилатциклазой и, следовательно, снижает секрецию ренина [57, 58, 67, 68,59–66]. Данная реакция наблюдается при применении кальцимиметика цинакальцета [67], антагонисты кальциевых рецепторов (в частности, ронакалерет) нарушают указанный каскад [66]. Эти данные подтверждаются как в *in vitro*, так и в *in vivo* исследованиях, однако, не всегда согласуются с клиническими данными. Так, по некоторым сведениям, при ПГПТ наблюдается повышение активности ренина плазмы [69], хотя данные противоречивы [70]. Максимальная активация CaSR при синдроме Барттера V типа приводит к гиперренинемии [71]. Объяснение данного феномена, вероятно, лежит в области степени активации CaSR при той или иной патологии; также на результаты исследований могло повлиять количество натрия в рационе участников исследований.

Между РААС и ПТГ в свою очередь наблюдается положительная обратная связь [7,72].

Так, в исследованиях, посвященных первичному гиперальдостеронизму (ПГА), неоднократно подчеркивалось наличие взаимосвязи между повышенной

продукцией альдостерона и гиперпаратиреозом; в результате у исследователей возникла гипотеза, что альдостерон способен напрямую стимулировать секрецию ПТГ [67, 68, 70, 77, 78]. При этом сывороточные концентрации ПТГ при ПГА были выше, чем у больных с вторичным гиперальдостеронизмом и эссенциальной АГ [73–75]. Кроме того, инфузионное введение альдостерона способно дозозависимо повышать сывороточную концентрацию ПТГ [76, 77]. Также с сывороточной концентрацией ПТГ коррелирует альдостерон-рениновое соотношение [78].

Продемонстрирован определенный эффект лечения ПГА в отношении концентраций ПТГ. Так, уровень ПТГ у пациентов с ПГА выше, чем у здоровых добровольцев, и снижается после хирургического лечения ПГА или назначения спиронолактона [74, 77, 79–81], причем хирургическое лечение в этом отношении эффективнее медикаментозного [75]. В свою очередь, пациентов с ПГПТ через 12 месяцев после радикальной ПТЭ на фоне стойкой нормализации кальция и ПТГ наблюдалось выраженное повышение активности ренина плазмы (АРП, $p = 0,018$) и снижение концентрации ангиотензина – II ($p = 0,032$) относительно исходных значений, т.е. происходила их нормализация [82]. Однако, имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Так, в исследовании Castellano и соавт. концентрации ренина и альдостерона крови не были связаны с показателями минерального обмена у больных без АГ [83].

В то же время, наличие взаимосвязей между ПТГ и РААС может опосредованно приводить как к дополнительным сердечно-сосудистым рискам, ассоциированным с гиперпаратиреозом, так и к развитию непосредственно минеральных осложнений [84–87]. Эта гипотеза получила подтверждение и при анализе пациентов с ПГА, которые имели более высокий ПТГ и более низкую минеральную плотность костной ткани (МПК) по сравнению с пациентами с гипертонической болезнью, т.е. без ПГА [79]. После хирургического или медикаментозного лечения ПГА ПТГ снижался, а МПК увеличивалась [88,89].

Механизм этих взаимодействий остается не до конца изученным. Ряд исследователей предполагает, что альдостерон реализует свой эффект напрямую через мине-

ралкортикоидные рецепторы (MR) на паратироцитах [90, 91], более того, предполагается роль альдостерона в развитии ПГПТ [90, 92]. В таком случае влияние РААС на секрецию ПТГ может быть реализовано через MR и рецепторы к антиотензину II 1-го типа (AT1R), которые экспрессируются тканью ОЩЖ. Интересно, что в аденомах ОЩЖ экспрессия AT1R и MR в 2–4 раза выше, чем в здоровой ткани [90]. Длительное повышение сывороточной концентрации альдостерона может повышать уровень ПТГ также за счет влияния на функцию почек и снижения концентрации Ca^{2+} в сыворотке [75]. Объяснение этому факту может лежать и в сфере эпигенетической регуляции: так, длительное введение ангиотензина II крысам подавляет экспрессию гена *Klotho* [93], что, в свою очередь, повышает уровень ПТГ [94].

Также альдостерон способен повышать ПТГ опосредованно, усиливая кальциурию и, следовательно, снижая уровень кальция крови [75, 88, 95–97].

По данным литературы, «острые» и «отсроченные» эффекты взаимодействия РААС и ПТГ/кальция могут иметь разную направленность. Назначение каптоприла, препарата группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), остро снижает ПТГ на 10–12% от исходного уровня, а также снижает сывороточные концентрации AT II и альдостерона. При этом введение непосредственно альдостерона на концентрацию ПТГ не влияет [91,98]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании назначение 50 мг спиронолактона в сутки в течение 6 недель (с целью блокирования действия альдостерона) приводило и к снижению концентрации ПТГ [91]. Таким образом, в краткосрочной перспективе AT II может оказывать стимулирующее действие на ПТГ, которое можно предотвращать назначением иАПФ; однако резкое повышение уровня альдостерона существенно не изменяет ПТГ.

Напротив, при длительном течении гиперальдостеронизма альдостерон может повышать уровень ПТГ, и этот эффект может быть смягчен антагонистами минералокортикоидов. В крупном кросс-секционном анализе более 3000 участников у пациентов с более высоким альдостерон-рениновым соотношением концентрации ПТГ были выше, чем у участников с меньшим значением этого показателя [78]. В Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (n > 1500) при повышенных сывороточных

концентрациях альдостерона наблюдались более высокие значения ПТГ, а использование иРААС было ассоциировано с более низкими значениями ПТГ [73].

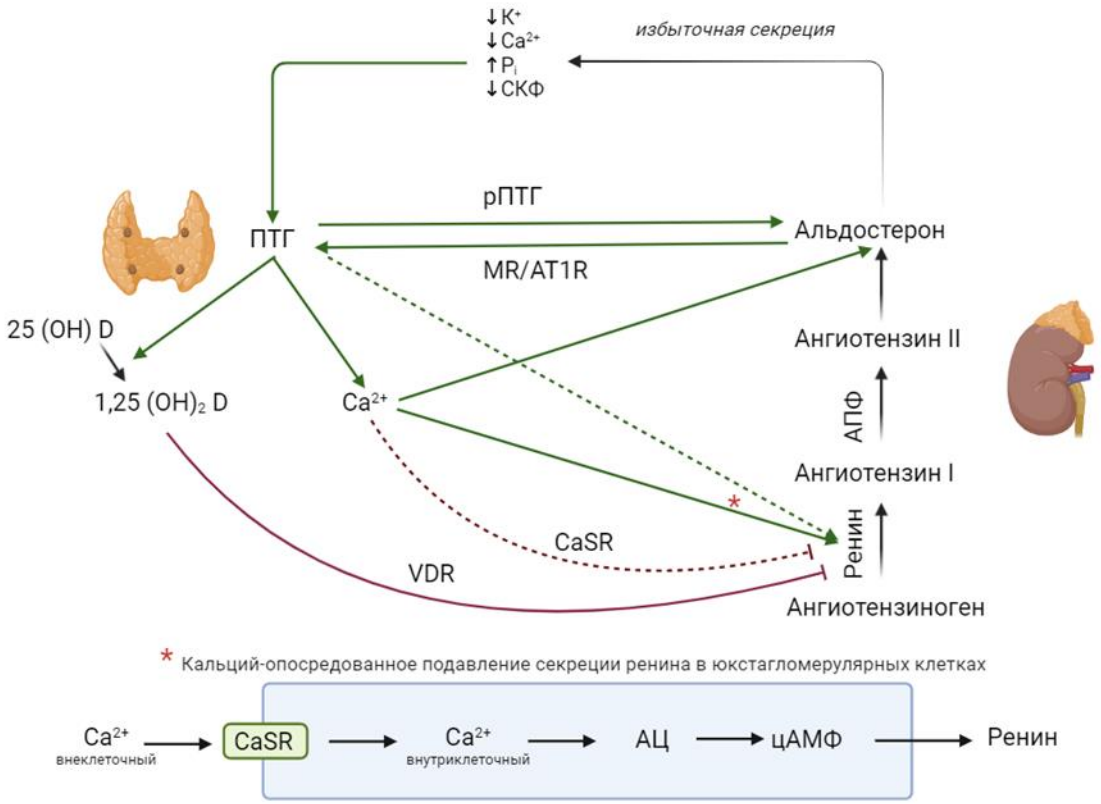
Описано и обратное влияние ПТГ на РААС. Так, по данным лабораторных исследований ПТГ усиливает секрецию альдостерона надпочечниками путем воздействия на рецепторы ПТГ (рПТГ) клеток клубочковой зоны коры надпочечников; антагонисты рПТГ блокируют этот эффект [99, 100].

В небольших интервенционных исследованиях инфузия экзогенных ПТГ-подобных пептидов приводила к увеличению секреции кортизола надпочечниками и экскреции его метаболита, тетрагидроальдостерона [101]. У пациентов с ПГПТ секреция альдостерона в ответ на введение ангиотензина II была выше, чем у людей без патологии минерального обмена [102]. Также описано несколько клинических случаев развития ПГА при ПГПТ [90,92,103], причем в одном из них ПТЭ привела к ремиссии не только ПГПТ, но и ПГА [103]. Однако, важно отметить, что рядом исследователей данных об отличиях в функционировании РААС у пациентов с ПГПТ и без него получено не было [104].

Суммарно современные представления о взаимодействии ПТГ и РААС представлены на Рисунке 1.

Особый интерес в этой связи представляет влияние антигипертензивных препаратов (в особенности, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонистов MR) на минеральный обмен при ПГПТ. Так, по данным Brown и соавт. применение иАПФ снижает уровень альдостерона, тем самым снижая уровень ПТГ. Кроме того, применение иРААС значительно снижало средний уровень ПТГ по сравнению с применением иных антигипертензивных средств [73]. Так, назначение лизиноприла пациентам с ПГПТ в дозе, способствующей максимально переносимому снижению АД, приводило к снижению ПТГ, но не кальциемии/кальциурии у пациентов с ПГПТ в пилотном исследовании Zaheer и соавт. [105]. Использование БРА также, по всей видимости, способно снижать концентрацию ПТГ [91, 95, 106], хотя этот факт остается спорным. При оценке описанных данных стоит помнить о т.н. «эффекте ускользания», характеризующимся непостоянным эффектом

иАПФ и БРА [107]. Этот феномен может объяснить, почему использование иАПФ и БРА не всегда влияет на уровень ПТГ.



Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПТГ/рПТГ – паратгормон и его рецептор, соответственно, MR – минералкортикоидный рецептор, AT1R – рецептор к ангиотензину II 1-го типа, VDR – рецептор витамина D, CaSR – кальций –чувствительный рецептор, АЦ – аденилатциклаза, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат. Зелеными стрелками показано активирующее влияние, красными – ингибирующее. Пунктир означает эффект в краткосрочном, остром периоде

Рисунок 1 – Схематическое изображение взаимосвязи ПТГ и компонентов РААС (адаптировано по Zheng и соавт. [7]).

С повышенными концентрациями ПТГ ассоциирован и прием блокаторов Ca^{2+}-каналов (БКК) [73], также описан случай нифедипин-опосредованного прогрессирования гиперкальциемии у пациентки с ПГПТ [108]. В другой серии клинических случаев нифедипин был более эффективен у пациентов с более низкими сывороточными концентрациями кальция [109].

Оценивались и эффекты в отношении ПТГ при назначении антагонистов MR. В ранее упомянутой работе Zaheer и соавт. длительный прием антагонистов MR умеренно снижал концентрацию ПТГ и повышал уровень Ca^{2+} в сыворотке крови

[105]. Однако, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Tomaschitz и соавт. уровень ПТГ не снижался после назначения эплеренона [110]. При лечении АГ у больных с ПГПТ эплереноном (исследование EPATH) значимой динамики сывороточной концентрации ПТГ не выявлялось [34].

Интересно, что связь ПГПТ и антигипертензивной терапии может носить не однонаправленный характер. Например, в исследовании Vaidya и соавт. (n = 75,600) прием фуросемида при АГ увеличивал риски развития ПГПТ (ОШ для гипертензии 1,88 [1,47, 2,40], для гипертензии + терапии фуросемидом 3,39 [2,11, 5,44]) [111].

Из-за противоречивости имеющихся сведений механизмы развития АГ при ПГПТ остаются недостаточно ясными, а сама АГ в настоящее время не является самостоятельным показанием к хирургическому лечению ПГПТ [112].

1.3.2. Атеросклероз

Кальций и ПТГ способны воздействовать на эндотелиальные клетки сосудов. ПТГ участвует в регуляции экспрессии эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных маркеров, таких как рецептор конечных продуктов гликозилирования (Rage) и интерлейкин 6 [113]. Кроме того, ПТГ стимулирует экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты сосудистого эндотелиального фактора роста-165, регулятора ангиогенеза, обладающего проатерогенным эффектом [114]. Имеются данные о том, что ПТГ модулирует эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции и активности эндотелиальной NO-синтазы (фермента, синтезирующего монооксид азота, вещество с выраженным сосудорасширяющим эффектом) [113].

Кальций-опосредованная передача сигнала также играет непосредственную роль в регуляции эндотелиальной проницаемости [115].

В общей популяции повышение сывороточной концентрации ПТГ ассоциировано с более активным атерогенезом (вероятно, за счет кальцификации и ремоделирования сосудов, за счет прямого взаимодействия с рецептором ПТГ на сосудах, а также, опосредованно, путем активации воспалительных каскадов) [8].

Проводились попытки оценки влияния ПГПТ на атеросклероз по ряду суррогатных маркеров. Одним из них выступила поток-опосредованная дилатация – способность сосуда изменять свой диаметр в зависимости от скорости кровотока через него. Поток-опосредованная дилатация снижается у пациентов с ПГПТ, и восстанавливается после ПТЭ [52,53], в том числе у пациентов с мягким течением ПГПТ [116]. Также была продемонстрирована обратная взаимосвязь между поток-опосредованной дилатацией и сывороточной концентрацией кальция [117]. Однако, в других работах эти находки не подтвердились [54]; в частности, положительная динамика поток-опосредованной дилатации наблюдалась только при исходном его снижении относительно пациентов без ПГПТ [118].

Другим маркером атеросклероза является т.н. артериальная жесткость. Для пациентов с ПГПТ характерны более высокие показатели артериальной жесткости по сравнению с людьми без патологии минерального обмена [9, 10]. В некоторых работах ПГПТ рассматривается как самостоятельный предиктор повышенной жесткости стенки аорты [11, 12], однако, опубликованы и противоположные сведения [41]. После ПТЭ артериальная жесткость может снизиться [9], в то же время, этот эффект может быть обусловлен в первую очередь улучшением контролируемости АД после операции [10, 119].

Как маркер системного атеросклероза и острых цереброваскулярных событий традиционно рассматривается толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [120]. Как было показано рядом авторов, пациенты с ПГПТ характеризуются большей толщиной КИМ [116, 121–123]; другим исследователям подтвердить эти данные не удалось [41, 52, 53, 124–128]. Интересно, что у пациентов с нормокальциемическим ПГПТ толщина КИМ выше, чем у здоровых добровольцев, вне зависимости от абсолютного значения кальциемии [119]. Данные о влиянии ПТЭ на КИМ противоречивы: ряд авторов не наблюдали значимой динамики [41, 127–130], в других работах наблюдалось снижение толщины КИМ [116, 131]. В исследовании Cansu и соавт. ПТЭ приводила к уменьшению толщины КИМ только у пациентов с гиперкальциемией [119]; в работе Walker и соавт. динамика достигалась только у пациентов с исходно утолщенным КИМ [132].

Распространенность кальцификации брюшного отдела аорты выше у пациенток в постменопаузе с ПГПТ, чем у женщин без патологии минерального обмена [133]. Сведений о таких корреляциях в отношении нормокальциемического ПГПТ в настоящее время не опубликовано.

Вопрос о поражении коронарных артерий при ПГПТ также остается спорным. Так, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) значительной кальцификации коронарных артерий у пациентов с ПГПТ не определяется [134]; в то же время, по данным трансторакальной допплерографии выявляется дисфункция микроциркуляторного русла [135]. Недавнее исследование, оценивавшее перфузию миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показало, что резерв коронарного кровотока значительно снижен у пациентов с ПГПТ без ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с контролем, причем объем резерва был ассоциирован с продолжительностью заболевания [136]. Среди пациентов с нормокальциемическим ПГПТ степень кальцификации коронарных артерий была значимо ниже, чем у больных с АГ [137].

Влияние ПТЭ на этот процесс изучено недостаточно. В исследовании Dural и соавт. у пациентов с манифестным ПГПТ через 6 месяцев после ПТЭ снижения кальцификации коронарных артерий не наблюдалось, однако, половина исследованной когорты страдала гипертонией и дислипидемией [9].

1.3.3. Структурная патология миокарда

Известно, что ПТГ обладает рядом эффектов в отношении работы миокарда [138]. В частности, ПТГ оказывает прямое действие на кардиомиоциты путем активации протеинкиназы С, чем стимулирует их гипертрофию [139]. В экспериментах на животных были доказаны хронотропные эффекты ПТГ (вероятно, реализуемые за счет увеличения пейсмекерной активности синоатриального узла); его влияние на коронарный кровоток и сократительную способность миокарда [140].

В ранних исследованиях ПГПТ был ассоциирован с нарушением систолической и диастолической функции миокарда [138, 141]. Однако, позднее существен-

ных отличий в показателях фракции выброса левого желудочка, его конечного систолического объема и фракционного укорочения выявлено не было [142]. Сведений в пользу наличия у пациентов с ПГПТ склонности к развитию диастолической дисфункции также получено не было [42, 143]. В единственном рандомизированном исследовании, изучившем влияние ПТЭ на указанные параметры, значимых отличий выявить не удалось [42].

В недавнем исследовании с определением общей работы желудочков (включающей как диастолическую, так и систолическую функцию), было продемонстрировано наличие систолической и диастолической дисфункции миокарда у пациентов с ПГПТ без известных ССЗ в анамнезе [144].

Отдельно в аспекте ПГПТ изучался такой фактор риска сердечно-сосудистой смертности [145], как ИММЛЖ. Метаанализ работ по данной тематике (15 исследований с участием 457 пациентов) продемонстрировал снижение ИММЛЖ на 12,5 после ПТЭ; различия были более выраженными при исходно более высоких значениях ПТГ [146]. К недостаткам этой работы относится включение пациентов обоих полов и пациентов с разной тяжестью течения ПГПТ.

Недавнее исследование показало, что сывороточные концентрации маркеров костного метаболизма, таких как N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, остеокальцин, костно-специфическая щелочная фосфатаза или бета-кросслапс (CTX), по-видимому, ассоциированы с систолической и диастолической функцией левого желудочка [147].

Также для пациентов с ПГПТ характерна кальцификация миокарда и клапанов сердца [31, 138, 141]. Интересно, что интенсивность этого процесса, по всей видимости, ассоциирована с концентрацией ПТГ, а не выраженностью гиперкальциемии [148].

1.3.4. Нарушения ритма и проводимости

Функционирование миокарда тесно связано с ионами кальция. В норме ионизированный кальций (Ca^{2+}) поступает в кардиомиоциты через кальциевые каналы L-

типа после каждого потенциала действия, вызывая высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через рианодиновый рецептор 2-го типа. Во время диастолы цитозольный Ca^{2+} удаляется путем обратного захвата в саркоплазматический ретикулум и путем трансмембранной экструзии через Na^{+}/Ca^{2+} – обменник. Этот процесс может нарушаться, приводя к различным патологическим изменениям. Так, увеличение потока Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и активация работы Na^{+}/Ca^{2+} – обменника повышают риск наджелудочковых аритмий [149, 150].

Гиперкальциемия может приводить к укорочению интервала QT, иногда связанного с удлинением интервала PR и продолжительности комплекса QRS [151]. Укорочение интервала QT является фактором риска аритмий и внезапной сердечной смерти [152]. Более того, длительность интервала QT связана с риском смертности в общей популяции даже если он находится в пределах референсного диапазона [153].

Сведения о частоте нарушений ритма и проводимости у больных с ПГПТ ограничены и во многом представлены лишь описанием конкретных клинических случаев [154–156]. В более обширных работах было продемонстрировано увеличение частоты желудочковых экстрасистол на фоне нагрузки [53], причем гиперкальциемия являлась предиктором их развития [157]. Через 6 месяцев после ПТЭ частота желудочковых экстрасистол и длина QT восстанавливались [158].

Birgander и соавт. отмечали нарушение катехоламинового ответа на пробу с физической нагрузкой при ПГПТ, выражавшееся в изменении вариабельности ритма сердца; изменения также регрессировали через 6 месяцев после ПТЭ [159]. Схожие данные были получены и при проведении суточной электрокардиографии (ЭКГ): при ПГПТ отмечался повышенный симпатический тонус (укорочение интервала QTc, его более высокая вариабельность и отсутствие его адаптации к интервалу R-R), улучшение достигалось через 18 месяцев после ПТЭ [160, 161].

1.3.5. Ассоциация ПГПТ с сердечно-сосудистой смертностью

В ранних работах ассоциации ПГПТ с большей вероятностью сердечно-сосудистой смерти показано не было [162, 163]. Однако, в исследовании Clifton – Bligh

и соавт. оценивалась частота летальных исходов у пациентов с ПГПТ, диагноз которым был поставлен в период 1961–1994 гг. Исходы регистрировались до 2011 г. Было показано, что ПГПТ ассоциирован с более высоким риском летального исхода вне зависимости от тактики ведения (хирургическое или консервативное) и сывороточных концентраций кальция. В указанном исследовании на смертность влияли и такие традиционные факторы риска, как СД, ИБС и АГ [30]. В ретроспективном обсервационном исследовании у пациентов с мягким течением ПГПТ (PEARS, 1997–2006 гг.) смертность была выше популяционной [164].

Интересно, что уровень кальциемии оказался связан с повышенным риском смерти от всех причин в краткосрочной перспективе, но не оказал существенного влияния на отдаленные результаты. В то же время лучшим предиктором долгосрочных исходов оказался исходный уровень ПТГ [165]. Также в одном из недавних популяционных метаанализов среди пациентов без ПГПТ более высокие сывороточные концентрации ПТГ оказались связаны с повышенным риском летальных сердечно-сосудистых событий [166].

Таким образом, вопрос о том, какой из компонентов (повышение ПТГ или гиперкальциемия) является основным фактором риска сердечно-сосудистой смертности, остается открытым.

1.4. Исследования взаимосвязей ПГПТ с патологией сердечно-сосудистой системы в российской популяции

Изучение ПГПТ в российской популяции началось относительно недавно, в связи с чем данные о взаимосвязи ПГПТ с патологией ССС в этой когорте на сегодняшний день лимитированы.

В исследовании Вороненко И. В. и соавт., проведенном в 2009 г., приводится анализ состояния ССС при разных формах ПГПТ: мягкой (n = 34) и манифестной (n = 31). При манифестном ПГПТ наблюдалось удлинение интервала PQ, укорочение интервала QT по сравнению с пациентами с мягкой формой заболевания. Отмечалась структурная патология миокарда: ГЛЖ наблюдалась у 42,5% пациентов с манифестным и у 15,2 % пациентов с мягким течением ПГПТ. При манифестном ПГПТ

нарушалась кинетика миокарда: значимо чаще регистрировалась диастолическая дисфункция. Кроме того, все выявленные отклонения (длительность интервала QT и параметры, определяющие ГЛЖ и диастолическую дисфункцию ЛЖ) были взаимосвязаны с повышением сывороточных концентраций кальция и ПТГ [167].

В работе Барановой И. А. и соавт. были проанализированы истории болезни 48 пациентов, госпитализированных по поводу ПГПТ в 2005–2015 гг. Отмечалась относительно высокая частота АГ (69%), при этом у пациентов с гипертензией содержание ПТГ в крови было значимо выше, чем у пациентов с нормотонией. При костно-висцеральной форме ПГПТ в 60% случаев отмечалась ГЛЖ, при мягком течении ПГПТ ГЛЖ не регистрировалась. Более того, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) была прямо взаимосвязана с концентрацией общего кальция крови. Ожидаемо от кальциемии зависела и длительность интервала QT [168].

В исследовании Сапожниковой И. Е., включившем 23 человек с ПГПТ возрастом от 24 до 78 лет, АГ имелась у 65,2% (т.е. у 15 пациентов). Из них у 73,3% (n = 11) диагностирована 1-я степень, у 26,7% (n = 4) – 2-я степень АГ. Медиана длительности анамнеза АГ составила 8 [4; 12] лет; медикаментозную терапию по поводу повышения АД получали 12 (80%) пациентов. Из всех включенных пациентов у 2 (8,7%) имелась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий [169].

Плюсом этих работ является качество собранных данных и – в некоторых случаях – возможность проспективного наблюдения. Однако, одним из основных недостатков можно назвать небольшие размеры исследованных выборок.

Наиболее обширную группу пациентов проанализировали в 2020 г Добрева Е. А. и соавт. На основании данных российского регистра пациентов с ПГПТ, на момент исследования включавшего 2701 пациента, были определены частоты различных патологий ССС. Те или иные ССЗ были зарегистрированы у 45,4% пациентов с ПГПТ, причем чаще всего ССЗ были характерны для манифестной формы заболевания (АГ обнаруживалась в 77% случаев, ИБС – в 82%, ГЛЖ – в 79%). Наличие АГ не зависело от сывороточных концентраций кальция и ПТГ, в то время как ГЛЖ и ИБС были ассоциированы с более высокой кальциемией и снижением скорости клубочко-

вой фильтрации (СКФ) [170]. Недостатком данной работы можно назвать потенциально неполное заполнение регистра на местах и разное качество сведений о состоянии пациентов (выполнение анализов в разных лабораториях, оператор-зависимое определение различных параметров при эхокардиографии и т.д.).

Самое крупное исследование распространенности ССЗ при ПГПТ среди госпитализированных пациентов было опубликовано в 2019–2021 гг. Яневской Л. Г. и соавт. Из 449 пациентов с ПГПТ ССЗ имелись у 64,4% (n = 289), при этом распространенность сердечно-сосудистой патологии была выше среди пациентов с манифестной формой заболевания по сравнению с пациентами с асимптомным ПГПТ (69% и 54%, соответственно, $p = 0{,}003$) [171, 172]. Однако детальное описание структуры ССЗ при ПГПТ авторы не проводили.

1.5. Эндотелиальная дисфункция и методы её оценки

1.5.1. Функция эндотелия и его роль в развитии ССЗ

Эндотелий, однослойная внутренняя выстилка сосудов, является важным регулятором сосудистого гомеостаза. Клетки эндотелия способы секретировать целый ряд биологически активных соединений, регулирующих тонус сосудов, их адгезионные характеристики, пролиферацию гладкомышечных клеток, процессы свертывания крови и воспаления [173].

Одной из важнейших функций эндотелия является регуляция вазодилятации и вазоконстрикции. Вазодилатация в основном опосредуется эффектом монооксида азота (NO) и простациклина; вазоконстрикторным факторами эндотелином-1, ангиотензином II и тромбоксаном А2 [174]. Нарушение регуляции синтеза этих соединений сопровождается потерей эндотелиальной целостности и приводит к ЭД [175], причем факторы риска ЭД практически полностью соответствуют общеизвестным факторам риска ССЗ.

Одним из важнейших механизмов, обуславливающих ЭД, является окислительный стресс [176]. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), в физиологических условиях вырабатывающая NO и способствующая вазодилятации, при окислитель-

ном стрессе становится генератором активных форм кислорода (ROS), что приводит к образованию перекиси водорода и инактивации NO [177]. Дисбаланс между NO и ROS способствует ЭД и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям.

Существуют данные о взаимосвязи классических маркеров воспаления с ЭД. Например, С-реактивный белок способен непосредственно депонироваться в клетках интимы. Этот процесс непосредственно предшествует миграции воспалительных клеток в стенку сосуда. Кроме того, С-реактивный белок ингибирует синтез NO и влияет на биодоступность последнего, увеличивая окислительный стресс [178]. Воспалительные цитокины способны увеличивать экспрессию молекул адгезии (Е-селектин, Р-селектин и проч.), что также потенцирует развитие ЭД и, впоследствии, атерокслеротической бляшки [179].

Синтезу NO способствует и напряжение сдвига – разновидность силы трения, возникающая на границе соприкосновения эндотелия и потока крови. Определенную роль в ответе на напряжение сдвига играет эндотелиальный гликокаликс – комплекс связанных с эндотелиоцитами отрицательно заряженных протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов и гликозаминогликанов [180]. В физиологических условиях увеличение напряжения сдвига приводит к активации синтеза NO и вазодилатации, однако, при нарушении реологических свойств крови и поражении эндотелия эта реакция также может нарушаться [181–183]. Дисфункция гликокаликса характерна для СД, воспалительных заболеваний, синдромов ишемии/реперфузии [184].

Очевидно, что ЭД будет наблюдаться при многих ССЗ, в том числе, на ранних стадиях развития последних. Так, ЭД выявляется у пациентов с самыми разными факторами риска развития атеросклероза (гиперхолестеринемией, АГ, курением, СД), и у лиц с доклиническим или манифестным атерокслеротическим поражением [185, 186].

Дислипидемия вносит свой вклад в развитие ЭД преимущественно за счет окислительного стресса, повышенной продукции ROS, снижения синтеза NO и повышения активности ET-1 [187–189].

Имеются сведения о связи ЭД с АГ [190], однако эти данные остаются спорными. Так, в работе Goch и соавт. ЭД обнаруживалась у пациентов с АГ и другими факторами риска атеросклероза, но не у пациентов с АГ без дополнительных факторов риска [191]. Более того, не до конца ясно, является ли ЭД причиной или следствием АГ. В исследовании Taddei и соавт. ЭД являлась, по всей видимости, следствием прямого поражения эндотелия при увеличении напряжения сдвига [192]. Однако ЭД может наблюдаться у нормотензивных потомков гипертоников, что не исключает первичной роли ЭД и, более того, влияния генетической предрасположенности к её развитию [193].

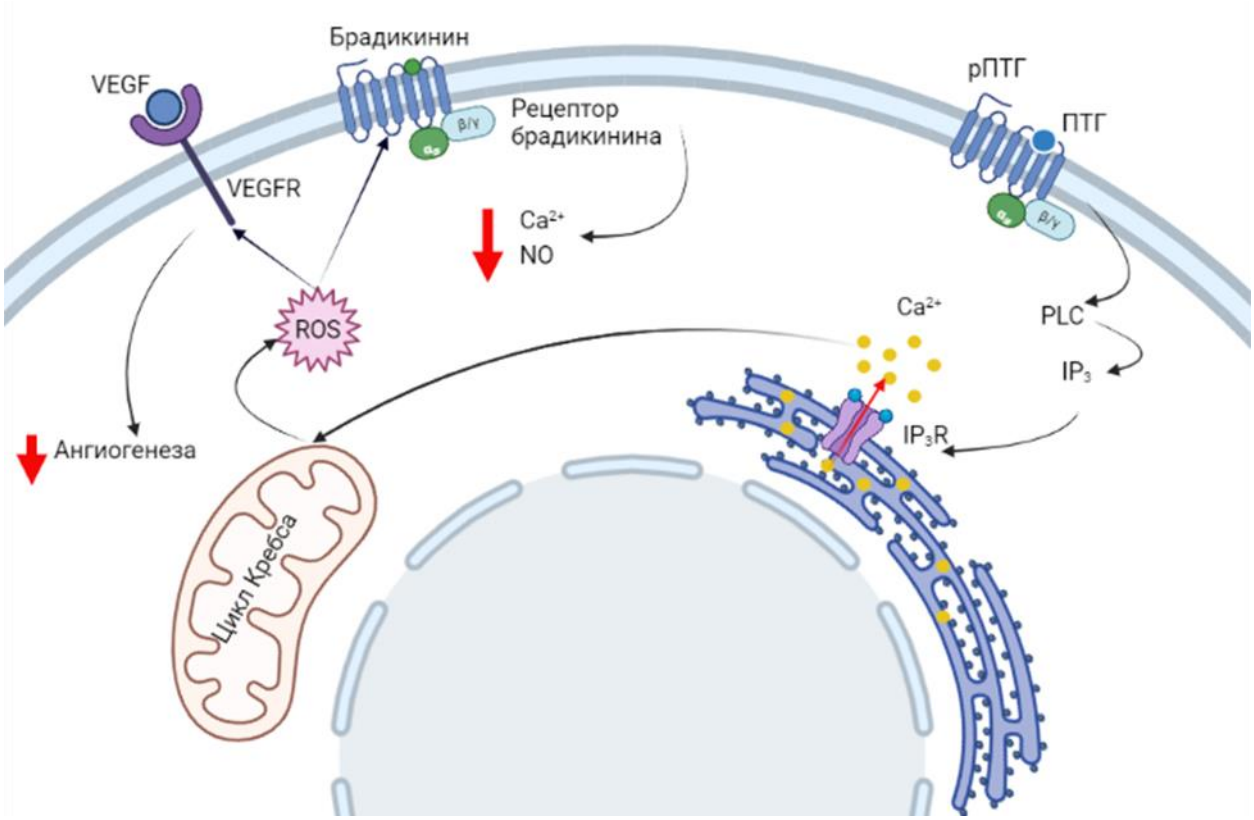
Потенцируют развитие ЭД метаболический синдром и гипергликемия [194]. У пациентов с СД отмечается повышенная плазменная концентрация фактора фон Виллебранда, нарушается высвобождение простациклина и активатора плазминогена, что способствует прогрессирование атеросклероза [195]. ЭД развивается даже у пациентов с инсулинорезистентностью без СД/предиабета [196]. Кроме классического NO-опосредованного механизма ЭД, гипергликемия влияет на развитие ЭД путем накопления в эндотелии конечных продуктов гликирования [197].

Ожидаемо ЭД наблюдается и при курении, прогрессируя с увеличением стажа курения и количеством выкуренных сигарет [198]. Влияние курения также связано с активацией воспалительных процессов и снижением выработки NO [199].

Возраст также является важной детерминантой сердечно-сосудистого риска. Возраст-опосредованную ЭД исследователи связывают со снижением биодоступности NO и увеличением продукции циклооксигеназы (вазоконстриктора) [200].

Отдельным направлением научного поиска является исследование взаимосвязи кальция и ПТГ с ЭД. ПТГ посредством инозитолтрифосфата (IP_3) индуцирует увеличение концентрации цитозольного кальция с относительным увеличением поглощения кальция митохондриями при помощи соответствующего унипортера. Возникающая в результате митохондриальная перегрузка кальцием определяет увеличение продукции ROS, что, в свою очередь, опосредует изменение передачи сигналов от рецепторов брадикинина и сосудистого эндотелиального фактора ро-

ста. Указанные каскады приводят к дисфункции эндотелия: нарушению ангиогенеза и поток-зависимого расширения [13]. Схематично данный процесс представлен на Рисунке 2.



Примечание – ROS – активные формы кислорода; VEGF/VEGFR – эндотелиальный сосудистый фактор роста и его рецептор, соответственно; NO – монооксид азота, ПТГ/рПТГ – паратгормон и его рецептор, соответственно, PLC – протеинлипаза C, IP3/IP3R – инозитолтрифосфат и его рецептор, соответственно, по Gambardella и соавт. [13]

Рисунок 2 – Схематическое изображение механизмов развития ПТГ-опосредованной ЭД

Сведения о влиянии ПТГ на окислительные процессы подтверждаются и клиническими данными: так, у пациентов после ПТЭ наблюдалось снижение общего окислительного статуса, концентраций малондиальдегида и супероксиддисмутазы (маркеров активности перекисного окисления липидов) [201].

1.5.2. Способы оценки наличия дисфункции эндотелия

Существуют различные инвазивные и неинвазивные методы исследования различных аспектов ЭД. Прямым инвазивным методом является, например, интра-

коронарная инфузия эндотелий-зависимых вазодилятаторов. Однако из-за инвазивности эти исследования обычно выполняются только во время коронароангиографии, выполняемой при наличии отдельных показаний [202].

В то же время, ЭД затрагивает все сосудистое русло, а не только коронарные артерии, следовательно, лучше всего для неинвазивной оценки ЭД подходят периферические артерии. Одним из наиболее широко используемых тестов является ультразвуковая оценка поток-опосредованной дилатации плечевой артерии [203]. Методика позволяет оценить эндотелий-зависимую вазомоторную реакцию, но не дает представления о контроле тонуса артерий в покое. Дополнительно может оцениваться вазоконстрикция, опосредованная низким потоком (L-FMC). Регистрируется уменьшение диаметра артерий предплечья в ответ на снижение кровотока в ходе временной артериальной окклюзии. Одновременное определение поток-опосредованной дилатации и L-FMC позволяет сформировать достаточно полное представление о наличии ЭД [204].

Хотя метод поток-опосредованной дилатации /L-FMC остается золотым стандартов в неинвазивной диагностике ЭД, он не лишен ряда недостатков. Во-первых, для проведения исследования требуется прибор для ультразвуковой диагностики с высоким разрешением. Во-вторых, поскольку изменения диаметра плечевой артерии в ходе проб не превышают нескольких миллиметров, исследование является крайне оператор-зависимым [205].

В связи с этим разрабатывались другие методы оценки наличия ЭД. В частности, достаточно информативны показатели, определяемые в ходе фотоплетизмографии [205–207]. Этот метод обладает рядом преимуществ: он относительно дешев, не подвержен влиянию субъективного мнения исследователя, используется не ультразвуковой, а фотоплетизмографический датчик. Существенное отличие заключается в том, что оцениваются сосуды более мелкого диаметра – пальцевые артериолы. В то же время, исследования показали, что результаты фотоплетизмографии коррелируют с результатами ультразвуковых методов и могут применяться для определения наличия ЭД [208–211].

Поскольку повреждение эндотелия приводит к высвобождению в кровоток различных соединений, диагностику ЭД можно проводить, опираясь на определение некоторых циркулирующих маркеров. Наиболее изученными и широко применяемыми являются эндотелин-1, фактор фон Виллебранда, тканевый активатор плазминогена и эндоглин.

Эндотелин-1 – пептид эндотелиального происхождения, обладающий выраженными сосудосуживающими свойствами, его концентрации повышаются при атеросклерозе, гиперхолестеринемии и курении [212]. ET-1 стимулирует окислительную активность системы никотинамидадениндинуклеотидфосфата, основного источника ROS в фагоцитах и тромбоцитах [213].

Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, синтезируемый в основном эндотелиальными клетками сосудов. Он играет важную роль в реализации процессов гемостаза, в частности, агрегации тромбоцитов в местах повреждения эндотелия [214]. Соответственно, при повреждении эндотелия его сывороточные концентрации повышаются [215]. Концентрация фактора фон Виллебранда является значимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [216].

Тканевый активатор плазминогена представляет собой белок, высвобождаемый эндотелиоцитами. Он активирует преобразование плазминогена в плазмин, регулируя фибринолитическую активность крови [217].

Другим классом маркеров ЭД являются различные молекулы адгезии, экспрессирующиеся на поверхности эндотелия: молекула адгезии сосудистых клеток-1, эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии-1 (Е-селектин), молекула внутриклеточной адгезии-1 и Р-селектин [218].

В последнее время активно изучаются новые циркулирующие маркеры ЭД, такие как микрочастицы, эндокан и эндоглин. Считается, что они в том числе подходят для клинического применения [219].

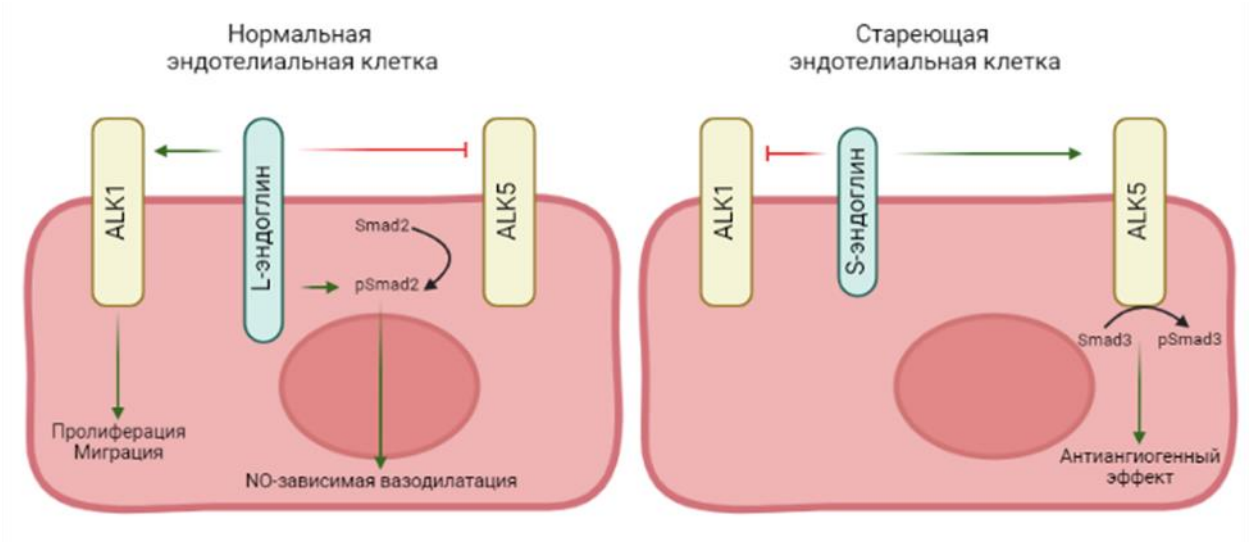
Эндоглин, или CD105, представляет собой гомодимерный трансмембранный рецептор трансформирующего фактора роста β-1 и β -3 (TGFβ1 и TGFβ3), также известный как TGF-β рецептор III. Эндоглин обнаруживается в стенке сосудов, особенно высока его экспрессия в пролиферирующих эндотелиальных клетках [220, 221].

Эндоглин, в отличие от двух других типов рецепторов TGFβ, не обладает собственной киназной активностью – эта молекула в основном действует как корецептор, модулируя сигнальные пути TGFβ1 и TGFβ3 [222, 223].

Описаны две изоформы эндоглина: длинная форма (L-эндоглин) и короткий эндоглин (S-эндоглин), отличающиеся друг от друга длиной цитоплазматического «хвоста» и уровнем фосфорилирования [224]. В эндотелиальных клетках преобладает L-эндоглин [225]. Как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGFβ, регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGFβ. Экспрессия S-эндоглина увеличивается по мере старения эндотелиальных клеток. S-эндоглин стимулирует TGFβ/ALK5/Smad-3 сигнальный путь [226]. L-эндоглин, в свою очередь, активирует путь TGFβ/ALK1, но ингибирует TGFβ/ALK5/Smad- 3 [226, 227]. Таким образом, L-эндоглин выступает как проангиогенный, а S-эндоглин – как антиангиогенный фактор. Кроме того, TGFβ/ALK5/Smad2 регулирует NO-зависимую вазодилатацию, усиливая экспрессию eNOS. L-эндоглин увеличивает экспрессию белка Smad2, активируя вазодилатацию [228]. S-эндоглин, в свою очередь, ухудшает NO-зависимую вазодилатацию, хотя механизмы этих влияний пока изучены недостаточно [224, 226]. Экспрессия как L-, так и S-эндоглина повышена в атеросклеротических бляшках, несмотря на их кажущиеся противоположными роли. L-эндоглин является антиатерогенным фактором, защищающим эндотелий от воздействия неблагоприятных факторов [229, 230]. Схематически данные процессы указаны на Рисунке 3.

В ответ на гипоксию, воспаление, окислительный стресс и воздействие проатерогенных медиаторов от внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина мембранной металлопротеиназой-14 отщепляется растворимая форма

эндоглина (sEng). Эта форма определяется при помощи иммуноферментного анализа в образцах плазмы и мочи пациентов с различными заболеваниями [224,231–234]. sEng, похожий по структуре на S-эндоглин, усиливает атерогенез за счет ингибирования eNOS, экспрессии и передачи сигналов TGFβ [232].



Примечание – L-эндоглин присутствует в нормальных эндотелиальных клетках и стимулирует ангиогенез через каскад TGF-b/ALK1, а также опосредует NO-зависимую вазодилатацию за счет повышения уровня Smad2. Также L-эндоглин ингибирует передачу сигналов TGF-b/ALK5/Smad3. S-эндоглин присутствует в стареющих эндотелиальных клетках и оказывает антиангиогенное действие, стимулируя путь TGF-b/ALK5/Smad3. Эта молекула также ингибирует TGF-b/ALK1 путь. Красными стрелками обозначен супрессивный эффект, зелеными – активирующий; L-эндоглин – длинная форма эндоглина; NO монооксид азота; pSmad2 – фосфорилированный Smad2; pSmad3 - фосфорилированный Smad3; ALK5 – рецептор TGF-b типа I; ALK1 – активин-подобная рецепторная киназа 1. По Leite и соавт. [219]

Рисунок 3 – Схематическое изображение механизмов влияния S- и L-форм эндоглина на эндотелиальные клетки

Blann и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с атеросклерозом наблюдается снижение концентрации активного TGFβ за счет образования его комплексов с sEng. Таким образом подавляется передача сигнала от TGFβ эндотелиальным клеткам [231, 235]. При этом концентрация sEng положительно коррелирует с показателями общего холестерина крови [235]. В других исследованиях концентрации sEng повышались при АГ, СД и воспалительных состояниях [236]. Однако, результаты исследований не согласуются друг с другом. Существует несколько версий, объясняющих данный феномен. Одна из них заключается в том, что sEng является ранним индикатором сосудистых изменений, чья концентрация

в сыворотке уменьшается по мере развития болезни. Согласно этой гипотезе, в работе Li и соавт. [237] более высокие уровни sEng наблюдались у пациентов со стенокардитическими болями и ИБС, верифицированной в ходе ЭКГ с нагрузкой, но без отклонений по данным коронароангиографии, по сравнению с пациентами с рентгенологически верифицированным поражением коронарных артерий.

Кроме того, концентрации sEng у пациентов с выраженной ИБС были ниже, чем в группе контроля. Считается, что это снижение частично вызвано повышенным образованием комплексов sEng/TGFβ1, что в свою очередь нарушает функцию TGFβ1 и способствует прогрессированию атеросклероза [237]. Относительное снижение концентрации sEng у подростков с СД 1 типа наблюдалось одномоментно с развитием микроальбуминурии, показателем генерализованной ЭД [238].

В другом исследовании у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень sEng был ниже, чем у здоровых людей, а снижение уровня sEng было связано с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [239]. Авторы данной работы предполагают, что снижение концентрации sEng связано со снижением уровня мембранного эндоглина (особенно L-формы), который, как считается, ассоциирован со стабильным фенотипом атеросклеротических бляшек [239, 240].

С другой стороны, у взрослых пациентов со стабильной ИБС sEng оказался независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, особенно хронической сердечной недостаточности; худший прогноз определялся при более высоких значениях [234, 241]

Таким образом, динамика sEng и роль его мембранных форм в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний может быть различной [219].

В контексте ПГПТ исследование sEng как маркера эндотелиальной дисфункции представляет интерес, поскольку согласно последним данным ПТГ, запуская оксидативный стресс в эндотелиальных клетках по механизму, описанному выше, вызывает гиперпродукцию TGFβ, что в конечном счете приводит и к дисфункции самих эндотелиальных клеток, и к патологии интерстициальных клеток. Так, показано, что в клапанах сердца этот процесс приводит к их кальцификации [242]. Таким образом, ПГПТ и sEng оказываются патогенетически связаны через TGFβ, а

sEng может являться перспективным маркером ЭД при патологии минерального обмена.

1.6. Заключение

Таким образом, в настоящее время известно, что частота различных ССЗ и АГ в частности среди пациентов с ПГПТ превышает популяционную. Однако, остаются нерешенными многие вопросы как эпидемиологического и клинического характера (частота ССЗ при ПГПТ в российской популяции, выбор антигипертензивной терапии при ПГПТ), так и фундаментального (роль РААС и ЭД в патогенезе АГ при ПГПТ). На изучение этих вопросов были направлены соответствующие разделы данной работы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Схематически указанные блоки представлены на Рисунке 4.

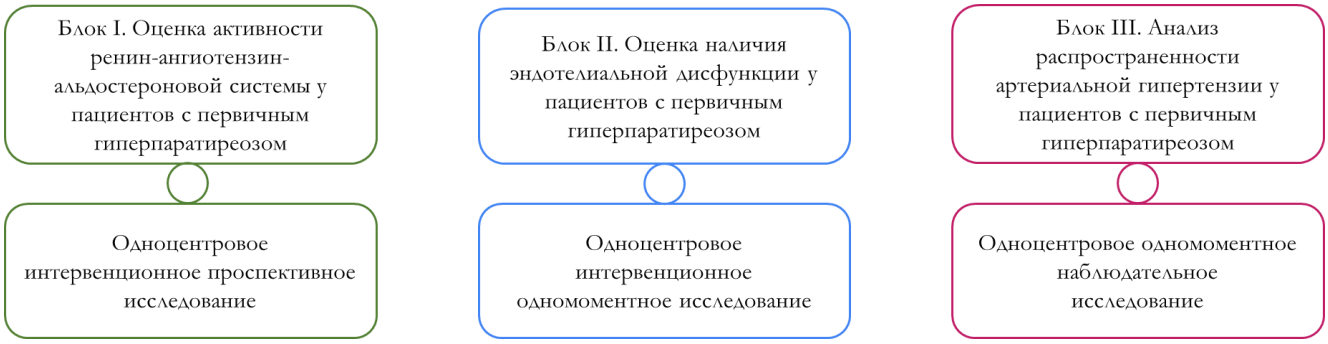


Рисунок 4 – Схематическое изображение структуры работы

На всех этапах работы набор пациентов производился на базе отделения патологии 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.

Иллюстрации для обзора литературы и для блока «материалы и методы» были созданы при помощи онлайн-ресурса BioRender.

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

2.1.1. Дизайн исследования

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 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 хирургическому лечению (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) и уточненной локализацией образования [1];

– для группы исследования – согласие на хирургическое лечение ПГПТ;

– наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

– снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или протеинурия более 300 мг/сут;

– индекс массы тела ≥ 30 кг/м^2;

– наличие тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ИБС, сердечной недостаточности III-IV функционального класса по New York Heart Association, цереброваскулярной болезни, АГ);

– прием препаратов, влияющих на функционирование РААС (в особенности, иАПФ, БРА);

– 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 (антиостеопоротическая терапия, кальцимиметики, препараты витамина D).

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 проводился 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.

2.1.2. 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).

Забор венозной крови из локтевой вены проводился натощак. Анализировались следующие параметры:

– кальций общий, альбумин, креатинин сыворотки крови; исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США);

– интактный ПТГ крови; исследование проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия);

– АРП и альдостерон крови; исследование проводилось с помощью набора DBC (Канада) методом иммуноферментного анализа;

– ангиотензин II; исследование проводилось с помощью набора RayBiotech (США) методом иммуноферментного анализа.

Оценка активности ренина плазмы, а также сывороточной концентрации альдостерона и ангиотензина II являлась нерутинным методом исследования. 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 минус 20 °С. Оценка АД проводилась методом многократных измерений в течение суток.

2.2. Исследование наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

2.2.1. Дизайн исследования

В период с января 2018 по апрель 2022 гг. проведено одноцентровое интервенционное одномоментное исследование, работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Исследовалось 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 (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1];

– 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 АГ, гемодинамически значимых пороков сердца, ИБС, 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.

2.2.2. 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). Критериями ожирения были выбраны таковые, рекомендованные ВОЗ и национальными клиническими рекомендациями [10].

Всем участникам натощак проводился забор венозной крови из локтевой вены. Анализировались следующие параметры:

– кальций общий, ионизированный, альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), фосфор, креатинин, липопротеиной низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, общий холестерин, глюкоза, мочевая кислота исследовались на автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США). Альбумин-скорректированный кальций рассчитывался по следующей формуле:

$$C_{\text{а скорр.}} = \text{измеренный_уровень_кальция_сыворотки (ммоль/л)} + \\ + 0{,}02\times(40 - \text{измеренный_уровень-альбумина (г/л)}). \quad (1)$$

СКФ оценивалась по формуле CKD-EPI 2009;

– паратгормон, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа (CTX) сыворотки крови (определение проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия);

– концентрация 25 (OH) витамина D оценивалась на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия);

– значения суточной кальциурии (автоматический биохимический анализатор ARCHITECH c8000 (Abbott, США);

– эндоглин определялся методом иммуноферментного анализа при помощи набора SEA980Hu ELISA Kit for Endoglin (Cloud-Clone Corp., Китай).

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

Скрининг осложнений ПГПТ проводился [12] следующими методами: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США); рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек (аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония) / МСКТ почек (компьютерный томограф GE Optima CT660, США); ЭГДС (видеодуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, Olympus Corporation, Япония).

Эхокардиография проводилась на аппарате УЗИ VIVID E95 (GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей – на аппарате 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 применялись. Оценивались следующие параметры:

– индекс жесткости крупных артерий SI (м/сек) – позволяет оценить среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам;

– индекс отражения RI (%) - определяется как отношение максимальной амплитуды отраженной волны к максимальной амплитуде прямой волны, позволяет оценить тонус мелких мышечных артерий;

– периферический индекс аугментации AIp% (%) – рассчитывается как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны в процентах от пульсового давления. AIp% позволяет оценить вклад давления отраженной волны в пульсовое АД 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 (%) - определяет соотношение длительности систолы и диастолы в сердечном цикле, что косвенно свидетельствует о времени, в течении которого кровоснабжается миокард.

Оценка сывороточной концентрации эндоглина и фотоплетизмография – нерутинные методы, применявшиеся в данном блоке работы.

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

2.3.1. Дизайн исследования

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 [1];

– 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 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.

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

2.3.2. Методы

Массу тела пациентов измеряли при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, АО «Масса-к», Россия). Рост пациентов изменялся медицинским ростомером (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Индекс массы тела (ИМТ) здесь и далее рассчитывали по формуле

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела натощак (кг)/(рост, м)}^2. \quad (2)$$

Ожирение здесь и далее диагностировалось соответственно действующим национальным клиническим рекомендациям [243] и критериям Всемирной организации здравоохранения [10].

Анализировался ряд лабораторных параметров:

– на автоматическом анализаторе ARCHITECH c8000 («Abbott», США) оценивались концентрации общего и ионизированного кальция, альбумина, ЩФ, фосфора, креатинина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, общего холестерина, глюкозы, мочевой кислоты сыворотки крови, а также значения суточной кальциурии;

– на анализаторе D10 («BioRad», США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялся гликированный гемоглобин;

– на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия) оценивались сывороточные концентрации ПТГ, остеокальцина, СТХ;

Расчет альбумин-скорректированного кальция проводили по формуле:

$$\text{Общий_кальций (ммоль/л)} = \text{измеренный_уровень_кальция_сыворотки (ммоль/л)} + 0{,}02\times(40 - \text{измеренный_уровень_альбумина (г/л)}. \quad (3)$$

СКФ определяли по формуле CKD-EPI 2009.

Оценку концентрации 25 (OH) витамина D сыворотки крови пациенты проводили в лабораториях по месту жительства; сведения об этом параметре были собраны по данным предоставленной пациентами медицинской документации.

Диагноз ПГПТ устанавливали или подтверждали согласно действующим клиническим рекомендациям [1].

Пациентам в ходе стационарного обследования проводился скрининг костных и висцеральных осложнений ПГПТ, включавший в себя:

– рентгеновскую денситометрию поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости (Lunar iDXA, «GE Healthcare», Япония или Discovery «Hologic», США);

– рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, «GE Healthcare», Япония);

– УЗИ почек (аппарат Aplio 500, «Toshiba», Япония)/ МСКТ почек (компьютерный томограф Optima CT660, «GE», США);

– эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) (видеодуоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, «Olympus Corporation», Япония).

Скрининг ССЗ включал в себя для всех пациентов снятие и расшифровку электрокардиограммы (электрокардиограф PageWriter TC70, «Philips», Нидерланды); по показаниям – эхокардиографию (аппарат УЗИ VIVID E95, «GE Healthcare», Япония), холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование уровня АД (Medilog DARWIN Professional, «Schiller» Швейцария), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (аппарат УЗИ Aplio 500, «Toshiba», Япония).

Наличие или отсутствие заболеваний ССС устанавливалось в ходе осмотра кардиолога (для всех пациентов).

Дополнительно проводился сбор лекарственного анамнеза пациентов; учитывались препараты, которые пациенты получали при поступлении и при выписке. При наличии у пациентов АГ выписка пациентов проводилась при достижении у них преимущественно нормотонии или околоцелевых показателей АД в течение дня.

Дополнительным параметром для оценки контроля течения АГ было выбрано количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты получали при выписке, по аналогии с рядом публикаций зарубежных коллег [244, 245].

2.4. 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]).

2.5. Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом (ЛЭК) (протокол № 1 от 31 января 2018 года).

2.6. Источник финансирования

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.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты оценки состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

В исследование были включены 37 пациентов в активной фазе ПГПТ. Из них 16 пациентов (43%) имели нефрокальциноз/нефролитиаз, 2 (5%) – эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, 6 (16%) – 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).

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	101 [96; 117]	29	94 [92; 107]	0,127*
АРП, нг/мл × 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)					

Пациентам группы исследования была проведена ПТЭ, в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов была диагностирована ремиссия ПГПТ. Повторно указанные параметры оценивались на 3-и 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 × 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 2 – Значения показателей минерального обмена и функционирования РААС в группе исследования и группе сравнения исходно и на 3-и сутки после ПТЭ

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]	
Ca 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 × 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

3.2. 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. Из осложнений ПГПТ 4

пациента (8%) 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.

Данные проведенных исследований приведены в Таблице 4, как и результаты статистического анализа.

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. В группе ПГПТ, в свою очередь, чаще наблюдался атеросклероз брахиоцефальных артерий, при этом толщина КИМ брахиоцефальных артерий была выше в группе сравнения. По данным плетизмографии большая продолжительность систолы пациенты 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, 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.

Таблица 4 – 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	–	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**
Минеральный обмен						
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	2,75 [2,67; 2,9]	49	2,36 [2,31; 2,41]	21	< 0,001**
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,29 [1,24; 1,33]	46	1,12 [1,09; 1,14]	21	< 0,001**
Ca скорр., ммоль/л	2,15–2,55	2,7 [2,58; 2,82]	44	2,2 [2,2; 2,3]	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**
Мочевина, мкмоль/л	3,2–7,4	4,45 [3,88; 5,4]	48	4,1 [3,8; 5,9]	21	0,744**
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1.73м^2	–	97 [81; 103]	49	96 [88; 102]	21	0,229**
Остеокальцин, нг/мл	14–42	41,9 [26,2; 57,9]	41	н/а	н/а	н/а
β-кросс-лапс, нг/мл	0,1–0,85	0,63 [0,51; 1,00]	41	н/а	н/а	н/а
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40–150	70,0 [58,5; 95,5]	43	62,0 [50,0; 73,0]	21	0,112**
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	8,1 [6,1; 10,1]	43	н/а	н/а	н/а
Углеводный, жировой и пуриновый обмен						
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	5,20 [4,73; 5,80]	46	5,50 [4,95; 6,93]	21	0,217**
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	3,21 [2,60; 3,81]	45	3,4 [2,8; 5,2]	21	0,315**
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,36 [1,20; 1,68]	45	1,50 [1,35; 1,75]	21	0,158**
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	1,10 [0,83; 1,35]	46	1,2 [0,8; 2,2]	21	0,850**
Мочевая кислота, мкмоль/л	202–416	316,3 [242,1; 363,3]	42	251,4 [211,0; 327,8]	21	0,744**
Глюкоза, ммоль/л	3,1–6,1	4,9 [4,6; 5,3]	48	4,9 [4,7; 5,4]	21	0,229**
Данные эхокардиографии и УЗДС брахиоцефальных артерий 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**
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 [8; 10]	50	9,0 [9,0; 9,0]	21	0,291**
КДР ЛЖ, мм	39–53	45,0 [42,3; 48,0]	50	46,0 [43,0; 47,0]	21	0,494**

Продолжение таблицы 4

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
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**
Геометрия ЛЖ:	–	–	–	–	–	0,914*
– нормальная	–	35 (70%; 55–82)	50	16 (76%; 53–92)	21	н/а
– онцентрическая гипертрофия	–	7 (14%; 6–3)	50	3 (14%; 3–36)	21	н/а
– концентрическое ремоделирование	–	4 (8%; 2–19)	50	1 (5%; 0–24)	21	н/а
– эксцентрическая гипертрофия	–	4 (8%; 2–19)	50	1 (5%;0–24)	21	н/а
Кальциноз грудной части аорты	–	4 (8%; 2–19)	50	1 (5%;0–24)	21	0,626*
Кальциноз клапанов:	–	–	–	–	–	0,001*
– нет	–	33 (66%; 51–79)	50	4 (19,0%; 5,4–41,9)	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 брахиоцефальных артерий	–	29 (58%; 43–72)	50	7 (33%; 15–57)	21	0,020*
Толщина КИМ ВСА, мм	< 0,9	0,8 [0,7; 0,9]	46	1,0 [0,7; 1,1]	21	0,023**
Атеросклероз артерий нижних конечностей	–	13 (26%; 15–40)	50	8 (38%; 18–62)	21	0,360*
Толщина КИМ ОБА, мм	< 0,9	0,65 [0,50; 0,88]	46	0,7 [0,6; 0,8]	21	0,418**
Наличие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей	–	1 (2%; 0–11)	48	0 (0%; 0–16)	21	н/а
Наличие медиакальциноза артерий нижних конечностей	–	2 (4%; 1–14)	48	3 (14%; 3–36)	21	0,136*
Данные фотоплетизмографии						
AIp75%, %	–	9,3 [-1,05; 15,75]	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**
SI, м/сек	–	7,6 [7,25; 7,80]	47	7,9 [7,2; 8,1]	21	0,147**
%ED, %	–	35 [31,5; 36]	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 ЭД						
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						

Результаты корреляционного анализа приведены в Таблице 5; даны только значения, достигшие уровня значимости $p < 0,05$.

Нежелательных явлений в ходе проведения исследований не отмечено.

Таблица 5 – 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	Фосфор, ммоль/л	65	0,363	0,003
Примечание – p_0 = 0,05/27 = 0,002 (поправка Бонферрони)				

3.3. Результаты анализа распространенности артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

3.3.1. 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 А (n = 119) включены пациенты от 18 до 49 лет, в группу В (n = 297) – пациенты от 50 до 65 лет, в группу С (n = 152) – пациенты 66 лет и старше. Группы ожидаемо отличались по возрасту и не отличались по длительности заболевания.

3.1.2. 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 6.

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. Висцеральные осложнения были диагностированы у 59–64% больных ПГПТ, значимые различия между исследуемыми группами в этом отношении отсутствовали. Подробное описание частот осложнений ПГПТ в исследованной когорте представлено в Таблице 7.

Таблица 6 – Характеристика демографических показателей и параметров минерального обмена у пациентов исследуемых групп

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%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)			
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
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
Ca общ., ммоль/л	2,15–2,55	119	2,8 [2,7; 3,1]	297	2,7 [2,6; 2,9]	152	2,7 [2,6; 2,9]	0,002	н/а	н/а
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	89	1,3 [1,2; 1,4]	218	1,3 [1,2; 1,3]	124	1,3 [1,2; 1,4]	0,001	н/а	н/а
Ca 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 [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	150,85 [107,6; 214,8]	0,041	н/а	н/а
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	115	9,18 [7,3; 11,3]	286	8,01 [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

Продолжение таблицы 6

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
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	1,03 [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 7 – Структура костных и висцеральных осложнений ПГПТ у пациентов исследуемых групп

Параметр	*Группа A (n = 119)*		*Группа B (n = 297)*		*Группа C (n = 152)*		*p*	*p, post-hoc анализ*	
	n	N (%; 95%-й ДИ)	*n*	N (%; 95%-й ДИ)	*n*	N (%; 95%-й ДИ)			
Костные осложнения, из них:	119	46 (39%; 30–48)	297	191 (64%; 59–70)	152	127 (84%; 77–89)	< 0,001	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	< 0,001 < 0,001 < 0,001
– снижение МПК менее 2,0 *SD* по *Z*-критерию или менее 2,5 *SD* по *T*-критерию	119	44 (37%; 28–46)	297	186 (63%; 57–68)	152	127 (84%; 77–89)	< 0,001	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	< 0,001 < 0,001 < 0,001
– компрессионные переломы тел позвонков	119	5 (4%; 1–10)	297	34 (11%; 8–16)	151	36 (24%; 17–31)	< 0,001	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	0,021 < 0,001 < 0,001
– низкоэнергетические внепозвоночные переломы	119	11 (9%; 5–16)	297	29 (10%; 7–14)	150	23 (15%; 10–22)	0,172	н/а	н/а
– клинические признаки фиброзно-кистозного остеита	119	8 (7%; 3–13)	297	7 (2%; 1–5)	151	3 (2%; 0–6)	0,046	н/а	н/а
Висцеральные осложнения, из них:	119	76 (64%; 55–73)	295	181 (61%; 56–67)	150	88 (59%; 50–67)	0,682	н/а	н/а
– нефрокальциноз и/или нефролитиаз	119	70 (59%; 49–68)	294	159 (54%; 48–60)	149	71 (48%; 39–56)	0,179	н/а	н/а
– эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	63	16 (25%; 15–38)	155	55 (36%; 28–44)	78	40 (51%; 40–63)	0,005	н/а	н/а
Примечание – Применялся критерий χ^2, p_0 = 0,05/54 = 0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось									

3.3.3. Частота артериальной гипертензии и других ССЗ у пациентов исследованной когорты

Частота АГ возрастала от группы А (30%) к группе С (94%), различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). 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 (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 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 (т.е. в 40% случаев) была проведена эхокардиография.

В соответствии с относительно высокой частотой АГ у пациентов отмечалась ГЛЖ, оцениваемая по толщине МЖП, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и ИММЛЖ, различия между пациентами исследованных групп статистически значимые ($p < 0,001$).

Результаты проведенных инструментальных исследований ССС 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.

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

Параметр	*Группа A (n = 119)*		*Группа B (n = 297)*		*Группа C (n = 152)*		*p*	*p, post-hoc анализ*	
	n	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)			
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
АГ, *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
– риск ССО 1, *n* (%)	118	3 (3%; 1–7)	297	4 (1%; 0–3)	152	0 (0%; 0–2)	н/а	н/а	н/а
– риск ССО 2, *n* (%)	118	12 (10%; 5–17)	297	48 (16%; 12–21)	152	16 (11%; 6–17)	н/а	н/а	н/а
– риск ССО 3, *n* (%)	118	5 (4%; 1–10)	297	84 (28%; 23–34)	152	38 (25%; 18–33)	н/а	н/а	н/а
–риск ССО 4, *n* (%)	118	10 (9%; 4–15)	297	77 (26%; 21–31)	152	88 (58%; 50–66)	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
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, *n* (%)	119	0 (0%; 0–3)	297	12 (4%; 2–7)	152	14 (9%; 5–15)	< 0,001[3]	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	0,023 < 0,001 0,027

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
Хроническая сердечная недостаточность, *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
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, *n* (%)	119	0 (0%; 0–3)	297	0 (0%; 0–1)	152	2 (1%; 0–5)	0,063[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 ССС пациентов с ПГПТ

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%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)			
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
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):										
P–Q, мс	120–200	85	160,0 [140,0; 170,0]	223	160 [140,0; 170,0]	89	160 [150,0; 180,0]	н/а	н/а	н/а
QRS, мс	70–100	82	90,0 [80,0; 90,0]	221	90,0 [80,0; 90,0]	87	90,0 [80,0; 9,0]	н/а	н/а	н/а
Q–T, мс	–	82	370 [360; 390]	222	390 [370;410]	88	400 [380; 410]	н/а	н/а	н/а

Продолжение таблицы 9

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*
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
Среди общей выборки по данным эхокардиографии										
Фракция выброса левого желудочка, %	≥ 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 (6,9%; 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										

Медиана возраста среди всех пациентов с ИБС (n=51) составила 71 [66;76] год, кальциемии по альбумин-скорректированному кальцию – 2,71 [2,59; 2,87] ммоль/л, концентрации ПТГ – 160,3 [114,0; 381,8] пг/мл, СКФ – 72 [54;80] мл/мин/1,73м^2. Медиана возраста среди всех пациентов с ИБС (n=53) составила 70 [64;767 лет, кальциемии по альбумин-скорректированному кальцию – 2,68 [2,56; 2,78] ммоль/л, концентрации ПТГ – 156,2 [122,8; 302,8] пг/мл, СКФ – 80 [63;85] мл/мин/1,73м^2. Более подробное описание указанных групп коморбидных пациентов не входило в задачи исследования.

В качестве факторов риска ССЗ 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 ($p < 0,001$).

Обращала на себя внимание высокая частота дислипидемий (повышение концентрации триглицеридов отмечалось у 20–35% 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.

На момент поступления принимали статины 6 (5%) пациентов группы А, 56 (19%) пациентов группы В и 55 (36%) пациентов группы С. Эзетимиб принимали 2 (1%) пациента группы В и 1 (1%) пациент группы С. Аллопуринол или фебуксостат получали 1 (1%) пациент группы А, 8 (3%) пациентов группы В и 7 (5%) пациентов группы С. Детальная характеристика липидного обмена представлена в Таблице 10.

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 (НТГ/НГН) 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 состояние диагностировано впервые в ходе госпитализации у 12 (46%).

При исключении из анализа пациентов с верифицированным СД или предиабетом значимых различий между группами по показателям гликемии, в т.ч. в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), и гликированного гемоглобина (HbA1c) не выявлено. Развернутая характеристика показателей углеводного обмена приведена в Таблице 11.

Таблица 10 – Характеристика показателей липидного обмена у пациентов исследуемых групп

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%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)			
Ожирение, *n* (%), из них:	–	117	21 (18%; 12–26)	296	109 (37%; 31–43)	152	54 (36%; 28–44)	0,001[2]	н/а	н/а
– I степени, *n* (%)	–	117	13 (11%; 6–18)	296	53 (18%; 14–23)	152	37 (24%; 18 –32)	н/а	н/а	н/а
– II степени, *n* (%)	–	117	6 (5%; 2–11)	296	31 (11%; 7–15)	152	14 (9%; 5–15)	н/а	н/а	н/а
– III степени, *n* (%)	–	117	2 (2%; 0–6)	296	25 (8%; 6–12)	152	3 (2%; 0–6)	н/а	н/а	н/а
ИМТ, кг/м^2	20–25	117	25,2 [21,8; 28,3]	296	28,5 [25,1; 32,6]	152	28,6 [25,6; 31,0]	< 0,001[1]	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	< 0,001 < 0,001 1,000
Холестерин общий, ммоль/л	3,3–5,2	116	5,1 [4,58; 5,97]	296	5,65 [4,97; 6,52]	149	5,39 [4,38; 6,31]	0,001[1]	н/а	н/а
ЛПНП, ммоль/л	1,1–3	114	3,25 [2,62; 3,94]	296	3,7 [2,94; 4,51]	146	3,37 [2,43; 4,35]	0,004[1]	н/а	н/а
Гиперлипидемия (ЛПНП > 3,0 ммоль/л), *n* (%)	–	114	70 (61%; 52–70)	296	217 (73%; 68–78)	146	80 (55%; 46–63)	0,007[2]	н/а	н/а
ЛПВП, ммоль/л	1,15 –2,6	110	1,31 [1,14; 1,61]	269	1,34 [1,14; 1,59]	136	1,39 [1,14; 1,6]	0,627[1]	н/а	н/а
Триглицериды, ммоль/л	0,1–1,7	114	1,16 [0,84; 1,78]	290	1,39 [0,97; 1,88]	147	1,21 [0,92; 1,59]	0,020[1]	н/а	н/а
Гипертриглицеридемия (триглицериды > 1,7 ммоль/л), *n* (%)	–	114	31 (27%; 19–36)	290	100 (35%; 29–40)	147	29 (20%; 14–27)	0,005[2]	н/а	н/а
Мочевая кислота, мкмоль/л	142 – 339	85	336,2 [285,79; 392,82]	242	335,98 [287,02; 405,34]	109	349,16 [300,77; 413,36]	0,371[1]	н/а	н/а
Гиперурикемия (мочевая кислота >339 мкмоль/л), *n* (%)	–	85	40 (47%; 36–58)	242	116 (48%; 42–54)	109	59 (54%; 44–64)	0,505[2]	н/а	н/а

Примечание – [1] – критерий Краскела–Уоллиса; [2] – критерий χ^2 p_0 = 0,05/51 = 0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось

Таблица 11 – Характеристика показателей углеводного обмена у пациентов исследуемых групп

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%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)	*n*	Me [Q1; Q3] или N (%; 95%-й ДИ)			
СД 2-го типа (в т.ч. диагностированный ранее), *n* (%)	–	119	5 (4%; 1–10)	297	31 (10%; 7–15)	152	29 (19%;13–26)	< 0,001[2]	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	0,043 < 0,001 0,011
НТГ/НГН (в т.ч. диагностированные ранее), *n* (%)	–	119	0 (0%; 0–3)	297	23 (8%; 5–11)	152	3 (2%;0–6)	< 0,001[3]	$p_{A–B}$ $p_{A–C}$ $p_{B–C}$	< 0,001 0,259 0,014
У пациентов без СД, НТГ/НГН										
Глюкоза натощак, ммоль/л	3,1–6,1	104	4,9 [4,6; 5,2]	230	5,11 [4,8; 5,5]	119	5,2 [4,8; 5,5]	0,001[1]	н/а	н/а
Гликемия в ходе ПГТТ, 120’, ммоль/л	< 7,8	18	5,6 [5,2; 6,6]	10	5,86 [5,2; 6,5]	1	8,3	0,357[1]	н/а	н/а
HbA1c, %	4–6	17	5,3[5,1; 5,4]	14	5,6 [5,3; 5,8]	9	5,7 [5,5; 5,8]	0,006[1]	н/а	н/а

Примечание - [1] – критерий Краскела – Уоллиса; [2] – критерий χ^2; [3] – критерий Фишера; p_0 = 0,05/51 = 0,001 (поправка Бонферрони), н/а – не анализировалось

3.1.4. 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 12. Отображены обнаруженные значимые корреляции и статистические тенденции. Использовали критерий Спирмена с учетом поправки Бонферрони.

Таким образом, 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 7 пар показателей после применения поправки Бонферрони выявленные зависимости достигли лишь уровней статистической тенденции со слабой корреляцией.

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

Таблица 12 – 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)				

Отрезная точка возраста пациента с ПГПТ, по достижении которого шанс обнаружения АГ возрастал в 7,17 раз, составила 53 года (Рисунок 4а). Операционные характеристики (Таблица 13): AUC = 0,812 (95%-й ДИ 0,778–0,847), ДЧ = 82% (95%-й ДИ 79–84%), ДС = 62% (95%-й ДИ 56–68%), ПЦПР = 83% (95%-й ДИ 81–86%), ПЦОР = 59% (95%-й ДИ 53–64%), ОШ = 7,17 (95%-й ДИ 4,81–10,70).

Таблица 13 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки возраста, равной 53 годам

	Есть АГ	Нет АГ
Возраст > 53 лет	324	65
Возраст ≤ 53 лет	73	105

Отрезная точка ИМТ пациента с ПГПТ, при достижении которого шанс обнаружения АГ возрастал в 6,95 раз, составила 28,3 кг/м^2 (Рисунок 4б). Операционные характеристики (Таблица 14): AUC = 0, 743 (95%-й ДИ 0,702–0,784), ДЧ = 59% (95%-й ДИ 57–61%), ДС = 83% (95%-й ДИ 77–88%), ПЦПР = 89% (95%-й ДИ 85–92%), ПЦОР = 46% (95%-й ДИ 43–49%), ОШ = 6,95(95%-й ДИ 4,44–10,88).

Таблица 14 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки ИМТ, равной 28,3 кг/м^2

	Есть АГ	Нет АГ
ИМТ > 28,3 кг/м^2	235	29
ИМТ ≤ 28,3 кг/м^2	162	139

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 (Рисунок 4в). Операционные характеристики (Таблица 15): AUC = 0,559 (95%-й ДИ 0,508–0,610), ДЧ = 39% (95%-й ДИ 37–42%), ДС = 70% (95%-й ДИ 63–76%), ПЦПР = 75% (95%-й ДИ 70–80%), ПЦОР = 33% (95%-й ДИ 30–36%), ОШ = 1,48 (95%-й ДИ 1,01–2,19).

Таблица 15 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации фосфора, равной 0,91 ммоль/л

	Есть АГ	Нет АГ
Фосфор > 0,91 ммоль/л	152	51
Фосфор ≤ 0,91 ммоль/л	235	117

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 (Рисунок 4г). Операционные характеристики (Таблица 16): AUC = 0,568 (95%-й ДИ 0,518–0,618), ДЧ = 79% (95%-й ДИ 76–81%), ДС = 32% (95%-й ДИ 26–38%), ПЦПР = 73% (95%-й ДИ 71–75 %), ПЦОР = 39% (95%-й ДИ 32–46%), ОШ =1,70 (95%-й ДИ 1,14–2,54).

Таблица 16 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации креатинина, равной 62,8 мкмоль/л

	Есть АГ	Нет АГ
Креатинин > 62,8 мкмоль/л	310	116
Креатинин ≤ 62,8 мкмоль/л	85	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 (Рисунок 4д). Операционные характеристики (Таблица 17): AUC = 0,705 (95%-й ДИ 0,656–0,754), ДЧ = 52% (95%-й ДИ 45–58%), ДС = 79% (95%-й ДИ 76–81%), ПЦПР = 51% (95%-й ДИ 45–57 %), ПЦОР = 79% (95%-й ДИ 77–82%), ОШ =4,00 (95%-й ДИ 2,72–5,88).

Таблица 17 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки СКФ, равной 92 мл/мин/1,73м^2

	Есть АГ	Нет АГ
СКФ < 92 мл/мин/1,73м^2	88	84
СКФ ≥ 92 мл/мин/1,73м^2	82	313

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 (Рисунок 4е). Операционные характеристики (Таблица 18): AUC = 0,579 (95%-й ДИ 0,520–0,638), ДЧ = 23% (95%-й ДИ 18–28%), ДС = 87% (95%-й ДИ 85–89%), ПЦПР = 43% (95%-й ДИ 34–53 %), ПЦОР = 72% (95%-й ДИ 71–74%), ОШ = 2,02 (95%-й ДИ 1,27–3,21). Кроме того, ROC-анализ был проведен для поиска факторов, повышающих вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ атеросклеротического поражения сосудов, гиперурикмии и гипертриглицеридемии как состояний, зачастую сопровождающих АГ.

Таблица 18 – Матрица классификации пациентов с АГ и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации СТХ, равной 1,5 нг/мл

	Есть АГ	Нет АГ
СТХ < 1,5 нг/мл	94	188
СТХ ≥ 1,5 нг/мл	76	209

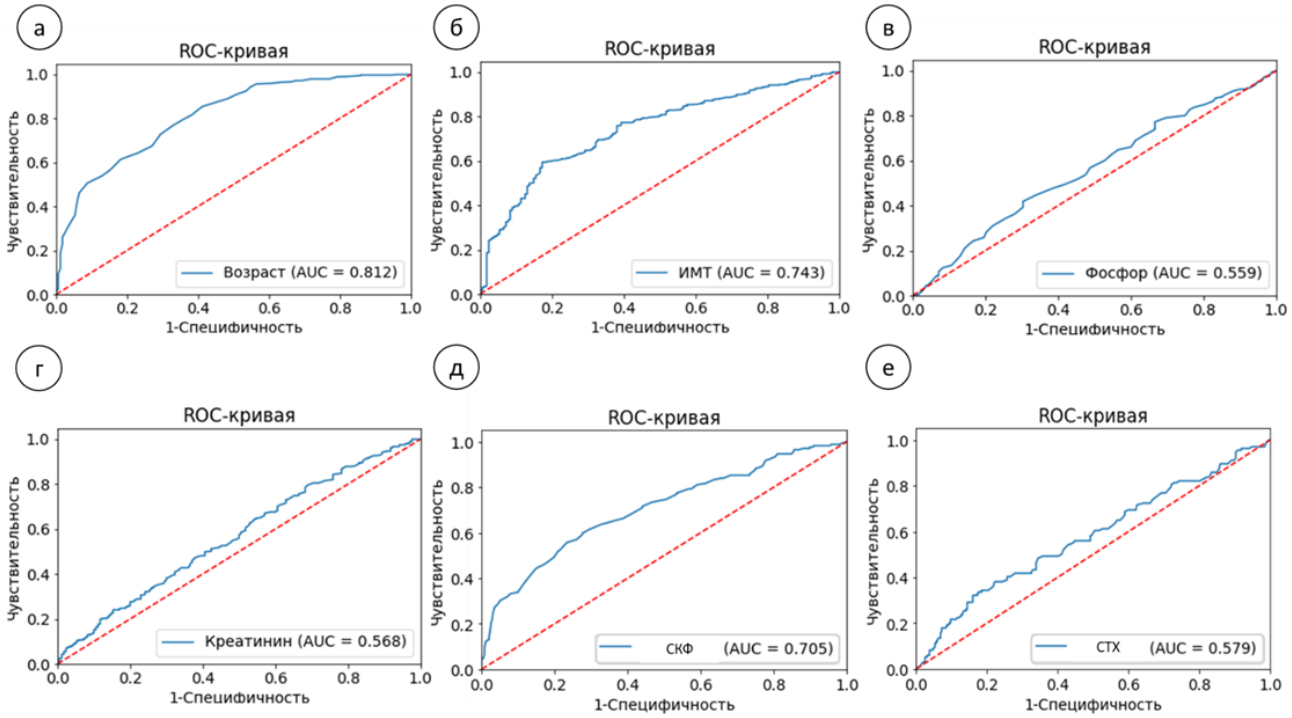


Рисунок 4 – ROC-анализ а) возраста пациента; б) ИМТ пациента; в) сывороточной концентрации фосфора; г) сывороточной концентрации креатинина; д) СКФ; е) сывороточной концентрации СТХ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ АГ

Отрезная точка возраста пациента с ПГПТ, при достижении которой шанс обнаружения атеросклероза магистральных артерий (брахиоцефальных и/или артерий нижних конечностей) возрастал в 18,80 раз, составила 57 лет (Рисунок 5а). Операционные характеристики (Таблица 19): AUC = 0,879 (95%-й ДИ 0,804–0,955), ДЧ = 83% (95%-й ДИ 75–87%), ДС = 80% (95%-й ДИ 60–93%), ПЦПР = 92% (95%-й ДИ 84–97%), ПЦОР = 62% (95%-й ДИ 46–71%), ОШ = 18,80 (95%-й ДИ 5,17–68,36). Отрезная точка длительности основного заболевания (ПГПТ), при достижении которой шанс обнаружения атеросклероза магистральных артерий (брахиоцефальных и/или артерий нижних конечностей) возрастал в 3,51 раз, составила 5 лет (Рисунок 5б).

Таблица 19 – Матрица классификации пациентов с атеросклерозом и без с использованием отрезной точки возраста, равной 57 годам

	Атеросклероз есть	Атеросклероза нет
Возраст > 57 лет	47	4
Возраст ≤ 57 лет	10	16

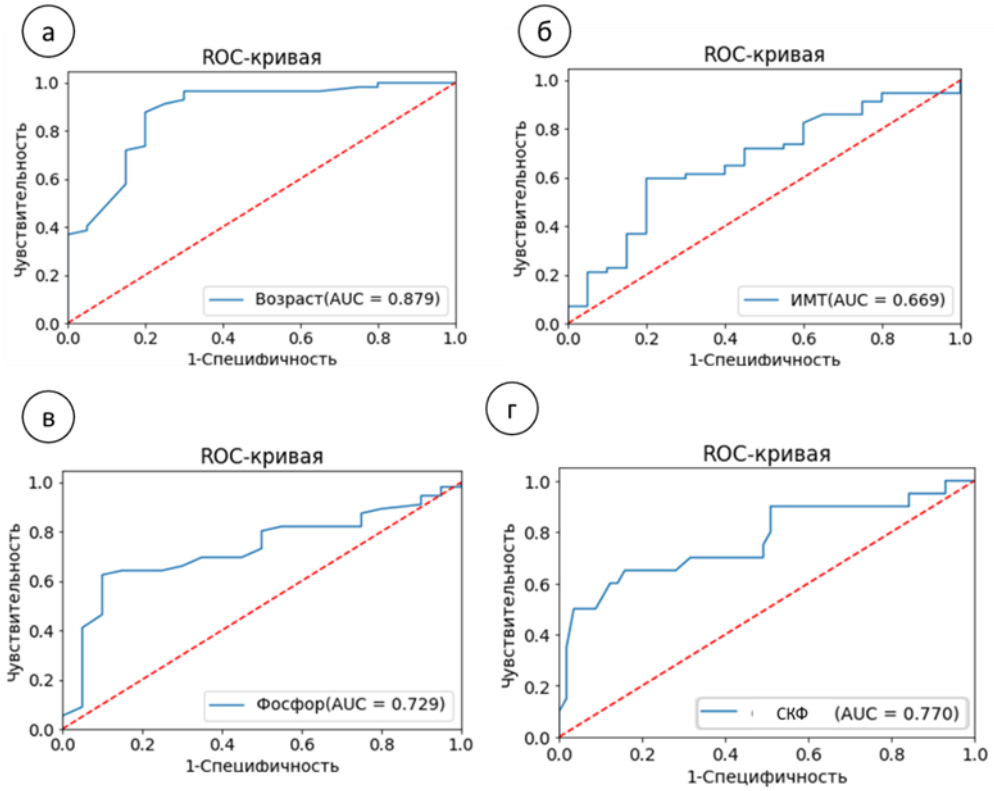


Рисунок 5 – ROC-анализ а) возраста пациента; б) ИМТ; в) сывороточной концентрации фосфора; г) СКФ для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ атеросклероза магистральных артерий

Операционные характеристики (Таблица 20): AUC = 0,633 (95%-й ДИ 0,50–0,77), ДЧ = 28% (95%-й ДИ 21–31%), ДС = 90% (95%-й ДИ 71–98%), ПЦПР = 89% (95%-й ДИ 68–98%), ПЦОР = 31% (95%-й ДИ 24–33%), ОШ = 3,51 (95%-й ДИ 0,73–16,90).

Таблица 20 – Матрица классификации пациентов с атеросклерозом и без с использованием отрезной точки ИМТ, равной 27,78 кг/м^2

	Атеросклероз есть	Атеросклероза нет
ИМТ > 27,78 кг/м^2	33	4
ИМТ ≤ 27,78 кг/м^2	24	16

Отрезная точка сывороточной концентрации фосфора, при достижении которой шанс обнаружения атеросклероза магистральных артерий (брахиоцефальных и/или артерий нижних конечностей) возрастал в 12,91 раз, составила 0,89 ммоль/л (Рисунок 5в). Операционные характеристики (Таблица 21): AUC = 0,729 (95%-й ДИ 0,610–0,848), ДЧ = 59% (95%-й ДИ 52–62%), ДС = 90% (95%-й ДИ 70–98%), ПЦПР = 94% (95%-й ДИ 83–99%), ПЦОР = 44% (95%-й ДИ 34–48%), ОШ = 12,91 (95%-й ДИ 2,73–61,14).

Таблица 21 – Матрица классификации пациентов с атеросклерозом и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации фосфора, равной 0,89 ммоль/л

	Атеросклероз есть	Атеросклероза нет
Фосфор > 0,89 ммоль/л	33	2
Фосфор ≤ 0,89 ммоль/л	23	18

Отрезная точка СКФ, при снижении ниже которой шанс обнаружения атеросклероза магистральных артерий (брахиоцефальных и/или артерий нижних конечностей) возрастал в 9,19 раз, составила 92 мл/мин/1,73м^2 (Рисунок 5г). Операционные характеристики (Таблица 22): AUC = 0,770 (95%-й ДИ 0,639–0,902), ДЧ = 60% (95%-й ДИ 40–76%), ДС = 86% (95%-й ДИ 79–92%), ПЦПР = 60% (95%-й ДИ 40–76%), ПЦОР = 86% (95%-й ДИ 79–92%), ОШ = 9,19 (95%-й ДИ 2,86–29,48).

Таблица 22 – Матрица классификации пациентов с атеросклерозом и без с использованием отрезной точки СКФ, равной 92 мл/мин/1,73м^2

	Атеросклероз есть	Атеросклероза нет
СКФ ≤ 92 мл/мин/1,73м^2	12	8
СКФ > 92 мл/мин/1,73м^2	8	49

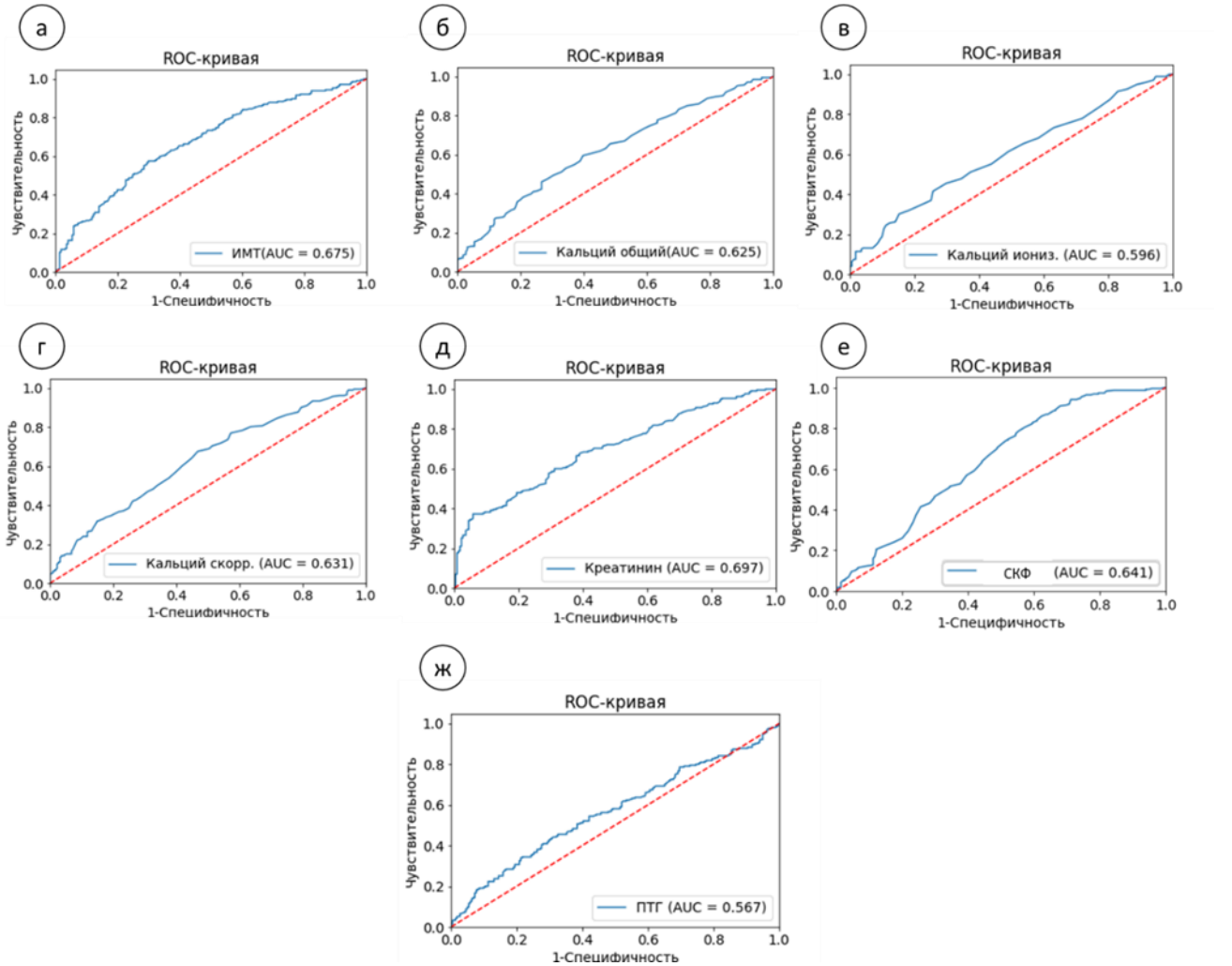
Отрезная точка ИМТ, при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 3,1 раз, составила 28,95 кг/м^2 (Рисунок 6а). Операционные характеристики (Таблица 23): AUC = 0,675 (95%-й ДИ 0,625–0,725), ДЧ = 57%

(95%-й ДИ 52–61%), ДС = % (95%-й ДИ %), ПЦПР = 70% (95%-й ДИ 65–75%), ПЦОР = 65% (95%-й ДИ 59–70%), ОШ = 3,1 (95%-й ДИ 2,1–4,5).

Таблица 23 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки ИМТ, равного 28,95 кг/м^2

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
ИМТ > 28,95 кг/м^2	121	66
ИМТ ≤ 28,95 кг/м^2	93	155

Отрезная точка Са общ., при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 2,06 раз, составила 2,76 ммоль/л (Рисунок 6б).



Примечание – ROC-анализ а) ИМТ пациента; б) Са общ.; в) Са ион.; г) Са скорр.; д) креатинина; е) СКФ; ж) ПТГ сыворотки крови для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ гиперурикемии

Рисунок 6 – ROC-анализ

Операционные характеристики (Таблица 24): AUC = 0,625 (95%-й ДИ 0,572–0,677), ДЧ = 57% (95%-й ДИ 52–62%), ДС = 61% (95%-й ДИ 56–66%), ПЦПР = 59% (95%-й ДИ 54–64%), ПЦОР = 59% (95%-й ДИ 55–64 %), ОШ = 2,06 (95%-й ДИ 1,41–3,02).

Таблица 24 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки Са общ., равной 2,76 ммоль/л.

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
Са общ. > 2,76 ммоль/л	122	86
Са общ. ≤ 2,76 ммоль/л	93	135

Отрезная точка Са ион., при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 1,74 раз, составила 1,34 ммоль/л (Рисунок 6в). Операционные характеристики (Таблица 25): AUC = 0,596 (95%-й ДИ 0,537–0,656), ДЧ = 30% (95%-й ДИ 26–34%), ДС = 80% (95%-й ДИ 76–84%), ПЦПР = 60% (95%-й ДИ 51–68 %), ПЦОР = 54% (95%-й ДИ 51–57 %), ОШ = 1,74 (95%-й ДИ 1,12–2,70).

Таблица 25 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки Са ион., равной 1,34 ммоль/л

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
Са ион. > 1,34 ммоль/л	65	44
Са ион. ≤ 1,34 ммоль/л	150	177

Отрезная точка Са скорр., при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 2,16 раз, составила 2,64 ммоль/л (Рисунок 6г). Операционные характеристики (Таблица 26): AUC = 0,631 (95%-й ДИ 0,579–0,683), ДЧ = 64% (95%-й ДИ 59–69%), ДС = 55% (95%-й ДИ 50–60%), ПЦПР = 58% (95%-й ДИ 54–62%), ПЦОР = 61% (95%-й ДИ 56–66%), ОШ = 2,16 (95%-й ДИ 1,47–3,18).

Таблица 26 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки Са скорр., равной 2,64 ммоль/л

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
Са скорр. > 2,64 ммоль/л	137	99
Са скорр. ≤ 2,64 ммоль/л	78	122

Отрезная точка сывороточной концентрации креатинина, при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 9,29 раз, составила 79,4 мкмоль/л (Рисунок 6д). Операционные характеристики (Таблица 27): AUC = 0,697 (95%-й ДИ 0,648–0,746), ДЧ = 37% (95%-й ДИ 33–39%), ДС = 94% (95%-й ДИ 91–97%), ПЦПР = 86% (95%-й ДИ 78–92%), ПЦОР = 61% (95%-й ДИ 58–62%), ОШ = 9,29 (95%-й ДИ 4,97–17,37).

Таблица 27 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации креатинина, равной 79,4 мкмоль/л

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
Креатинин > 79,4 мкмоль/л	79	13
Креатинин ≤ 79,4 мкмоль/л	136	208

Отрезная точка СКФ, при снижении ниже которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 3,30 раз, составила 75 мл/мин/1,73м^2 (Рисунок 6е). Операционные характеристики (Таблица 28): AUC = 0,641 (95%-й ДИ 0,589–0,693), ДЧ = 84% (95%-й ДИ 79–87%), ДС = 39% (95%-й ДИ 35–43%), ПЦПР = 58% (95%-й ДИ 56–61%), ПЦОР = 70% (95%-й ДИ 62–77%), ОШ = 3,30 (95%-й ДИ 2,1–5,17).

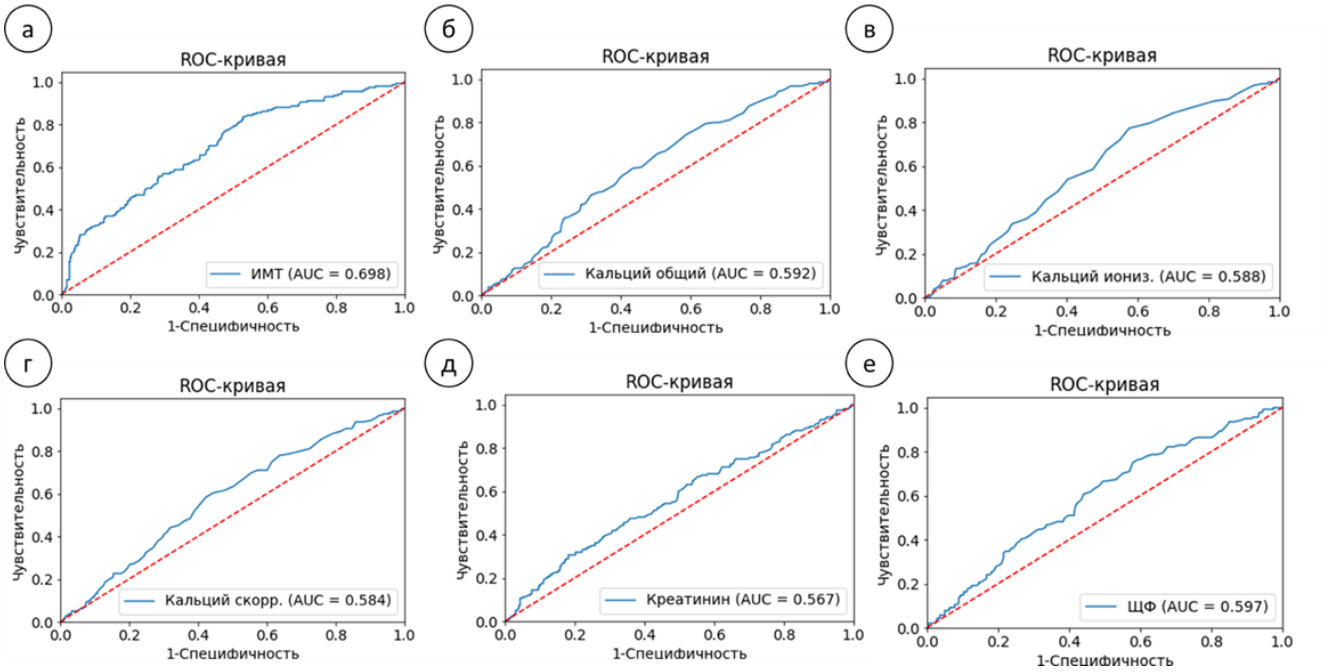
Таблица 28 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки СКФ, равной 75 мл/мин/1,73м^2

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
СКФ < 75 мл/мин/1,73м^2	185	131
СКФ ≥ 75 мл/мин/1,73м^2	36	84

Отрезная точка сывороточной концентрации ПТГ, при достижении которой шанс обнаружения гиперурикемии возрастал в 1,70 раз, составила 171,3 пг/мл (Рисунок 6ж). Операционные характеристики (Таблица 29): AUC = 0,567 (95%-й ДИ 0,513–0,620), ДЧ = 45% (95%-й ДИ 40–50%), ДС = 67% (95%-й ДИ 63–72%), ПЦПР = 57% (95%-й ДИ 51–63%), ПЦОР = 56% (95%-й ДИ 52–60%), ОШ = 1,70 (95%-й ДИ 1,15–2,51). Отрезная точка ИМТ, при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 3,1 раз, составила 26,35 кг/м^2 (Рисунок 7а).

Таблица 29 – Матрица классификации пациентов с гиперурикемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации ПТГ, равной 171,3 пг/мл

	Гиперурикемия есть	Гиперурикемии нет
ПТГ > 171,3 пг/мл	97	72
ПТГ ≤ 171,3 пг/мл	118	149



Примечание – ROC-анализ а) ИМТ пациента; б) Са общ.; в) Са ион.; г) Са скорр.; д) креатинина; е) ЩФ сыворотки крови для определения повышенной вероятности наличия у пациента с ПГПТ гипертриглицеридемии

Рисунок 7 – ROC-анализ

Операционные характеристики (Таблица 30): AUC = 0,698 (95%-й ДИ 0,647–0,749), ДЧ = 83% (95%-й ДИ 77–88%), ДС = 47% (95%-й ДИ 45–49%), ПЦПР = 39% (95%-й ДИ 36–42%), ПЦОР = 87% (95%-й ДИ 83–91%), ОШ = 4,38 (95%-й ДИ 2,77–6,93).

Таблица 30 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки ИМТ, равного 26,35 кг/м^2

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
ИМТ > 26,35 кг/м^2	133	206
ИМТ ≤ 26,35 кг/м^2	27	183

Отрезная точка сывороточной концентрации Са общ., при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 1,87 раз, составила 2,7 ммоль/л (Рисунок 7б). Операционные характеристики (Таблица 31):

AUC = 0,592 (95%-й ДИ 0,539–0,645), ДЧ = 70% (95%-й ДИ63–76 %), ДС = 45% (95%-й ДИ 42–47%), ПЦПР = 34% (95%-й ДИ 31–37 %), ПЦОР = 78% (95%-й ДИ 74–83%), ОШ = 1,87(95%-й ДИ 1,23–2,77).

Таблица 31 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации Са общ., равной 2,7 ммоль/л

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
Са общ. > 2,7 ммоль/л	112	217
Са общ. ≤ 2,7 ммоль/л	48	174

Отрезная точка сывороточной концентрации Са ион., при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 2,07 раз, составила 1,27 ммоль/л (Рисунок 7в). Операционные характеристики (Таблица 32): AUC = 0,588 (95%-й ДИ 0,528–0,648), ДЧ = 59% (95%-й ДИ 53–66%), ДС = 59% (95%-й ДИ 56–61%), ПЦПР = 37% (95%-й ДИ33–41 %), ПЦОР = 78% (95%-й ДИ 74–82%), ОШ = 2,07 (95%-й ДИ 1,42–3,00).

Таблица 32 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации Са ион., равной 1,27 ммоль/л

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
Са ион. > 1,27 ммоль/л	95	162
Са ион. ≤ 1,27 ммоль/л	65	229

Отрезная точка сывороточной концентрации Са скорр., при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 1,75 раз, составила 2,68 ммоль/л (Рисунок 7г). Операционные характеристики (Таблица 33): AUC = 0,584 (95%-й ДИ 0,530–0,637), ДЧ = 54% (95%-й ДИ 47–60%), ДС = 60% (95%-й ДИ 57–63%), ПЦПР = 13% (95%-й ДИ 9.4–17.8%), ПЦОР = 76% (95%-й ДИ 73–80%), ОШ = 1,75 (95%-й ДИ 1,21–2,54).

Таблица 33 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации Са скорр., равной 2,68 ммоль/л

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
Са общ. > 2,7 ммоль/л	86	156
Са общ. ≤ 2,7 ммоль/л	74	235

Отрезная точка сывороточной концентрации креатинина, при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 1,93 раз, составила 79,5 мкмоль/л (Рисунок 7д). Операционные характеристики (Таблица 34): AUC = 0,567 (95%-й ДИ 0,514–0,621), ДЧ = 30% (95%-й ДИ 24–36%), ДС = 82% (95%-й ДИ 80–84%), ПЦПР = 40% (95%-й ДИ 33–48%), ПЦОР = 74% (95%-й ДИ 72–76%), ОШ = 1,93 (95%-й ДИ 1,26–2,95).

Таблица 34 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации креатинина, равной 79,5 мкмоль/л

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
Креатинин > 79,5 мкмоль/л	48	71
Креатинин ≤ 79,5 мкмоль/л	112	320

Отрезная точка сывороточной концентрации ЩФ, при достижении которой шанс обнаружения гипертриглицеридемии возрастал в 1,57 раз, составила 79 Ед/л (Рисунок 7е). Операционные характеристики (Таблица 35): AUC = 0,597 (95%-й ДИ 0,540–0,653), ДЧ = 63% (95%-й ДИ 56–70 %), ДС = 48% (95%-й ДИ 45–50%), ПЦПР = 33% (95%-й ДИ 30–37%), ПЦОР = 92% (95%-й ДИ 88–95%), ОШ = 1,57 (95%-й ДИ 1,08–2,29).

Таблица 35 – Матрица классификации пациентов с гипертриглицеридемией и без с использованием отрезной точки сывороточной концентрации ЩФ, равной 79 Ед/л

	Гипертриглицеридемия есть	Гипертриглицеридемии нет
ЩФ > 79 Ед/л	101	204
ЩФ ≤ 79 Ед/л	59	187

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

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. 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 36.

Таблица 36 – 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**
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
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 БКК	96 (17%)	144 (25%)	55	7	< 0,001
Недигидропиридиновые БКК	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
Фибраты	0 (0%)	1 (0,2%)	1	0	–
Эзетимиб	3 (0,5%)	5 (1%)	1	3	< 0,001
Аллопуринол, фебуксостат	16 (3%)	25 (4%)	13	4	< 0,001

Продолжение таблицы 36

1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
Антиагреганты	112 (20%)	86 (15%)	14	40	< 0,001
Антикоагулянты	26 (5%)	34 (6%)	11	3	< 0,001
Антиаритмические препараты, не классифицированные в ранее упомянутых группах	24 (4%)	16 (3%)	2	10	< 0,001
Ивабрадин	5 (1%)	5 (1%)	3	3	< 0,001
Антиангинальные препараты, не классифицированные в ранее упомянутых группах	5 (1%)	6 (1%)	4	3	< 0,001
Примечание – * – критерий Мак-Немара					

3.1.6. Характеристика пациентов с артериальной гипертензией и ПГПТ

Отдельно была сформирована группа, в которую вошли пациенты с ПГПТ и верифицированной АГ (n = 397). Среди них 70 (18%) имели 1-ю степень повышения 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 ССЗ. 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, ЗСЛЖ – 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 БКК, 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 37.

Таблица 37 – Количество антигипертензивных препаратов, которые пациенты с АГ 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%)

3.1.7. Связь показателей минерального обмена с количеством антигипертен-зивных 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).

Сравнение указанных групп проводилось по параметрам минерального обмена и частотам классических осложнений ПГПТ. Результаты сравнения представлены в Таблице 38.

Таблица 38. Сравнительная характеристика состояния минерального обмена у пациентов с ПГПТ, получающих разное количество антигипертензивных препаратов

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа АГ0 (n = 56)*		*Группа АГ1 (n = 98)*		*Группа АГ2 (n = 145)*		*Группа АГ3 (n = 98)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
Пол, М : Ж	–	7 : 49 (13% и 87%)		8 : 90 (8% и 92%)		7 : 138 (5% и 95%)		5 : 93 (5% и 95%)		0,213	н/а
		n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]		
Возраст, лет	–	56	59 [53; 63]	98	60 [54; 67]	145	63 [58; 69]	98	65 [60; 71]	< 0,001	$p_{АГ0-АГ2}$ = 0,010 $p_{АГ0-АГ3}$ < 0,001 $p_{АГ1-АГ3}$ < 0,001
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 общ., ммоль/л	2,15–2,55	56	2,70 [2,61; 2,86]	98	2,71 [2,62; 2,89]	145	2,77 [2,65; 2,91]	98	2,78 [2,68; 2,91]	0,136	н/а
Ca ион., ммоль/л	1,03–1,29	35	1,29 [1,24; 1,32]	70	1,29 [1,24; 1,37]	113	1,29 [1,24; 1,35]	81	1,32 [1,26; 1,39]	0,096	н/а
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
Креатинин, ммоль/л	50–98	56	67,05 [61,98; 74,08]	97	69,4 [63,6; 78,7]	145	68,80 [63,58; 78,35]	97	71,80 [66,50; 84,20]	0,016	$p_{АГ0-АГ3}$ = 0,009
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	–	56	90 [81; 95]	97	82 [73; 92]	145	81 [71; 88]	97	75 [60; 86]	< 0,001	$p_{АГ0-АГ1}$ = 0,021 $p_{АГ0-АГ2}$ = 0,001 $p_{АГ0-АГ3}$ < 0,001 $p_{АГ1-АГ3}$ = 0,017
25 (OH) D, нг/мл	30–100	41	20,0 [14,7; 27,2]	64	25,7 [17,1; 34,8]	88	23,80 [15,00; 33,55]	57	23,7 [16,4; 30,0]	0,208	н/а
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
Кальциурия, ммоль/сут	2,5–8	54	9,38 [7,14; 11,54]	95	7,7 [5,7; 10,6]	139	7,80 [4,73; 9,84]	89	5,91 [3,96; 7,85]	< 0,001	$p_{АГ0-АГ2}$ = 0,010 $p_{АГ0-АГ3}$ < 0,001 $p_{АГ1-АГ3}$ = 0,001

Продолжение таблицы 38

Параметр	*Референсный интервал*	*Группа АГ0 (n = 56)*		*Группа АГ1 (n = 98)*		*Группа АГ2 (n = 145)*		*Группа АГ3 (n = 98)*		*p*	*p, post-hoc анализ*
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
		n	N (%; 95%-й ДИ)	*n*	N (%; 95%-й ДИ)	*n*	N (%; 95%-й ДИ)	*n*	N (%; 95%-й ДИ)		
Костные осложнения, из них		56	34 (61%; 47–74)	98	66 (67%; 57–77)	144	99 (69%; 61–76)	98	62 (63%; 53–73)	0,663	н/а
– снижение МПК менее 2,0 SD по Z-критерию или менее 2,5 SD по Т-критерию		56	34 (61%; 47–74)	97	64 (66%; 56–75)	143	96 (67%; 59–75)	98	62 (63%; 53–73)	0,823	н/а
– компрессионные переломы тел позвонков		56	9 (16%; 8–28)	98	13 (13%; 7–22)	144	23 (16%; 10–23)	97	15 (16%; 9–24)	0,942	н/а
– низкоэнергетические внепозвоночные переломы		56	5 (9%; 3–20)	98	13 (13%; 7–22)	143	14 (10%; 6–16)	96	10 (10%; 5–18)	0,803	н/а
– рентгенологические фиброзно-кистозного остеита		56	2 (4%; 0–12)	98	2 (2%; 0–7)	143	4 (3%; 1–7)	97	2 (2%; 0–7)	0,926	н/а
Висцеральные осложнения, из них		56	28 (50%; 36–64)	98	60 (61%; 51–71)	145	88 (61%; 52–69)	98	63 (64%; 54–74)	0,366	н/а
– нефрокальциноз и/или нефролитиаз		56	20 (36%; 23–50)	98	56 (57%; 47–67)	143	76 (53%; 45–62)	96	50 (52%; 42–62)	0,091	н/а
– эрозивно-язвенное поражение ЖКТ		52	11 (21%; 11–35)	39	13 (33%; 19–50)	86	37 (43%; 32–54)	48	26 (54%; 39–67)	0,107	н/а

Примечание – [1] – критерий Краскела – Уоллиса, [2] – критерий $\chi 2$, $p_0 = 0,05/51 = 0,001$ (поправка Бонферрони), ДИ – доверительный интервал (по Клопперу – Пирсону, н/а – не анализировалось.

Ожидаемо, пациенты группы АГ0 были значимо моложе пациентов групп АГ2 и АГ3, а их индекс массы тела был значимо ниже. Выявлено, что у пациентов группы АГ3 была значимо ниже СКФ и, следовательно, кальциурия.

Также 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 [246], 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 СД (в группе без терапии он встречался реже, чем в остальных, $p < 0,05$ по критерию Фишера).

Примечательно, что из всех пациентов с АГ только 16 (т.е. 4%) на момент поступления были в возрасте 45 лет и младше. Среди них было 5 (31%) мужчин и 11 (69%) 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 иРААС на показатели минерального обмена [73], 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 иРААС, наблюдались значимо более высокие показатели кальциемии и значимо более низкая фильтрационная функция почек. Результаты анализа представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Взаимосвязь показателей минерального обмена с приемом иРААС

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)					

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.

Отдельно стоит отметить, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны провоцировать и усугублять гиперкальциемию, их назначение при ПГПТ рекомендуется осуществлять с осторожностью (при мягкой гиперкальциемии и выраженной гиперкальциурии). С учетом влияния данных препаратов на показатели минерального обмена эта группа была проанализирована отдельно. Медиана Са общ. среди пациентов, получавших тиазидные и тиазидоподобные диуретики на момент поступления, составила 2,73 [2,64; 2,88] ммоль/л, Са скорр. – 2,66 [2,57; 2,81] ммоль/л, ПТГ – 131,75 [104,4; 168,4] пг/мл, рСКФ по CKD-EPI 83 [74; 88] мл/мин/1,73м^2, суточной кальциурии 6,18 [4,12; 9,0] ммоль/сут. Таким образом, тиазидные и тиазидоподобные диуретики преимущественно назначались пациентам с умеренной гиперкальциемией.

3.1.8. 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).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Оценка состояния РААС у пациентов с ПГПТ

В настоящем исследовании у пациентов в активной фазе ПГПТ ожидаемо наблюдались более высокие сывороточные концентрации кальция и ПТГ и более низкие – фосфора, чем в группе сравнения. Это соответствует критериям диагностики ПГПТ [1].

Группы исследования и сравнения были сопоставимы по возрасту, полу и СКФ. На 3-и сутки после ПТЭ концентрации ПТГ и кальциемии значимо снижались, что соответствовало достижению ремиссии ПГПТ. Более того, концентрации кальция на 3-и сутки после ПТЭ были значимо ниже, чем таковые в группе сравнения, что вероятнее всего является следствием сохраняющейся в раннем послеоперационном периоде относительной супрессии аденомой остальных ОЩЖ. Другим объяснением может быть т.н. «синдром голодных костей», однако, для него более характерна гипокальциемия в сочетании с повышением сывороточной концентрацией ПТГ [247]. Через 12 месяцев после ПТЭ указанные различия сглаживались.

У пациентов в активной фазе ПГПТ отмечались значимое снижение активности ренина плазмы и повышение сывороточной концентрации ангиотензина II. Указанные изменения сохранялись и на 3-и сутки после ПТЭ, однако, через год после хирургического лечения АРП и сывороточные концентрации альдостерона, ангиотензина II у пациентов в ремиссии ПГПТ и у группы сравнения не отличались. Полученные данные согласуются с имеющимися представлениями об ингибирующем влиянии гиперкальциемии на АРП [57, 58, 67, 68, 91, 59–66], что должно было бы приводить к снижению секреции ангиотензина II.

В нашем исследовании в активной фазе ПГПТ не отмечалось гиперальдостеронизма, предполагавшегося данными других работ [67, 68, 70, 77, 78]. В то же время, большинство данных, предполагающих положительные обратные взаимосвязи между

концентрациями альдостерона и ПТГ, касается ПГА, при котором повышение сывороточной концентрации ПТГ, вероятнее всего, носит вторичный характер. При ПГПТ данный патогенетический механизм может работать иным образом.

Если предположить наличие стимулирующего влияния ПГПТ на синтез альдостерона, то оно может реализовываться путем увеличения активности ангиотензин-превращающего фермента (как, например, наблюдается при саркоидоз-опосредованной гиперкальциемии). Ингибирование АРП в таком случае может быть по системе отрицательной обратной связи призвано компенсировать избыточную продукцию альдостерона [248]. Также стоит отметить, что и в группе исследования, и в группе сравнения АРП находилась в пределах референсного диапазона. С учетом отсутствия у включенных в исследование пациентов АГ этот механизм, вероятно, позволил сохранить нормотонию в данной когорте.

Научную ценность данного исследования определяет исключение факторов, которые могли потенциально повлиять на функционирование РААС, таких как снижение фильтрационной функции почек, прием иРААС. Это позволило продемонстрировать регресс выявленных изменений через 1 год после ПТЭ. Кроме того, полученные результаты позволяют предположить более высокую эффективность иРААС для лечения АГ у пациентов с ПГПТ, с учетом продемонстрированного повышения концентрации АТII.

Интересно, что при анализе числа принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов через год после ПТЭ значимой динамики этого косвенного параметра тяжести АГ не отмечалось. Вероятно, это связано с тем, что обратимыми являются только субклинические изменения (выявленные нами при оценке активности РААС у пациентов без известных ССЗ), а развившиеся нарушения сохраняются и после хирургического лечения. Это согласуется с имеющимися литературными данными [38].

Ограничением данной части работы является небольшой размер выборки и выбывание пациентов из наблюдения (в оценке исследуемых параметров через 1 год

приняли участие только 43% пациентов, изначально включенных в исследование). Основной причиной выбывания являлся отказ пациентов от продолжения обследований с учетом достижения ремиссии основного заболевания и удовлетворительного самочувствия.

Выделение достаточно жестких критериев исключения пациентов привело к смещению выборки: медиана возраста полученной когорты составила 46 лет, тогда как в общей группе всех пациентов с ПГПТ, описанной в разделе 3.3.1, медиана возраста достигала 59 лет. Поскольку ПГПТ чаще встречается у пациентов старшей возрастной категории [21–25], введение таких ограничений могло повлиять на результаты, полученные на данном этапе работы.

Также в настоящем исследовании не проводился суточный мониторинг показателей АД, что могло привести к включению пациентов с гипертонией вне эпизодов тонометрии, проводимой непосредственно медицинским работником.

4.2. Оценка наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПГПТ

Известно, что ПТГ обладает проатерогенным эффектом: он способен стимулировать ремоделирование сосудов, процессы их кальцификации, в том числе, за счет активации проинфламматорных каскадов [113]. В связи с этим, в ряде работ поражение сосудистого русла при ПГПТ даже рассматривается как макро- и микроангиопатии (по аналогии с СД). Так, например, в исследовании Pepe и соавт. у пациентов с ПГПТ и АГ с были выявлены корреляции между сывороточной концентрацией ПТГ и выраженностью «макрососудистых» (24-часовое систолическое АД, $p = 0,04$) и «микрососудистых» (диаметр артерий сетчатки, $p = 0,008$) осложнений [249].

Это обуславливает высокую актуальность как исследования уже имеющихся сосудистых осложнений ПГПТ, так и определения возможностей их прогнозирования или выявления на ранних, доклинических этапах. В связи с этим, целью данного этапа работы стала оценка наличия ЭД у пациентов с манифестным ПГПТ.

В нашем исследовании у пациентов с манифестным ПГПТ в сравнении со здоровыми добровольцами отмечалась тенденция к повышенной сосудистой жесткости (оцененная при фотоплетизмографии по параметрам Alp%, Alp%75 и %ED). Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими о повышенной сосудистой жесткости [9, 10], нарушении поток-опосредованной дилатации [52, 53] и активации окислительных процессов [201] при ПГПТ.

Также с литературными данными [113] согласуется тенденция к большей частоте атеросклероза брахиоцефальных артерий при ПГПТ. Интересно, что при этом толщина КИМ брахиоцефальных артерий была выше в группе сравнения (на уровне статистической тенденции). Это может быть объяснено ускоренным протеканием атеросклеротических процессов: пока «физиологическое» старение в данной возрастной категории приводит лишь к утолщению КИМ, при наличии дополнительных факторов риска мы уже можем наблюдать формирование атеросклеротических бляшек.

Вопреки литературным данным [31, 138, 141], в нашем исследовании тенденция к большей частоте уплотнения/кальцификации клапанов сердца наблюдалась в группе сравнения. Вероятно, именно поэтому (за счет нарушения внутрисердечной гемодинамики) в этой же группе был выше объем левого предсердия. Впрочем, в обеих группах размеры камер сердца оставались в референсных пределах. Выявленные отличия, в то же время, могут являться результатом относительно небольшой мощности исследования.

Работы о динамике сывороточных маркеров ЭД при ПГПТ в литературе крайне ограничены. Оценка концентрации эндоглина как сывороточного маркера ЭД у пациентов с ПГПТ ранее в мире не проводилась.

sEng является одним из сывороточных маркеров атеросклероза: его содержание в плазме повышается при начальном поражении эндотелия, при индукции окислительного стресса, введении провоспалительных цитокинов [234]. В различных исследованиях концентрации sEng повышались у пациентов с АГ, СД (коррелируя с пока-

зателями АД и гликемии, соответственно) [236]. Рядом авторов было продемонстрировано, что повышение концентрации sEng прямо соотносится с неблагоприятными исходами ИБС [234, 250].

При анализе этих данных может сложиться впечатление, что между повреждением сосудов и концентрацией sEng есть прямая связь. В нашей же работе при ПГПТ (который, как обсуждалось выше, ассоциирован с различными ССЗ) концентрации sEng оказались ниже (однако, это верно лишь на уровне статистической тенденции), чем в группе сравнения, что выглядит парадоксально.

В то же время, из-за образования комплексов sEng/TGFβ концентрации sEng могут снижаться по мере прогрессирования атеросклероза [237]. Более того, концентрация sEng может не столько демонстрировать факт повреждения эндотелия, сколько являться отражением баланса между растворимой и мембранной формами [239]. Так, например, при остром инфаркте миокарда сывороточная концентрация sEng оказалась ниже, чем у здоровых добровольцев. В связи с этим авторами исследования было высказано предположение, что начальные этапы ЭД и ранний период острых сосудистых событий может сопровождаться именно снижением концентраций sEng [239]. В нашем исследовании концентрации sEng отрицательно коррелировали с концентрациями кальция и ПТГ и положительно – с концентрациями фосфора. Таким образом, сывороточная концентрация sEng может отражать наличие индуцированных ПГПТ изменений в сосудистой стенке. Более того, в будущем концентрацию sEng, вероятно, можно будет рассматривать как предиктор развития ССЗ при ПГПТ.

Данных о прямом взаимодействии sEng и ПТГ на настоящий момент не опубликовано. В то же время, ПТГ может взаимодействовать с TGFβ, чьим рецептором является эндоглин. Так, ПТГ активирует интернализацию рецептора TGFβ II типа и рецептора ПТГ типа 1, что *in vivo* ослабляет передачу сигналов TGFβ и ПТГ [251, 252]. При этом, добавление TGFβ в культуру паратироцитов подавляет их пролиферацию и секрецию ими ПТГ [253].

Вероятно, при ПГПТ указанные процессы могут приводить к компенсаторному повышению концентрации TGFβ по механизму отрицательной обратной связи, что может вызвать интернализацию иных его рецепторов (в частности, эндоглина), а значит, и снизить сывороточную концентрацию его растворимой формы. Кроме того, дополнительной точкой пересечения внутриклеточных эффектов ПТГ и эндоглина является регуляция эндотелиальной продукции NO [13]. Тем не менее, эти патогенетические каскады, а также роль sEng в диагностике и прогнозирования патологии ССЗ при ПГПТ требуют дальнейшего детального изучения.

При обсуждении результатов данной части работы также необходимо остановиться на её ограничениях. Так, исследованные выборки являются смещенными, поскольку набор пациентов с ПГПТ проводился только в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Как упоминалось ранее, в федеральные учреждения преимущественно направляются пациенты с нетипичным или тяжелым течением заболевания, что могло привести как к большей выраженности осложнений, так и к большому числу карцином и атипических аденом ОЩЖ, диагностированных по результатам послеоперационного гистологического исследования.

Кроме того, ограничением исследования является его относительно небольшая мощность и вытекающее из этого снижение уровней значимости полученных результатов. Настоящее исследование носило одномоментный характер, что не позволило отследить динамику sEng и иных оцениваемых показателей в динамике после ПТЭ. Эндоглин исследовался изолированно, концентрации других маркеров ЭД не оценивались, что также ограничивает интерпретацию полученных результатов. Определенные изменения в сывороточной концентрации sEng не были верифицированы морфологическим исследованием экспрессии эндоглина в эндотелии, что не позволяет однозначно судить о его мембранной экспрессии и соотношении между мембранными и растворимыми формами.

4.3. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с ПГПТ и взаимосвязь показателей минерального обмена с антигипертензивной терапией

Данный раздел работы посвящен оценке частоты АГ и иных ССЗ у пациентов с ПГПТ и поиску взаимосвязей между показателями минерального обмена с антигипертензивной терапией. Преимуществами данного исследования, отличающими его от ранее опубликованных работ, являются полнота и сопоставимость имеющихся о пациентах сведений. Это было достигнуто благодаря тому, что практически все обследования (кроме анализа крови на 25 (OH) витамин D) пациенты проходили одномоментно на базе медицинской организации, располагающей диагностическими возможностями экспертного уровня.

4.3.1. Состояние минерального обмена у пациентов с ПГПТ

Согласно данным российского регистра, активная фаза ПГПТ характеризуется гиперкальциемией до 2,86±0,34 ммоль/л (при симптомной форме заболевания) и 2,68±0,22 ммоль/л (при бессимптомном течении) [25]. В рассматриваемой в настоящем исследовании когорте медианы кальциемии в разных группах составляли 2,7–2,8 ммоль/л, что в целом соответствует литературным данным.

Среди обследованных пациентов преимущественно наблюдалась недостаточность витамина D (медианы его концентрации составляли 20,1–24,3 нг/мл). Эти данные соответствуют сведениям о распространенности дефицита/недостаточности 25 (OH) витамина D как в целом в российской популяции [254], так и в когорте больных с ПГПТ [255].

В результате проведенного анализа удалось получить дополнительные сведения о распространенности осложнений ПГПТ в российской популяции. По данным регистра пациентов с ПГПТ ранее было известно, что костные проявления регистрируются в среднем у 48% пациентов (95%-й ДИ 45–51) [25], в литературных данных частота остеопороза при ПГПТ достигала 63% (95%-й ДИ 54–71) [256]. В нашем исследовании

данное осложнение заболевания выявлялось чаще в старших возрастных группах: у пациентов моложе 50 лет в 39% (95%-й ДИ 30–48) у пациентов 50–65 лет – в 64% (95%-й ДИ 59–70), у пациентов 66 лет и старше – в 84% (95%-й ДИ 77–89) случаев. Таким образом, частота костных осложнений ПГПТ среди пациентов старше 50 лет в российской популяции была выше, чем считалось ранее; частота остеопороза среди пациентов старше 66 лет превышала распространенность остеопороза при ПГПТ согласно мировым данным. Однако пациенты в рассматриваемых отечественных и иностранных работах не сопоставимы по возрасту с исследуемой нами выборкой, в связи с чем прямое сравнение проводить некорректно.

В группе С значимо частота компрессионных переломов тел позвонков была значимо выше, чем в группах А и В и составила 24% (95%-й ДИ 17–31). Это согласуется с данными ранее упомянутого исследования Cipriani и соавт.: по их данным компрессионные переломы тел позвонков обнаруживаются у 35,1% (95% ДИ 27,1–43,5) пациентов с ПГПТ (средний возраст больных составлял 63,2±11 лет) [256].

Различий по сывороточным концентрациям кальция, ПТГ, 25 (OH) витамина D между пациентами в исследованных группах выявлено не было. Причиной разной частоты костных осложнений ПГПТ в таком случае может являться возраст-ассоциированная потеря МПК, обусловленная прежде всего снижением с возрастом секреции половых гормонов, а также особенностями питания и двигательной активности [257, 258]. В то же время, ПГПТ остается самостоятельным патогенетическим фактором снижения МПК и усугубляет течение сопутствующей патологии костной ткани [259]. Так, среди лиц старше 50 лет и не имеющих ПГПТ, остеопороз обнаруживается у 33,8% женщин и 26,9% мужчин [260].

По данным регистра, среди российских пациентов с ПГПТ поражение почек выявляется у 24,8% (95%-й ДИ 22,7–26,9), а эрозивно-язвенное поражение ЖКТ – у 15,8% (95%-й ДИ 13,7–18,1) [25]. В мире при широком применении УЗИ и/или МСКТ для визуализации почек при ПГПТ, конкременты обнаруживаются у 55% пациентов (95%-й

ДИ 46,4–63,4) [256]. Частота ПГПТ-ассоциированного поражения ЖКТ по мировым данным может достигать 30,4% (95%-й ДИ 13,2–52,9) [261], тогда как при аутопсии в общей популяции они обнаруживаются лишь в 2,8% (95%-й ДИ 2,6–3,1) случаев [262], однако, эти сведения были получены в середине XX века и требуют уточнения. В настоящем исследовании висцеральные осложнения ПГПТ встречались чаще: нефрокальциноз/нефролитиаз отмечался у 48–59% пациентов, а эрозии и язвы ЖКТ – у 25–51%.

Причин этих особенностей может быть несколько. Во-первых, в данное исследование вошли пациенты, госпитализированные в федеральную специализированную медицинскую организацию, куда направляются пациенты с наиболее тяжелым и/или нетипичным течением заболевания, что смещает выборку. Во-вторых, данные, вносимые в регистр, могут быть неполными как из-за недостаточного охвата пациентов необходимыми обследованиями, так и из-за непосредственных дефектов заполнения. В то же время, в нашей работе данные УЗИ/МСКТ почек были доступны для 99% пациентов, что позволяет расценивать полученные данные как репрезентативные для госпитализированных пациентов с ПГПТ. Напротив, ЭГДС была проведена лишь 52% пациентам, что обуславливает необходимость дальнейшего уточнения частоты эрозивно-язвенного поражения ЖКТ при ПГПТ. Важно отметить, что исследование выполнялось по показаниям (при наличии характерных жалоб и/или отягощенного анамнеза), что повышает претестовую вероятность обнаружения отклонений и может приводить к искажению полученных данных. Также не проводился отдельный учет заболеваний и принимаемых препаратов, которые потенциально могут приводить к повреждению слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

4.3.2. Артериальная гипертензия и иные ССЗ у пациентов с ПГПТ

АГ – одно из самых частых ССЗ, поражающих до 29% населения. Её частота увеличивается с возрастом: в 18–39 лет АГ диагностируется у 7,3% людей, в 40–59 лет – у 32,2%; в возрасте старше 60 лет – у 64,9% людей [263].

Считается, что в России АГ встречается у 41,6% пациентов с ПГПТ [170]. С возрастом доля лиц в общей популяции, страдающих АГ, увеличивается: среди мужчин с 25,5% (в 25–34 года) до 71,4% (в 55–64 года), женщин – с 11,3% до 71,6%, соответственно [264]. В мире среди лиц с ПГПТ страдают АГ от 40% до 60% [265,266].

Нами показано, что частота АГ при ПГПТ выше, чем популяционная, и значимо увеличивается с возрастом, достигая 94% у пациентов старше 65 лет. К сожалению, отсутствие полных данных исследования ЭССЕ-РФ не позволяет статистически сравнить полученные показатели, также ограничение на сопоставление накладывает разница в выделяемых возрастных группах.

В нашей работе с увеличением частоты АГ и возраста увеличивалась и вероятность развития ГЛЖ сердца (оцененной по толщине МЖП, ЗСЛЖ и по ИММЛЖ). В целом, эти отклонения соответствуют представлениям о патогенезе АГ и с данными о большей распространенности ГЛЖ у пациентов с ПГПТ по сравнению с сопоставимой контрольной группой [267, 268].

По данным российского регистра ПГПТ, частота ИБС при ПГПТ в общей когорте составляет 12,7%, а инфаркта миокарда – 1,3% [170]. Для сравнения, в США частота ИБС оценивается в 6,3% среди мужчин 40–59 лет, среди женщин – в 5,6%; к 60–79 годам ИБС поражает до 19,9% и 9,7% мужчин и женщин, соответственно [269]. В сравнительных исследованиях ранее была доказана большая частота ИБС при ПГПТ, чем в общей популяции (6,95% vs. 3,7%) [265]. В исследованной нами когорте те или иные формы ИБС в анамнезе имели 2,6–21,9% пациентов в зависимости от возраста (в группе С частота ИБС была значимо выше, чем в группе А). Анамнестическая частота инфарктов миокарда также увеличивалась с возрастом, достигая 7% среди пациентов группы С. Таким образом, частота ИБС в нашей выборке превышала как общепопуляционную, так и описанную для пациентов с ПГПТ (с поправкой на возраст). Отличия от данных регистра могут быть объяснены недостаточным качеством запол-

нения последнего, а также более агрессивным скринингом сердечно-сосудистой патологии в настоящей работе (всех включенных в исследование пациентов в ходе госпитализации осматривал кардиолог).

Те или иные нарушения ритма сердца в нашем исследовании встречались достаточно часто – от 8 до 22% в разных возрастных группах. Ожидаемо [270] длина интервала QT обратно коррелировала с показателями кальциемии. Это согласуется и с ранее опубликованными клиническими данными. Так, в работе Pepe и соавт. QTc у пациенток с ПГПТ находился в пределах референсного диапазона, однако, был меньше, чем в сопоставимой группе контроля ($n = 26$) и был тем ниже, чем выше была концентрация ионизированного кальция ($r = -0,48$, $p < 0,05$). После ПТЭ число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, выявленных при ХМ-ЭКГ, значимо снижалось [271]. Kelesoglu и соавт. показали, что риск фибрилляции предсердий при ПГПТ выше, чем у людей без нарушений кальциевого обмена [272]. В то же время, данные, касающиеся риска аритмий при ПГПТ, на сегодняшний день всё еще сильно лимитированы.

Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании высокая частота атеросклероза брахиоцефальных артерий (83–100%) и артерий нижних конечностей (50–64%) среди пациентов групп B и C. Это может быть объяснено искажениями сбора данных и высокой предтестовой вероятностью обнаружения атеросклероза, т.к. исследование выполнялось только при наличии показаний, а не скрининговo. Более того, Streeten и соавт. не находили отличий в частоте кальцификации коронарных артерий при ПГПТ и у здоровых людей [134], а Ogard и соавт. не доказали связь сывороточных концентраций маркеров атеросклероза (мозгового натрийуретического пептида, СРБ и фактора некроза опухоли-α) с показателями, характеризующими минеральный обмен [273]. Однако, даже при бессимптомном течении ПГПТ ПТЭ приводит к уменьшению толщины КИМ [119], а ЭД при ПГПТ может развиваться и без признаков субклинического атеросклероза [137, 274]. Более детально взаимосвязь

ПГПТ с ЭД на основании проведенного собственного исследования была обсуждена выше.

Полученные в настоящем исследовании результаты отличает от ранее имевшихся сведений о распространенности ССЗ при ПГПТ в Российской Федерации ряд факторов. Так, в отличие от данных регистра [170], мы имели возможность проанализировать большее число различных ССЗ и их проявлений (учет которых не входит в задачи регистра). В отличие от работ И. В. Вороненко и соавт. [167], в настоящем исследовании была проанализирована кратно большая выборка пациентов и был значительно расширен спектр анализируемых ССЗ и сопутствующих им факторов.

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) в Российской Федерации имеют от 22,5 до 44,5% населения в зависимости от региона [275]. Этот показатель сравнительно высок, однако, сопоставим с таковым для других развитых стран [276]. Частота ожирения среди пациентов с ПГПТ в нашем исследовании достигала 18–37% в зависимости от возрастной группы, что в целом сопоставимо с российскими данными.

Частота морбидного ожирения (ИМТ ≥ 40 кг/м^2) согласно мировым данным максимальна среди людей среднего возраста: в 20–39 лет она составляет 9,1%, в 40–59 лет – 11,5%, в возрасте старше 60 лет – 5,8% [276]. В исследованной нами группе морбидное ожирение также чаще встречалось среди пациентов среднего возраста – в 8% случаев.

В то же время считается, что распространенность ожирения у лиц с ПГПТ выше, чем в общей популяции. Например, Bolland и соавт. в метаанализе, включившем 617 пациентов с ПГПТ и 1248 здоровых добровольцев продемонстрировали прямую взаимосвязь между первичным поражением ОЩЖ и ИМТ, при этом масса тела не зависела от концентраций витамина D и выраженности гиперкальциемии [277]. Однако, вероятно, к увеличению массы тела приводила гиподинамия, вызванная поражением костной системы (двигательная активность пациентов в исследовании не оценивалась).

В другом крупном исследовании (n = 9114) ожирение при ПГПТ было ассоциировано с более высоким риском рецидива последнего: так, среди пациентов, подвергшихся повторному хирургическому лечению, ожирение имели 48,5%, а среди достигнувших ремиссии после первой операции – 40,0% (p = 0,009). Вероятность повторных операций возрастала с увеличением ИМТ от 2,1% при недостаточном весе до 5% при ожирении (p = 0,009) [278]. Кроме наличия патогенетической взаимосвязи между ПГПТ и ИМТ можно предположить, что избыточная жировая ткань затрудняет хирургический доступ к ОЩЖ, что в свою очередь создает механические трудности для проведения радикальной ПТЭ (в особенности в случае необходимости ревизии мест их типичного расположения).

В нашем исследовании среди пациентов с ПГПТ отмечались высокие частоты дислипидемий: повышение концентрации ЛПНП > 3,0 ммоль/л отмечалось у 55–73%, гипертриглицеридемия – у 20–35%, гиперурикемию имели 47–54% больных. Это согласуется с эпидемиологическими данными о патологии липидного и пуринового обмена в России: повышение концентрации ЛПНП отмечается у 59,7±0,34%, гипертриглицеридемия – у 19,5±0,28% [279], гиперурикемия – у 16,8% [280] населения.

Дислипидемия, в частности, как компонент метаболического синдрома, при ПГПТ встречается чаще, чем в общей популяции. Так, антигиперлипидемические препараты чаще назначаются именно пациентам с ПГПТ по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля (19,1% и 5,9% соответственно, p = 0,02). Интересно, что гипертриглицеридемия и снижение сывороточной концентрации ЛПВП были более характерны для мягких форм ПГПТ, а повышение концентрации ЛПНП было характерно для всех пациентов с ПГПТ [281].

В исследуемой нами выборке параметры липидного обмена в целом соответствовали популяционным. В то же время, гиперурикемия в исследуемых в настоящей работе группах встречалась значительно чаще, чем в популяции; кроме того, выявлялись слабые положительные корреляции между уровнями кальциемии и урикемии.

Полученные данные согласуются с литературными, согласно которым частота гиперурикемии среди пациентов с ПГПТ выше, чем у лиц без патологии минерального обмена [282]. Ожидаемо с концентрацией мочевины коррелировал и уровень креатинина плазмы.

В литературе имеются данные об ассоциации ПГПТ с нарушениями углеводного обмена (прежде всего, СД), однако, точный механизм этой взаимосвязи до сих пор неясен. Считается, что кальций влияет на чувствительность периферических тканей к инсулину посредством снижения сродства гормона к его рецептору: это приводит к наличию положительной корреляции между сывороточным кальцием, тощаковой гликемией и параметрами инсулинорезистентности у пациентов с ПГПТ (n = 1182) [283].

В Российской Федерации распространенность СД достигает 5,4%, а предиабета – 19,3%, при этом частота нарушений углеводного обмена увеличивается с возрастом. Так, у лиц старше 65 лет она составляет 12–14% [284]. Согласно данным зарубежных авторов, СД страдают 8-22% пациентов с ПГПТ, а встречаемость ПГПТ при СД приближается к 1%. Частота НТГ/НГН при ПГПТ также выше, чем в общей популяции [285].

В нашем исследовании частота СД соответствовала популяционной у пациентов моложе 65 лет; в более старшей возрастной группе она достигала 19%. Вероятно, этот факт преимущественно иллюстрирует увеличение распространенности СД с возрастом, однако, не позволяет исключить потенцирующее действие ПГПТ в отношении нарушений углеводного обмена.

Частота НТГ/НГН в настоящем исследовании во всех группах была ниже популяционной, несмотря на значительное количество пациентов с ожирением.

Интересно, что значимые отличия по частоте НТГ/НГН отмечались между группами А и В и группами В и С, но не между группами А и С. Вероятно, это иллюстрирует постепенное прогрессирование предиабета в СД по мере старения пациента (эта гипотеза подтверждается большей частотой СД в группе С).

Известно, что HbA1c является предиктором снижения фильтрационной функции почек как у пациентов с СД, так и без него [286]. В нашем исследовании, ожидаемо, HbA1c отрицательно коррелировал с рСКФ и положительно – с фосфором крови (вероятнее всего, это также было связано со снижением рСКФ).

4.3.3. Факторы, повышающие вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ артериальной гипертензии и ассоциированных с ней состояний

Для удобства обсуждения результаты, изложенные в разделе 3.1.4, были сгруппированы в Таблице 40.

Таблица 40 – Факторы, повышающие вероятность обнаружения у пациента с ПГПТ АГ, атеросклероза магистральных артерий, гиперурикемии и гипертриглицеридемии

Параметр	*Заболевание/состояние*			
	АГ	Атеросклероз магистральных артерий	Гиперурикемия	Гипертриглицеридемия
Возраст, лет	> 53	> 57	–	–
ИМТ, кг/м^2	> 28,3	> 27,78	> 28,95	> 26,35
Фосфор, ммоль/л	> 0,91	> 0,89	–	–
Креатинин, мкмоль/л	> 62,8	–	> 79,4	> 79,5
СКФ, мл/мин/1,73м^2	< 92	< 92	< 75	–
СТХ, нг/мл	< 1,5	–	–	–
Остеокальцин, пг/мл	–	–	–	–
Са общ., ммоль/л	–	–	> 2,76	> 2,7
Са ион., ммоль/л	–	–	> 1,34	> 1,27
Са скорр., ммоль/л	–	–	> 2,64	> 2,68
ПТГ, пг/мл	–	–	> 171,3	–
ЩФ, Ед/л	–	–	–	> 79

Таким образом, основными факторами риска наличия АГ и атеросклероза являлись возраст, ИМТ и фильтрационная функция почек. Это согласуется с имеющимися литературными данными.

Так, ИМТ более 22,86 кг/м^2 у мужчин и 24,02 мг/м^2 у женщин является самостоятельным фактором риска АГ [287]. Это связано как с увеличением количества эпикардиальной жировой ткани, хроническим воспалением, синдромом обструктивного апноэ сна, так и с развивающимися при ожирении нарушениями углеводного и липидного обмена и атеросклерозом [288].

В свою очередь, распространенность атеросклероза у пациентов с центральным ожирением значимо выше, чем у людей без такового (например, 52% против 28%, p = 0,02 по данным Salari и соавт. [289]). ИМТ положительно коррелирует с концентрациями триглицеридов [290] и мочевой кислоты [291] в крови.

Возраст также является хорошо изученным фактором риска АГ [292] и атеросклероза [293]. Известно, что снижение фильтрационной функции почек увеличивает вероятность обнаружения у пациента АГ [294], атеросклероза [295], гипертриглицеридемии [296] и гиперурикемии [297]. Наблюдаемая при снижении СКФ гиперфосфатемия также объясняет установленные нами взаимосвязи между сывороточной концентрацией фосфора, атеросклерозом и АГ.

В этой связи больший интерес представляют выявленные ассоциации между показателями минерального обмена и вероятностью обнаружения у пациента различных ССЗ.

Так, в последнее время появляется все больше сведений о взаимосвязи параметров костного метаболизма с прогрессированием ССЗ: например, у пациентов с повышением концентрации CTX в сыворотке крови быстрее прогрессируют атеросклеротические бляшки в сонных артериях [298], а подавление функции остеокластов при назначении бисфосфонатов приводит и к антиатеросклеротическому эффекту [299, 300]. Патофизиологические основы этого явления до сих пор остаются не до конца изученными.

CTX является продуктом деградации коллагена I типа, этот процесс происходит под воздействием катепсина К. Катепсин К, в свою очередь, продуцируется активированными макрофагами (предшественниками атеросклероз-индуцирующих пенистых клеток) и остеокластами. Соответственно, активация воспалительных процессов

наряду с костной резорбцией может потенциально повышать сывороточные концентрации СТХ. С другой стороны, с учетом общей костной массы в организме человека, вклад окислительных процессов в повышение концентрации СТХ при ПГПТ остается дискуссионным [301, 302].

Другим «связующим звеном» между СТХ и ССЗ может являться остеопротегерин, рецептор-ловушка лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В. С одной стороны, его концентрации повышены у пациентов с активной костной резорбцией, с другой – он может подавлять апоптоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов в качестве рецептора-приманки для TRAIL (ассоциированного с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда) [303–305].

Еще одним потенциальным патогенетическим механизмом, объясняющим взаимосвязь концентраций маркеров костной резорбции с ССЗ, является Wnt-сигнальный путь. Известно, что ПТГ при интермиттирующей секреции/введении путем воздействия на этот путь стимулирует дифференцировку остеобластов [306], а в недавних работах было показано, что активация передачи сигналов через Wnt-путь подавляет образование пенистых клеток и, следовательно, замедляет развитие атеросклероза [307]. Вероятно, постоянное повышение концентраций ПТГ при ПГПТ может нарушать оба этих процесса. Эта гипотеза согласуется с результатами данной работы, в которой риск АГ и ИБС (ассоциированных с хроническим воспалением и атеросклерозом) был повышен у пациентов с более низкими концентрациями СТХ.

Также в последнее время в фокусе внимания исследователей находится взаимосвязь других маркеров костного метаболизма с развитием различных ССЗ. Так, в популяции женщин с остеопорозом концентрации остеокальцина ниже у пациенток с АГ [308]. То же самое было продемонстрировано и в популяции пациентов без остеопороза [309]. Взаимоотношения остеокальцина и ИБС на сегодняшний день однозначно не определены: по одним данным (совпадающих с полученными в нашем исследовании), более высокие концентрации остеокальцина связаны с более низкой распространенностью ИБС [310], по другим данным, атеросклероз коронарных артерий более

выражен при более высоких концентрациях остеокальцина [311,312]. В ряде работ ассоциаций между остеокальцином и атеросклерозом выявлено не было [313]. Прямую взаимосвязь остеокальцина с процессами атеросклероза подтверждает тот факт, что остеокальцин экспрессируется эндотелиальными клетками, причем интенсивность экспрессии ассоциирована с коронарной кальцификацией и наличием нестабильных атеросклеротических бляшек [314]. Предположительно, это связано с влиянием остеокальцина на углеводный обмен, однако, конкретные патогенетические пути влияния этого параметра на риск ИБС при ПГПТ еще только предстоит уточнить.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи маркеров костной резорбции с теми или иными ССЗ остается спорным, а полученные нами данные стоит интерпретировать как повод для дальнейших исследований.

Интересно, непосредственно с показателями кальциевого обмена были ассоциированы лишь концентрации триглицеридов и мочевой кислоты в крови.

Гиперурикемия – одно из характерных для ПГПТ метаболических нарушений. Причины этой взаимосвязи до сих пор обсуждаются, а в качестве одного из наиболее вероятных механизмов рассматривается сочетание снижения почечного клиренса уратов с увеличением пула метаболитов азотистых оснований при более активном костном метаболизме (оцениваемом, в частности, по концентрации ЩФ). Наши данные, таким образом, согласуются с имеющимися литературными представлениями [315, 316].

Также при ПГПТ чаще, чем в общей популяции, наблюдается дислипидемия, в частности, гипертриглицеридемия [170, 281, 317, 318]. В качестве наиболее вероятного механизма развития данных нарушений рассматривается ПТГ-опосредованное подавление активности липопротеин-липазы – фермента, разрушающего триглицериды [319, 320]. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании: первичным патогенетическим фактором гипертриглицеридемии мог являться ПТГ, а ассоциация с гиперкальциемией в таком случае носит опосредованный характер.

В то же время, важно отметить относительно небольшую диагностическую ценность выявленных ассоциаций. Это может являться следствием дизайна исследования, его мощности или отсутствия описанных выше гипотетических взаимосвязей, в связи с чем для однозначной интерпретации данных и разработки практических алгоритмов необходимы дальнейшие исследования.

4.3.4. Взаимосвязь медикаментозной терапии артериальной гипертензии с показателями минерального обмена

Взаимосвязь ПГПТ и АГ была неоднократно подтверждена различными исследованиями [2–6], также не вызывает сомнений взаимосвязь различных компонентов РААС с показателями минерального обмена. Так, в одном из крупнейших на сегодняшний день исследований (n = 5668) у пациентов с ПГПТ концентрация альдостерона была тем выше, чем выше была концентрация ПТГ крови ($p < 0,0001$). Более того, концентрация ПТГ прогрессивно увеличивалась от пациентов с нормотензией к гипертоникам, получавшим иРААС, гипертоникам без терапии и гипертоникам, получавшим иные антигипертензивные препараты. Прием любого иРААС был независимым предиктором более низкой концентрации ПТГ крови ($p = 0,006$), другие антигипертензивные препараты таким эффектом не обладали [73]. Другие антигипертензивные препараты также влияют на показатели минерального обмена. Так, по данным The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis у пациентов без ПГПТ и с сохранной СКФ (n = 1888) применение тиазидных диуретиков закономерно (за счет его гипокальциурического действия) было ассоциировано с более низкими значениями ПТГ, а петлевых диуретиков и дигидропиридиновых БКК – с более высокими [321].

Таким образом, логично предположить наличие преимуществ у некоторых антигипертензивных препаратов в лечении АГ у пациентов с ПГПТ. Так, вероятно, обусловленное гиперкальциемией повышение АД будет лучше поддаваться коррекции БКК [322], а прием иРААС будет оказывать более выраженный антигипертензивный эффект. Исследования, посвященные этим взаимосвязям, на сегодняшний день единичны.

В нашем исследовании контролируемость течения АГ, оцениваемая по количеству принимаемых пациентом антигипертензивных препаратов, ожидаемо зависела от возраста и фильтрационной функции почек (так, даже на 2-й стадии хронической болезни почек наилучший контроль за АГ достигается именно комбинацией средств, а не монотерапией [323]). При этом показатели кальциемии были значимо выше у пациентов, получавших ≥ 3 антигипертензивных препаратов по сравнению с пациентами без лекарственной терапии. Этот факт может являться косвенным признаком более тяжелого течения АГ у пациентов с тяжелым ПГПТ. При дополнительном анализе выявить основные факторы описанных отличий нам не удалось; для верификации описанного феномена необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Другим важным результатом проведенной работы стало определение подходов к лечению АГ у пациентов с ПГПТ. Большинству больных по итогам обследования потребовалась интенсификация антигипертензивной терапии; более того, менялось не только количество принимаемых антигипертензивных препаратов, но и структура назначений (по группам действующих веществ). Это может свидетельствовать как о недостаточности амбулаторного наблюдения пациентов с АГ в целом, о недостаточной комплаентности больных, так и о низкой осведомленности врачей о сопутствующей ПГПТ патологии ССС. Кроме того, это может быть следствием агрессивной коррекции антигипертензивной терапии в стационаре в рамках предоперационной подготовки. На сегодняшний день АГ не рассматривается как «классическое» осложнение ПГПТ и не является самостоятельным показанием к хирургическому лечению. Однако, АГ может быть ведущим (в т. ч. единственным) проявлением ПГПТ [324], что определяет необходимость проведения проспективных исследований изменения АД до и после ПТЭ и внесения АГ в перечень показаний к ПТЭ в определенных категориях пациентов.

Чаще всего пациенты с ПГПТ получали бета-блокаторы (34%), БРА (29%) и дигидропиридиновые БКК (25%). Это отличает исследованную когорту от общей популяции пациентов с АГ, в которой чаще назначаются иАПФ [325, 326]. Тот факт, что

БРА отдавалось предпочтение по сравнению с иАПФ, может быть косвенно связан с описанным влиянием ПТГ на синтез альдостерона [73] и, следовательно, лучшим эффектом БРА в отношении достижения нормотонии.

Применение иРААС в нашей работе было ассоциировано с более высокими показателями кальциемии и более низкой СКФ. С одной стороны, иРААС являются не только антигипертензивными препаратами первой линии, но и хорошо известными нефропротекторами, позволяющими замедлить прогрессирование хронической болезни почек [327]. В связи с этим можно предположить, что пациентам с более низкой СКФ иРААС назначались с учетом сочетанной патологии; а гиперкальциемия являлась следствием более низкой фильтрационной функции почек или, напротив, потенцировала снижение СКФ [328]. С другой стороны, применение БРА и иАПФ нарушает цепь преобразований ангиотензина и реализацию его эффектов, что может проявляться в относительной «избыточности» ангиотензина I. В этом случае гиперкальциемия может рассматриваться как компенсаторная реакция, призванная снизить активность ренина и, следовательно, концентрацию ангиотензина I [66]. Для определения тактики назначения иРААС при ПГПТ необходимы дальнейшие исследования.

Относительно часто пациенты с ПГПТ и АГ получали тиазидные/тиазидоподобные диуретики – в 11% случаев, что превышает частоту назначения этих препаратов среди всех пациентов с АГ [329]. Сомнительность назначения препаратов этой группы обусловлена механизмом их действия, связанного с усилением обратной реабсорбции кальция почками. Однако, в ряде случаев это может быть оправдано: например, при умеренной гиперкальциемии и выраженной гиперкальциурии применение гидрохлоротиазида в небольших (12,5–25 мг/сут) дозах позволяет профилактировать нефрокальциноз/нефролитиаз [330]. Те пациенты, которые получали тиазидные/тиазидоподбные диуретики в настоящем исследовании, в целом соответствовали этим критериям.

В нашем исследовании отличий между количеством принимаемых антигипертензивных препаратов у пациентов до ПТЭ и через 1 год после радикального хирургического лечения получено не было. Как было отмечено выше, на сегодняшний день

не получено убедительных данных об эффективности ПТЭ в отношении уменьшения выраженности или достижения ремиссии АГ: имеются данные как за [35–37,39], так и против [38,40–42]. Вероятно, это связано с трудностью объективной оценки выраженности АГ с позиций именно уровня АД, а не осложнений: необходимо сравнение пациентов, получающих различные антигипертензивные препараты в различных дозировках, более того, не все приведенные исследования учитывают суточные колебания АД и возможность существования «неучтенной» гипертонии (не зарегистрированной в ходе единичных измерений).

Отдельно необходимо остановиться на ограничениях данного раздела работы.

Исследование было проведено на базе федеральной медицинской организации, в которую преимущественно направляются пациенты со сложным и/или нетипичным течением заболевания, что могло привести к смещению полученной выборки. В то же время, клинико-демографические характеристики исследованной группы сопоставимы с таковыми для российского регистра.

Вторым значимым ограничением настоящей работы является несравнительный характер исследования, в связи с чем сравнивать полученные данные можно лишь со сведениями из ранее опубликованных работ. Определенные ограничения на интерпретацию полученных данных накладывает отсутствие динамического наблюдения пациентов после проведения ПТЭ.

Ряд исследованных параметров характеризует неполнота сведений (например, ЭГДС пациентам выполнялась лишь при наличии соответствующих показаний). Это связано как с самим дизайном работы, так и с имеющимися стандартами обследования и лечения пациентов с ПГПТ.

Частично набор группы проводился в период пандемии коронавирусной инфекции. Это могло исказить полученную выборку, т.к. коронавирусные ограничения влияли на обращаемость пациентов за медицинской помощью и на их маршрутизацию [331].

В исследовании не учитывались дозировки принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов и не проводился суточный мониторинг АД, что ограничивает возможную глубину интерпретации выявленных взаимосвязей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании сведения представляют интерес для практикующих врачей-эндокринологов и кардиологов, организаторов здравоохранения и фундаментальных исследователей.

В работе была продемонстрирована высокая частота АГ и других ССЗ у пациентов в активной фазе ПГПТ. Это обуславливает необходимость тщательного сбора сердечно-сосудистого анамнеза и скрининга соответствующих факторов риска, активной диагностики кардиоваскулярных и метаболических нарушений вне зависимости от выраженности «классических» осложнений.

В настоящем исследовании была впервые проанализирована текущая практика назначения антигипертензивной терапии при ПГПТ. В результате анализа установлено, значения кальциемии выше у пациентов, получающих интенсивную антигипертензивную терапию. Были выявлены статистические тенденции к более высоким показателям кальциемии у пациентов с ПГПТ, получавших БРА.

В проспективной части работы было доказано, что параметры РААС, измененные у пациентов в активной фазе ПГПТ, возвращаются к нормальным значениям через год после радикального хирургического лечения.

В одномоментном исследовании была продемонстрирована большая частота атеросклероза и большая артериальная жесткость у пациентов с ПГПТ. Кроме того, показано, что сывороточная концентрация sEng ниже у пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания, чем у здоровых добровольцев, и взаимосвязана с концентрациями кальция, фосфора и ПТГ крови.

Для более детального объяснения выявленных закономерностей необходимы дальнейшие исследования. Так, проведение сравнительного исследования частоты патологии липидного, углеводного и пуринового обменов, а также различных ССЗ у пациентов с ПГПТ и у пациентов без патологии кальциево-фосфорного обмена позволит однозначно сопоставить указанные частоты в исследуемых популяциях. Проспектив-

ные исследования, касающиеся течения метаболических заболеваний и ССЗ у пациентов с ПГПТ при консервативном лечении и после хирургического вмешательства позволят решить, является ли сопутствующая сердечно-сосудистая патология дополнительным показанием к хирургическому лечению ПГПТ. Для определения оптимальной тактики антигипертензивной терапии при ПГПТ необходимо сравнительное проспективное исследование по изучению эффективности монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов у пациентов с ПГПТ. Кроме того, проспективные исследования ранних маркеров ЭД позволят установить патогенетический механизм патологии ССЗ при ПГПТ и оценить предиктивную роль различных маркеров.

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 × ч против 1,23 [0,74; 2,24] нг/мл × 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 брахиоцефальных артерий, 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/м^2, рСКФ по CKD-EPI менее 92 мл/мин/1,73м^2, 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АРП – активность ренина плазмы
БКК – блокаторы Ca^{2+}-каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ –индекс массы тела
иРААС – ингибиторы РААС
КИМ – комплекса интима-медиа сонных артерий
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
МПК – минеральная плотность костной ткани
НГН – нарушенная гликемии натощак
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
ОШ – отношение шансов
ОЩЖ – околощитовидная железа
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПЦОР – предиктивная ценность отрицательного результата
ПЦПР – предиктивная ценность положительного результата
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рПТГ – рецептор паратгормона
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭКГ – электрокардиография
%ED – продолжительность систолы в процентах от длительности сердечного цикла
$1,25(OH)_2D$ – кальцитриол
AIp% – периферический индекс аугментации
AIp75% – периферический индекс аугментации при частоте пульса 75 уд/мин
ALK1 – активин-подобная рецепторная киназа 1
ALK5 – активин-подобная рецепторная киназа 5
AT1R – рецептор к антиотензину II 1 типа
CaSR – кальций-чувствительный рецептор
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек
CTX – С-концевой телопептид коллагена I типа (β-кросслапс)
eNOS – эдотелиальная NO-синтаза
HbA1c – гликированный гемоглобин
IP_3 – инозитолтрифосфата
L-FMC – вазоконстрикция, опосредованная низким потоком
MR – минералкортикоидные рецепторы
RI – индекс отражения
ROS – активные формы кислорода
sEng – растворимая форма эндоглина
SI – индекс жесткости крупных артерий
TGFβ – трансформирующий фактор роста β
VDR – рецептор витамина D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мокрышева, Н. Г. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, С. С. Мирная [и др.]. – DOI 10.14341/probl12801 // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 4 (67). – С. 94–124.
2. Heyliger, A. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism / A. Heyliger [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 6 (46). – P. 1042–1047.
3. Schiffl, H. Hypertension secondary to PHPT: Cause or coincidence? / H. Schiffl, S. M. Lang // Int. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 974647.
4. Tordjman, K. M. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism / K. M. Tordjman [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 5 (62). – P. 925–933.
5. Concistrè, A. Ambulatory blood pressure monitoring-derived short-term blood pressure variability in primary hyperparathyroidism / A. Concistrè [et al.] // Endocrine. United States, – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 129–137.
6. Kalla, A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla [et al.] // Int. J. Cardiol. Netherlands. – 2017. – Vol. 227. – P. 335–337.
7. Zheng, M.-H. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Parathyroid Hormone / M.-H. Zheng [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 539.
8. Hagström, E. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts / E. Hagström [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Lippincott Williams and Wilkins, – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 1567–1573.
9. Dural, C. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism / C. Dural [et al.] // Surg. (United States). – Mosby Inc., 2016. – Vol. 159, № 1. – P. 218–225.
10. Rosa, J. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy / J. Rosa [et al.] // Hypertens. Res. Japanese Society of Hypertension, – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 296–300.
11. Rubin, M. R. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism / M. R. Rubin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 6. – P. 3326–3330.
12. Smith, J. C. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism / J. C. Smith [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. Endocrine Society. – 2000. – Vol. 85, № 10. – P. 3515–3519.
13. Gambardella, J. [et al.] Parathyroid hormone causes endothelial dysfunction by inducing mitochondrial ROS and specific oxidative signal transduction modifications / J. Gambardella [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2018. – Vol. 2018. – P. 9582319.
14. Piste, P. Calcium and its Role in Human Body / P. Piste, S. Didwagh, A. Mokashi // Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 659–668.
15. Burgoyne, R. D. Calcium Sensors in Neuronal Function and Dysfunction / R. D. Burgoyne [et al.] // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2019. – Vol. 11, № 5.
16. Gerlinger, C. Physiological and Transcriptional Responses in Weaned Piglets Fed Diets with Varying Phosphorus and Calcium Levels / C. Gerlinger [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 436.
17. Stewart, T. A. An element for development: Calcium signaling in mammalian reproduction and development / T. A. Stewart, F. M. Davis // Biochim. Biophys. acta. Mol. cell Res. – Netherlands, 2019. – Vol. 1866, № 7. – P. 1230–1238.
18. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – М. : Медицинское информационное агенство, 2019. – 448 с.

19. Felsenfeld, A. J. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? / A. J. Felsenfeld, B. S. Levine // Clin. Kidney J. Oxford University Press. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 180.
20. Portales-Castillo, I. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond / I. Portales-Castillo, P. Simic // Front. Endocrinol. – Lausanne, Switzerland, 2022. – Vol. 13. – P. 992666.
21. Yeh, M. W. [et al.] Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M. W. Yeh [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 1122–1129.
22. Adami, S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe / S. Adami, C. Marcocci, D. Gatti // J. Bone Miner. Res. – United States, 2002. – Vol. 17, suppl. 2. – P. N18–23.
23. Yu, N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu [et al.] // Clin. Endocrinol. – (Oxf). England, 2009. – Vol. 71, № 4. – P. 485–493.
24. Wermers, R. A. [et al.] Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. A. Wermers [et al.] // J. Bone Miner. Res. United States. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 171–177.
25. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра / Н. Г. Мокрышева, Е. А. Добрева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – № 5 (65). – С. 300–310.
26. Frame, B. O. Y. Peptic ulcer and hyperparathyroidism: a survey of 300 ulcer patients / B. O. Y. Frame, W. S. Haubrich // AMA Arch. Intern. Med. 1960. – Vol. 105, № 4. – P. 536–541.
27. Corleto, V. D. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study / V. D. Corleto [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 12. – P. 4554–4558.
28. Jorde, R. Serum Calcium and Cardiovascular Risk Factors and Diseases / R. Jorde [et al.] // Hypertension. – Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 484–490.
29. Vestergaard, P. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism / P. Vestergaard [et al.] // World J. Surg. – United States, 2003. – Vol. 27, № 2. – P. 216–222.
30. Clifton-Bligh, P. B. Mortality associated with primary hyperparathyroidism / P. B. Clifton-Bligh [et al.] // Bone. United States.– 2015. – Vol. 74. – P. 121–124.
31. Walker, M. D. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // J. Endocrinol. Invest. 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 925–931.
32. Demirtas, D. Morning blood pressure surge increases in patients with hypertensive primary hyperparathyroidism and is independently associated with serum calcium level / D. Demirtas [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – England, 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 86–92.
33. Letizia, C. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism / C. Letizia [et al.] // J. Hum. Hypertens. – England, 2005. – Vol. 19, № 11. – P. 901–906.
34. Wetzel, J. Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial / J. Wetzel [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 1173–1180.
35. Rydberg, E. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism / E. Rydberg [et al.] // Int. J. Cardiol. – Elsevier Ireland Ltd, 2010. – Vol. 142, № 1. – P. 15–21.
36. Karakose, M. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism / M. Karakose [et al.] // Endocrine. – Humana Press Inc., 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 283–288.
37. Nilsson, I. L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism / I. L. Nilsson [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 137, № 6. – P. 632–638.

38. Ishay, A. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism / A. Ishay, P. Herer, R. Luboshitzky // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 584–590.
39. Feldstein, C. A. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism / C. A. Feldstein [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 154–158.
40. Farahnak, P. Mild primary hyperparathyroidism: Vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers / P. Farahnak [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 2112–2118.
41. Barletta, G. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: A study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism / G. Barletta [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 5. – P. 1815–1821.
42. Persson, A. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism / A. Persson [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2011. – Vol. 74, № 2. – P. 174–180.
43. Luigi, P. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: Preliminary results / P. Luigi [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 2012.
44. Lumachi, F. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism / F. Lumachi [et al.] // Anticancer Res. – 2011. – Vol. 31, № 11. – P. 3969–3972.
45. Lumachi, F. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: Results of a multivariate analysis / F. Lumachi [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – BioScientifica Ltd., 2002. – Vol. 146, № 5. – P. 643–647.
46. Pang, P. K. T. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone / P. K. T. Pang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – U. S. A., 1990.
47. Tuna, M. M. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism / M. M. Tuna [et al.] // J. Bone Miner. Metab. – 2016.
48. Ozturk, F. Y. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients / F. Y. Ozturk [et al.] // Endocr. J. – 2016.
49. Chen, G. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? / G. Chen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015.
50. Brunaud, L. [et al.] Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism / L. Brunaud [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, № 6. – P. 1035–1041.
51. Tomaschitz, A. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease / A. Tomaschitz [et al.] // Metabolism. – W.B. Saunders, 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 20–31.
52. Kosch, M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy / M. Kosch [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 813–818.
53. Nilsson, I. L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy / I. L. Nilsson [et al.] // Surgery. – Mosby Inc., 1999. – Vol. 126, № 6. – P. 1049–1055.
54. Neunteufl, T. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: Results of a 3-year follow-up study / T. Neunteufl [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 229–233.
55. Rodríguez-Portales, J. A. Primary hyperparathyroidism and hypertension: Persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure / J. A. Rodríguez-Portales, C. Fardella // J. Endocrinol. Invest. – 1994. – Vol. 17, № 5. – P. 307–311.
56. Friis, U. G. Membrane potential and cation channels in rat juxtaglomerular cells / U. G. Friis [et al.]

// Acta Physiol. Scand. – England, 2004. – Vol. 181, № 4. – P. 391–396.
57. Macgriff, S. Recruited renin-containing renal microvascular cells demonstrate the calcium paradox regulatory phenotype / S. Macgriff [et al.] // Integr. Blood Press. Control. – 2014. – Vol. 7. – P. 9–17.
58. Facemire, C. S. A major role for the EP4 receptor in regulation of renin / C. S. Facemire [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. F1035–1041.
59. Friis, U. G. Control of renin secretion from rat juxtaglomerular cells by cAMP-specific phosphodiesterases / U. G. Friis [et al.] // Circ. Res. – United States, 2002. – Vol. 90, № 9. – P. 996–1003.
60. Friis, U. G. Prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptor activation mediates cAMP-dependent hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells / U. G. Friis [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – United States, 2005. – Vol. 289, № 5. – P. F989-997.
61. Kurtz, A. Role of protein kinase C in inhibition of renin release caused by vasoconstrictors / A. Kurtz [et al.] // Am. J. Physiol. – United States, 1986. – Vol. 250, № 4 Pt 1. – P. C563–71.
62. Ortiz-Capisano, M. C. Calcium-dependent phosphodiesterase 1C inhibits renin release from isolated juxtaglomerular cells / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297, № 5. – P. R1469–1476.
63. Ortiz-Capisano, M. C. Adenylyl cyclase isoform v mediates renin release from juxtaglomerular cells / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – United States, 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 618–624.
64. Ortiz-Capisano, M. C. Decreased intracellular calcium stimulates renin release via calcium-inhibitable adenylyl cyclase / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – United States, 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 162–169.
65. Ortiz-Capisano, M. C. Juxtaglomerular cell CaSR stimulation decreases renin release via activation of the PLC/IP(3) pathway and the ryanodine receptor / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2013. – Vol. 304, № 3. – P. F248–256.
66. Atchison, D. K. Hypercalcemia reduces plasma renin via parathyroid hormone, renal interstitial calcium, and the calcium-sensing receptor / D. K. Atchison, P. Harding, W. H. Beierwaltes // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 604–610.
67. Atchison, D. K. Acute activation of the calcium-sensing receptor inhibits plasma renin activity in vivo / D. K. Atchison, M. C. Ortiz-Capisano, W. H. Beierwaltes // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 4. – P. R1020–6.
68. Ortiz-Capisano, M. C. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells / M. C. Ortiz-Capisano [et al.] // Hypertens. (Dallas, Tex. 1979). – United States, 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 737–743.
69. Richards, A. M. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism / A. M. Richards [et al.] // J. Hypertens. – England, 1988. – Vol. 6, № 9. – P. 747–752.
70. Valvo, E. Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy / E. Valvo [et al.] // Miner. Electrolyte Metab. – Switzerland, 1991. – Vol. 17, № 3. – P. 147–152.
71. Watanabe, S. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome / S. Watanabe [et al.] // Lancet (London, England). – England, 2002. – Vol. 360, № 9334. – P. 692–694.
72. Vaidya, A. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Calcium-Regulatory Hormones / A. Vaidya, J. M. Brown, J. S. Williams // J. Hum. Hypertens. – NIH Public Access, 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 515.
73. Brown, J. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Brown [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 490–499.

74. Maniero, C. Mild hyperparathyroidism: A novel surgically correctable feature of primary aldosteronism / C. Maniero [et al.] // J. Hypertens. – Lippincott Williams and Wilkins, 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 390–395.
75. Pilz, S. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: Cross-sectional and interventional data from the GECOH study / S. Pilz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 1.
76. Chhokar, V. S. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism / V. S. Chhokar [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 7. – P. 871–878.
77. Rossi, G. P. Hyperparathyroidism can be useful in the identification of primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma / G. P. Rossi [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 431–436.
78. Fischer, E. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population / [et al.] E. Fischer // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2014. – Vol. 99, № 3. – P. 965–971.
79. Salcuni, A. S. Bone in Volvement in aldosteronism / A. S. Salcuni [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 2217–2222.
80. Lenzini, L. PTH Modulation by Aldosterone and Angiotensin II is Blunted in Hyperaldosteronism and Rescued by Adrenalectomy / L. Lenzini [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Oxford University Press, 2019. – Vol. 104, № 9. – P. 3726–3734.
81. Jiang, Y. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism / Y. Jiang [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – Blackwell Publishing Ltd, 2016. – Vol. 85, № 2. – P. 267–274.
82. Dobreva, E. A. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism / E. A. Dobreva [et al.] // Ter. Arkh. – Russia (Federation), 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 63–69.
83. Castellano, E. Aldosterone Secretion in Patients With Primary Hyperparathyroidism Without Arterial Hypertension / E. Castellano [et al.] // Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. – United States, 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1072–1076.
84. van Ballegooijen, A. J. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study / A. J. van Ballegooijen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2013. – Vol. 98, № 4. – P. E638–45.
85. Pilz, S. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography / S. Pilz [et al.] // Eur. Heart J. – England, 2010. – Vol. 31, № 13. – P. 1591–1598.
86. Chhokar, V. S. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism / V. S. Chhokar [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – United States, 2004. – Vol. 287, № 5. – P. H2023–6.
87. Runyan, A. L. Bone loss in rats with aldosteronism / A. L. Runyan [et al.] // Am. J. Med. Sci. – United States, 2005. – Vol. 330, № 1. – P. 1–7.
88. Ceccoli, L. [et al.] Bone health and aldosterone excess / L. Ceccoli [et al.] // Osteoporos. Int. a J. Establ. as result Coop. between Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. – USA. England, 2013. – Vol. 24, № 11. – P. 2801–2807.
89. Petramala, L. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism / L. Petramala [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2014. – P. 836529.
90. Maniero, C. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism / C. Maniero [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 341–346.
91. Brown, J. M. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone / J. M. Brown [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 273–280.
92. Chau, K. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and

parathyroid adenoma / K. Chau [et al.] // Am. J. Hypertens. – United States, 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 280–282.

93. Mitani, H. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage / H. Mitani [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 838–843.
94. Gao, L. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on intact parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients / L. Gao [et al.] // JRAAS - J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. – SAGE Publications Ltd, 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 1260–1265.
95. Rossi, E. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas / E. Rossi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1995. – Vol. 8, № 9. – P. 884–893.
96. Rastegar, A. Renal handling of calcium and phosphate during mineralocorticoid “escape” in man / A. Rastegar [et al.] // Kidney Int. – United States, 1972. – Vol. 2, № 5. – P. 279–286.
97. Rossi, E. Acute effects of intravenous sodium chloride load on calcium metabolism and on parathyroid function in patients with primary aldosteronism compared with subjects with essential hypertension / E. Rossi [et al.] // Am. J. Hypertens. – United States, 1998. – Vol. 11, № 1 Pt 1. – P. 8–13.
98. Vaidya, A. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study / A. Vaidya [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 7. – P. 2456–2465.
99. Isales, C. M. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell / C. M. Isales [et al.] // Endocrinology. – 1991. – Vol. 129, № 1. – P. 489–495.
100. Mazzocchi, G. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells / G. Mazzocchi [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – American Physiological Society, 2001. – Vol. 280, № 2. – P. 43.
101. Grant, F. D. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems / F. D. Grant [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 1992. – Vol. 75, № 4. – P. 988–992.
102. Fallo, F. Aldosterone and pressor responses to angiotensin II in primary hyperparathyroidism / F. Fallo [et al.] // J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens. – England, 1989. – Vol. 7, № 6. – P. S192–3.
103. Barkan, A. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman / A. Barkan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 1980. – Vol. 51, № 1. – P. 144–147.
104. Bernini, G. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery / G. Bernini [et al.] // Metabolism. – United States, 1999. – Vol. 48, № 3. – P. 298–300.
105. Zaheer, S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Parathyroid Hormone Secretion / S. Zaheer [et al.] // Int. J. Endocrinol. – Hindawi Limited, 2017. – Vol. 2017.
106. Koiwa, F. Influence of renin-angiotensin system on serum parathyroid hormone levels in uremic patients / F. Koiwa [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 130–135.
107. Bomback, A. S.. The incidence and implications of aldosterone breakthrough / A. S. Bomback, P. J. Klemmer // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2007. – Vol. 3, № 9. – P. 486–492.
108. Samani, N. J. Nifedipine and hypercalcaemia of primary hyperparathyroidism / N. J. Samani // Lancet (London, England). – England, 1991. – Vol. 337, № 8737. – P. 372.
109. Takata, Y. Hypotensive effects of nifedipine in patients with primary hyperparathyroidism: case reports / Y. Takata [et al.] / Angiology. – United States, 1989. – Vol. 40, № 12. – P. 1079–1082.
110. Tomaschitz, A. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: Results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial / A. Tomaschitz [et al.] // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 1347–1356.

111. Vaidya, A. Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism / A. Vaidya [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 2396–2404.
112. Bilezikian, J. P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop / J. P. Bilezikian [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3561–3569.
113. Rashid, G. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways / G. Rashid [et al.] // Am. J. Physiol. Ren. Physiol. – 2007.
114. Rashid, G. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor / G. Rashid [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2008.
115. Lum, H., Malik A. B. Regulation of vascular endothelial barrier function / H. Lum, A. B. Malik // American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology. 1994.
116. Tuna, M. M. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy / M. M. Tuna [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – Blackwell Publishing Ltd, 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 951–956.
117. Baykan, M. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism / M. Baykan [et al.] // Int. J. Cardiovasc. – Imaging. Springer Netherlands, 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 323–328.
118. Carrelli, A. L. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism / A. L. Carrelli [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2013. – Vol. 78, № 2. – P. 204–209.
119. Cansu, G. B. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness / G. B. Cansu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2016. – Vol. 84, № 1. – P. 39–47.
120. Willeit, P. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials In Volving 100 667 Patients / P. Willeit [et al.] // Circulation. – 2020.
121. Nuzzo, V. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism / V. Nuzzo [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – BioScientifica Ltd., 2002. – Vol. 147, № 4. – P. 453–459.
122. Walker, M. D. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism / M. D. Walker [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2009. – Vol. 94, № 10. – P. 3849–3856.
123. Fallo, F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism / F. Fallo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 5. – P. 2096–2099.
124. Stamatelopoulos, K. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / K. Stamatelopoulos [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2014. – Vol. 99, № 8. – P. 2704–2711.
125. Kosch, M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism / M. Kosch [et al.] // Am. J. Hypertens. – United States, 2000. – Vol. 13, № 7. – P. 759–764.
126. Kosch, M. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / M. Kosch [et al.] // Clin. Nephrol. – Germany, 2001. – Vol. 55, № 4. – P. 303–308.
127. Lumachi, F. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up / F. Lumachi [et al.] // In Vivo. – Greece, 2006. – Vol. 20, № 6B. – P. 887–890.
128. Ring, M. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium, or vitamin D / M. Ring [et al.] // PLoS One. – 2012.
129. Kosch, M. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy / M. Kosch [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2000.

– Vol. 47, № 4. – P. 813–818.
130. Nilsson, I.-L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy / I.-L. Nilsson [et al.] // Surgery. – 1999. – Vol. 126, № 6. – P. 1049–1055.
131. Karakose, M. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism / M. Karakose [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 283–288.
132. Walker, M. D. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167, № 2. – P. 277–285.
133. Pepe, J. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – England, 2016. – Vol. 175, № 2. – P. 95–100.
134. Streeten, E. A. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis / E. A. Streeten [et al.] // Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. – Am. Assoc. Clin. Endocrinol. United States, 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 155–161.
135. Osto, E. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy / E. Osto [et al.] // Circulation. – 2012.
136. Marini, C. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging / C. Marini [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. – Imaging. Germany, 2010. – Vol. 37, № 12. – P. 2256–2263.
137. Kepez, A. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients / A. Kepez [et al.] // Int. J. Cardiovasc. – Imaging. United States, 2009. – Vol. 25, № 2. – P. 187–193.
138. Fitzpatrick, L. A. Parathyroid hormone and the cardiovascular system / L. A. Fitzpatrick, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // Current Osteoporosis Reports. – 2008.
139. Schlüter, K. D. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide / K. D. Schlüter, H. M. Piper // Cardiovascular Research. – 1998.
140. DiPette, D. J. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension / D. J. DiPette // Endocrinology. – 1992.
141. Andersson, P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – A review / P. Andersson, E. Rydberg, R. Willenheimer // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 20. – P. 1776–1787.
142. Farahnak, P. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy / P. Farahnak [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – BioScientifica Ltd., 2010. – Vol. 163, № 3. – P. 461–467.
143. Walker, M. D. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 2172–2179.
144. Ozdemir, D. Evaluation of left ventricle functions by tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism / D. Ozdemir [et al.] // Endocrine. – Humana Press Inc., 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 609–617.
145. Levy, D. Prognostic Implications of Echocardiographically Determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // N. Engl. J. Med. – New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 1990. – Vol. 322, № 22. – P. 1561–1566.
146. McMahon, D. J. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis / D. J. McMahon [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – Endocrine Society, 2015. – Vol. 100, № 12. – P. 4399–4407.
147. Verheyen, N. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated

with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: The EPATH trial / N. Verheyen [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – Walter de Gruyter GmbH, 2017. – Vol. 55, № 7. – P. 1034–1042.
148. Iwata, S. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism / S. Iwata [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 132–137.
149. El-Sherif, N. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis / N. El-Sherif, G. Turitto // Cardiology Journal. – 2011.
150. Voigt, N. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca 2+ Leak and increased Na +-Ca 2+ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation / N. Voigt [et al.] // Circulation. – 2012.
151. Lind, L. Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism / L. Lind, S. Ljunghall // J. Electrocardiol. 1994. – Vol. 27, № 2. – P. 99–103.
152. Napolitano, C. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: Long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation / C. Napolitano [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 16. – P. 2027–2034.
153. Zhang, Y. QT-interval duration and mortality rate results from the third national health and nutrition examination survey / Y. Zhang [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, № 19. – P. 1727–1733.
154. Chang, C. J . Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism / C. J. Chang [et al.] // PACE – Pacing Clin. Electrophysiol. – Futura Publishing Company Inc., 2000. – Vol. 23, № 4 I. – P. 534–537.
155. Bogeholz, N. The Effects of SEA0400 on Ca(2+) Transient Amplitude and Proarrhythmia Depend on the Na(+)/Ca(2+) Exchanger Expression Level in Murine Models / N. Bogeholz [et al.] // Front. Pharmacol. – Switzerland, 2017. – Vol. 8. – P. 649.
156. Kiewiet, R. M. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism / R. M. Kiewiet [et al.] // Neth. J. Med. – Netherlands, 2004. – Vol. 62, № 3. – P. 94–96.
157. Pepe, J. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 43, № 2. – P. 208–214.
158. Pepe, J. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test / J. Pepe // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 169, № 2. – P. 255–261.
159. Birgander, M. Adrenergic and cardiac dysfunction in primary hyperparathyroidism / M. Birgander [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2012. – Vol. 76, № 2. – P. 189–195.
160. Curione, M. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: What is a role of electrical instability? / M. Curione [et al.] // Int. J. Cardiol. 2007. – Vol. 121, № 2. – P. 200–202.
161. Curione, M. Parathyroidectomy erase increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism / M. Curione [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 141, № 2. – P. 201–202.
162. Wermers, R. A. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: A population-based study / R. A. Wermers [et al.] // Am. J. Med. – 1998.
163. Söreide, J. A. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism / J. A. Söreide [et al.] // Surgery. – 1997.
164. Yu, N. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) / N. Yu [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2010. – Vol. 73, № 1. – P. 30–34.
165. Yu, N. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) / N. Yu, G. P. Leese, P. T. Donnan // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2013. – Vol. 79, № 1. – P. 27–34.
166. van Ballegooijen, A. J. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / A. J. van Ballegooijen [et al.] // Am. Heart J. – United States, 2013. – Vol. 165, № 5. – P. 655–664, 664.e1–5.

167. Вороненко, И. В. [и др.] Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе / И. В. Вороненко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 17–22.
168. Баранова, И. А. Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с разными формами первичного гиперпаратиреоза / И. А. Баранова, Т. А. Зыкова, А. В. Баранов // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – № 3 (12). – С. 36–43.
169. Сапожникова, И. Е. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза / И. Е. Сапожникова // Терапевтический архив. – 2018. – № 10. – С. 51–54.
170. Добрева, Е. А. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра / Е. А. Добрева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 26–35.
171. Яневская, Л. Г. [и др.] Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования / Л. Г. Яневская [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 19–29.
172. Yanevskaya, L. G. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy / L. G. Yanevskaya [et al.] // Endocr. Connect. – 2021.
173. Kasprzak, J. D. Clinical aspects of assessment of endothelial function / J. D. Kasprzak, M. Kłosińska, J. Drozdz // Pharmacol. Reports. – 2006. – Vol. 58, suppl. – P. 33–40.
174. Deanfield, J. E. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 10. – P. 1285–1295.
175. Yeboah, J. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Yeboah [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 6. – P. 502–509.
176. Higashi, Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Clinical evidence and therapeutic implications / Y. Higashi [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 165–169.
177. Kumar, S. Hydrogen peroxide decreases endothelial nitric oxide synthase promoter activity through the inhibition of Sp1 activity / S. Kumar [et al.] // DNA Cell Biol. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 119–129.
178. Torzewski, M. C-reactive protein in the arterial intima: Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 9. – P. 2094–2099.
179. Ross, R. Atherosclerosis – An inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 2. – P. 115–126.
180. Yilmaz, O. The role of endothelial glycocalyx in health and disease / O. Yilmaz [et al.] // Clin. Kidney J. – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 611–619.
181. Cunningham, K. S. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis / K. S. Cunningham, A. I. Gotlieb // Lab. Investig. – 2005. – Vol. 85, № 1. – P. 9–23.
182. Traub, O. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force / O. Traub, B. C. Berk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18, № 5. – P. 677–685.
183. Paszkowiak, J. J. Arterial wall shear stress: Observations from the bench to the bedside / J. J. Paszkowiak, A. Dardik // Vasc. Endovascular Surg. – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 47–57.
184. Hamazaki, N. Changes in respiratory muscle strength following cardiac rehabilitation for prognosis in patients with heart failure / N. Hamazaki [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 4.
185. Poredos, P. Volvement of endothelial dysfunction in atherogenesis / P. Poredos // Focus Atheroscler. Res. – 2004. – P. 165–183.
186. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 168–175.
187. Thomas, S. R. Redox control of endothelial function and dysfunction: Molecular mechanisms and

therapeutic opportunities / S. R. Thomas, P. K. Witting, G. R. Drummond // Antioxidants Redox Signal. – 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 1713–1765.

188. Sánchez, A. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: Role of ETA and ETB receptors / A. Sánchez [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 171, № 24. – P. 5682–5695.
189. Ahmad, A. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems / A. Ahmad [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 9.
190. Harrison, D. G. Vascular inflammatory cells in hypertension / D. G. Harrison, P. J. Marvar, J. M. Titze // Front. Physiol. – 2012. – Vol. 3.
191. Goch, A. Endothelial dysfunction in patients with noncomplicated and complicated hypertension / A. Goch [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2009. – Vol. 31, № 1. – P. 20–30.
192. Taddei, S. Defective L-arginine-nitric oxide pathways in offspring of essential hypertensive patients / S. Taddei [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 6. – P. 1298–1303.
193. Žižek, B. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension [1] / B. Žižek, P. Poredoš, V. Videčnik // Heart. – 2001. – Vol. 85, № 2. – P. 215–216.
194. Tziomalos, K. Lipid lowering agents and the endothelium: An update after 4 years / K. Tziomalos [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 33–41.
195. Wannamethee, S. G. Tissue plasminogen activator, von willebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men / S. G. Wannamethee [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 995–1000.
196. Title, L. M. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: An effect prevented by vitamins C and E / L. M. Title [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36, № 7. – P. 2185–2191.
197. Noyman, I. Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells / I. [et al.] // Nitric Oxide – Biol. Chem. – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 187–193. Noyman
198. Poredoš, P. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction / P. Poredoš, M. Orehek, E. Tratnik // Angiology. – 1999. – Vol. 50, № 3. – P. 201–208.
199. Eliasson, M. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin. The Northern Sweden MONICA study / M. Eliasson [et al.] // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 113, № 1. – P. 41–53.
200. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications / P. Poredos, A. V. Poredos, I. Gregoric // Angiology. – 2021.
201. Deska, M. Oxidative stress and angiogenesis in primary hyperparathyroidism / M. Deska [et al.] // Eur. Surg. – Acta Chir. Austriaca. – 2017.
202. Hollenberg, S. M. Simultaneous intracoronary ultrasound and doppler flow studies distinguish flow-mediated from receptor-mediated endothelial responses / S. M. Hollenberg [et al.] // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 1999. – Vol. 46, № 3. – P. 282–288.
203. Poredos, P. Testing endothelial function and its clinical relevance / P. Poredos, M. K. Jezovnik // J. Atheroscler. Thromb. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 1–8.
204. Irace, C. Brachial low-flow-mediated constriction is associated with delayed brachial flow-mediated dilation / C. Irace [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 355–363.
205. Buyukaksu, M. Measurement of endothelial function using photoplethysmography with continuous correction approach: a pilot study / M. Buyukaksu, A. Sircan-Kucuksayan, M. Canpolat // Int. J. Adv. Med. – Medip. Academy, 2021. – Vol. 8, № 3. – P. 362.
206. Castillo-Martínez, L. Endothelial dysfunction assessed by photoplethysmography in patients with diabetes mellitus type 2 / L. Castillo-Martínez [et al.] // Med. Int. Mex. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P.

296–306.
207. Kamshilin, A. A. Novel Method to Assess Endothelial Function via Monitoring of Perfusion Response to Local Heating by Imaging Photoplethysmography / A. A. Kamshilin [et al.] // Sensors (Basel). – 2022. – Vol. 22, № 15.
208. Zahedi, E. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation / E. Zahedi [et al.] // Physiol. Meas. – England, 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 625–637.
209. Kuznetsova, T. Association of digital vascular function with cardiovascular risk factors: a population study / T. Kuznetsova [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. e004399.
210. Mashayekhi, G. Flow mediated dilation with photoplethysmography as a substitute for ultrasonic imaging / G. Mashayekhi [et al.] // Physiol. Meas. – England, 2015. – Vol. 36, № 7. – P. 1551–1571.
211. Si, D. A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial – Volume / D. Si [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 81.
212. Lerman, A. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans / A. Lerman [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 2426–2431.
213. Magnani, F. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases / F. Magnani, A. Mattevi // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2019. – Vol. 59. – P. 91–97.
214. Sadler, J. E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor / J. E. Sadler // Annu. Rev. Biochem. – 1998. – Vol. 67. – P. 395–424.
215. Blann, A. D. Von Willebrand factor and atherosclerosis / A. D. Blann, Z. M. Ruggeri // Circulation. – 1993. – Vol. 88, № 4 I. – P. 1962–1963.
216. Fan, M. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / M. Fan [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2020. – Vol. 20, № 1.
217. Zoellner, H. Cytokine regulation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor-2 by human vascular endothelial cells: Comparison with plasminogen activator inhibitor-1 synthesis / H. Zoellner [et al.] // Thromb. Haemost. – 1993. – Vol. 69, № 2. – P. 135–140.
218. Blankenberg, S. Adhesion molecules and atherosclerosis / S. Blankenberg, S. Barbaux, L. Tiret // Atherosclerosis. – Ireland, 2003. – Vol. 170, № 2. – P. 191–203.
219. Leite, A. R. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction / A. R. Leite [et al.] // Angiology. – United States, 2020. – Vol. 71, № 5. – P. 397–410.
220. Cheifetz, S. Endoglin is a component of the transforming growth factor-β receptor system in human endothelial cells / S. Cheifetz [et al.] // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267, № 27. – P. 19027–19030.
221. Derbyshire, E. J. Up-Regulation of Endoglin on Vascular Endothelial Cells in Human Solid Tumors: Implications for Diagnosis and Therapy / E. J. Derbyshire [et al.] // Clin. Cancer Res. – 1995. – Vol. 1, № 12. – P. 1623–1634.
222. Santibañez, J. F. S., Quintanilla M., Bernabeu C. TGF-β/TGF-β receptor system and its role in physiological and pathological conditions / J. F. S. Santibañez, M. Quintanilla, C. Bernabeu // Clin. Sci. – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 233–251.
223. Lastres, P. Endoglin modulates cellular responses to TGF-β1 / P. Lastres [et al.] // J. Cell Biol. – 1996. – Vol. 133, № 5. – P. 1109–1121.
224. López-Novoa, J. M. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system / J. M. López-Novoa, C. Bernabeu // Am. J. Physiol. – Hear. Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 4. – P. H959–H974.
225. Bellón, T. Identification and expression of two forms of the human transforming growth factor-β-binding protein endoglin with distinct cytoplasmic regions / T. Bellón [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1993. – Vol. 23, № 9. – P. 2340–2345.
226. Blanco, F. J. S-endoglin expression is induced in senescent endothelial cells and contributes to vascular pathology / F. J. Blanco [et al.] // Circ. Res. – 2008. – Vol. 103, № 12. – P. 1383–1392.
227. Bernabeu, C. Novel biochemical pathways of endoglin in vascular cell physiology / C. Bernabeu,

B. A. Conley, C. P. H. Vary // J. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 102, № 6. – P. 1375–1388.
228. Santibanez, J. F. Endoglin increases eNOS expression by modulating Smad2 protein levels and Smad2-dependent TGF-β signaling / J. F. Santibanez [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2007. – Vol. 210, № 2. – P. 456–468.
229. Jerkic, M. Reduced angiogenic responses in adult endoglin heterozygous mice / M. Jerkic [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69, № 4. – P. 845–854.
230. Jerkic, M. Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation / M. Jerkic // FASEB J. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 609–611.
231. Venkatesha, S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha [et al.] // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 642–649.
232. Jang, Y. S., Choi I. H. Contrasting roles of different endoglin forms in atherosclerosis / Y. S. Jang, I. H. Choi // Immune Netw. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 237–240.
233. La Sala, L. Oscillating glucose and constant high glucose induce endoglin expression in endothelial cells: the role of oxidative stress / L. La Sala [et al.] // Acta Diabetol. – 2015. – Vol. 52, № 3. – P. 505–512.
234. Ikemoto, T. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases / T. Ikemoto [et al.] // Heart Vessels. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 344–351.
235. Blann, A. D.Serum levels of the TGF-beta receptor are increased in atherosclerosis / A. D. Blann [et al.] // Atherosclerosis. – 1996. – Vol. 120, № 1–2. – P. 221–226.
236. Blázquez-Medela, A. M. Increased plasma soluble endoglin levels as an indicator of cardiovascular alterations in hypertensive and diabetic patients / A. M. Blázquez-Medela [et al.] // BMC Med. – 2010. – Vol. 8.
237. Li, C. G. The significance of CD105, TGFβ and CD105/TGFβ complexes in coronary artery disease / C. G. Li [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 152, № 1. – P. 249–256.
238. Emeksiz, H. C. Soluble endoglin level increase occurs prior to development of subclinical structural vascular alterations in diabetic adolescents / H. C. Emeksiz [et al.] // JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 313–320.
239. Cruz-Gonzalez, I. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction: Molecular Diagnosis / I. Cruz-Gonzalez [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 955–961.
240. Bot, P. T. G. Increased expression of the transforming growth factor-βsignaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques / P. T. G. Bot // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 439–447.
241. Kapur, N. K. Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure in heart failure / N. K. Kapur [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106, № 12. – P. 1770–1776.
242. Vadana, M. Parathyroid Hormone Induces Human Valvular Endothelial Cells Dysfunction That Impacts the Osteogenic Phenotype of Valvular Interstitial Cells / M. Vadana. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – Switzerland, 2022. – Vol. 23, № 7.
243. Ожирение. Клинические рекомендации / Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов", Общественная организация "Общество бариатрических хирургов". – 2020.
244. Mancia, G. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment / G. Mancia [et al.] // Circ. Res. – United States, 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1113–1123.
245. Levy, P. D. Total antihypertensive therapeutic intensity score and its relationship to blood pressure reduction / P. D. Levy [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 906–916.
246. Tapela, N. Prevalence and determinants of hypertension control among almost 100 000 treated adults in the UK / N. Tapela [et al.] // Open Hear. – 2021. – Vol. 8, № 1.
247. Witteveen, J. E. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature / J. E. Witteveen [et al.] // Eur. J.

Endocrinol. – England, 2013. – Vol. 168, № 3. – P. R45–53.
248. Rømer, F. K. Angiotensin-Converting Enzyme in Hypercalcaemic Disorders / F. K. Rømer // Acta Med. Scand. – 1982.
249. Pepe, J. Retinal micro-vascular and aortic macro-vascular changes in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / J. Pepe [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 16521.
250. Cui, S. Relationship among soluble CD105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study / S. Cui [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). – 2008. – Vol. 121, № 2.
251. Atfi, A. PTH battles TGF-B in bone / A. Atfi, R. Baron // Nature Cell Biology. – 2010.
252. Qiu, T. TGF-B type II receptor phosphorylates PTH receptor to integrate bone remodelling signalling / T. Qiu [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2010.
253. Sowa, H. Menin Inactivation Leads to Loss of Transforming Growth Factor β Inhibition of Parathyroid Cell Proliferation and Parathyroid Hormone Secretion / H. Sowa. [et al.] // Cancer Res. – 2004.
254. Петрушкина, А. А. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации / А. А. Петрушкина, Е. А., Пигарова Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 15–20.
255. Маганева, И. С. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом / И. С. Маганева [et al.]. – DOI 10.14341/probl12851 // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 68–79.
256. Cipriani, C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology / C. Cipriani [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 1309–1315.
257. Demontiero, O. Aging and bone loss: new insights for the clinician / O. Demontiero, C. Vidal, G. Duque // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 61–76.
258. Johnston, C. B. Osteoporosis in Older Adults / C. B. Johnston, M. Dagar // Med. Clin. North Am. – United States, 2020. – Vol. 104, № 5. – P. 873–884.
259. Khosla, S. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study / S. Khosla [et al.] // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. – United States, 1999. – Vol. 14, № 10. – P. 1700–1707.
260. Михайлов, Е. Е. Эпидемиология остеопороза и переломов / Е. Е. Михайлов, Л. И. Беневоленская // Руководство по остеопорозу. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – P. 10–55.
261. Ellis, C. Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease / C. Ellis, D. M. Nicoloff // Arch. Surg. – United States, 1968. – Vol. 96, № 1. – P. 114–118.
262. Ellison, E. H. A postmortem analysis of 812 gastroduodenal ulcers found in 20,000 consecutive autopsies, with emphasis on associated endocrine disease / E. H. Ellison, J. S. Abrams, D. J. Smith // Am. J. Surg. – United States, 1959. – Vol. 97, № 1. – P. 17–30.
263. Products. – Data Briefs. – Number 220. – November 2015. – URL: https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db220.htm (accessed: 06.05.2022). – Text: electronic.
264. Balanova, Y. A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE- RF-2 study) / Y. A. Balanova [et al.] // Ration. Pharmacother. Cardiol. – 2019.
265. Han, D. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism / D. Han, S. Trooskin, X. Wang // J. Endocrinol. Invest. – Italy, 2012. – Vol. 35, № 6. – P. 548–552.
266. Pepe, J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – England, 2017. – Vol. 177, № 6. – P. R297–R308.

267. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // Int. J. Cardiol. – Netherlands, 2017. – Vol. 237. – P. 60–63.
268. Piovesan, A. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy / A. Piovesan [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 1999. – Vol. 50, № 3. – P. 321–328.
269. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – United States, 2015. – Vol. 131, № 4. – P. e29–322.
270. Chorin, E. Electrocardiographic Manifestations of Calcium Abnormalities / E. Chorin, R. Rosso, S. Viskin // Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 7–9.
271. Pepe, J. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring / J. Pepe [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – England, 2018. – Vol. 179, № 2. – P. 117–124.
272. Keleşoğlu, Ş. Atrial electromechanical delay is impaired in patients with primary hyperparathyroidism / Ş. Keleşoğlu [et al.] // Endokrynol. Pol. – Poland, 2021. – Vol. 72, № 5. – P. 550–557.
273. Ogard, C. G. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism / C. G. Ogard [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2005. – Vol. 63, № 5. – P. 493–498.
274. Colak, S. Is primary hyperparathyroidism a cause of endothelial dysfunction? / S. Colak [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – England, 2017. – Vol. 87, № 5. – P. 459–465.
275. Жернакова, Ю. В. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 14–22.
276. Hales, C. M. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey / C. M. Hales [et al.]. – 2018.
277. Bolland, M. J. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis / M. J. Bolland [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2005. – Vol. 90, № 3. – P. 1525–1530.
278. Kuo, L. E. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? / L. E. Kuo [et al.] // J. Surg. Res. – United States, 2014. – Vol. 191, № 2. – P. 256–261.
279. Метельская, В. А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15–23.
280. Шальнова, С. А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 153–159.
281. Procopio, M. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms / M. Procopio [et al.] // Endocrine. – United States, 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 581–589.
282. Ponvilawan, B. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis / B. Ponvilawan, N. Charoenngam, P. Ungprasert // Int. J. Rheum. Dis. – England, 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 174–180.
283. Sun, G. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population / G. Sun [et al.] // Diabetes. – United States, 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 3336–3339.

284. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
285. Thomas, A. Diabetes in Hyperparathyroidism / A. Thomas, A. Kautzky-Willer // Diabetes Second. to Endocr. Pancreat. Disord. – Karger Publishers, 2014. – Vol. 22. – P. 92–100.
286. Hung, C.-C. Predictive Value of HbA1c and Metabolic Syndrome for Renal Outcome in Non-Diabetic CKD Stage 1–4 Patients / C.-C. Hung [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 8.
287. Gutema, B. T. Predictive capacity of obesity indices for high blood pressure among southern Ethiopian adult population: A WHO STEPS survey / B. T. Gutema [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2020.
288. Patel, K. H. K. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias / K. H. K. Patel [et al.] // BMJ Med. – 2022. – Vol. 1, № 1. – P. e000308.
289. Salari, A. The association between various indices of obesity and severity of atherosclerosis in adults in the north of Iran / A. Salari [et al.] // Med. (United States). – 2016.
290. Joshi, S. Correlation of body mass index & triglyceride levels in middle aged women / S. Joshi [et al.] // Atherosclerosis. – 2018.
291. Wang, H. Association of serum uric acid with body mass index: A cross-sectional study from Jiangsu province, China / H. Wang [et al.] // Iran. J. Public Health. – 2014.
292. Muli, S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in older people: Results from the population-based KORA-age 1 study / S. Muli [et al.] // BMC Public Health. – 2020.
293. Tyrrell, D. J., Goldstein D. R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 / D. J. Tyrrell, D. R. Goldstein // Nature Reviews Cardiology. – 2021.
294. Law, J. P. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations / J. P. Law [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2022.
295. Valdivielso, J. M. Atherosclerosis in chronic kidney disease: More, less, or just different? / J. M. Valdivielso [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2019.
296. Bulbul, M. C. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease / M. C. Bulbul [et al.] // Blood Purification. – 2018.
297. Kielstein, J. T. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection / J. T. Kielstein, R. Pontremoli, M. Burnier // Current Hypertension Reports. – 2020.
298. Han, S. Radial BMD and serum CTX-I can predict the progression of carotid plaque in rheumatoid arthritis: a 3-year prospective cohort study / S. Han [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2021.
299. Ohmura, K. Effect of combined treatment with bisphosphonate and vitamin D on atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A propensity score-based analysis / K. Ohmura [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2018.
300. Caffarelli, C. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: Update and systematic review of clinical studies / C. Caffarelli [et al.] // Clinical Interventions in Aging. – 2017.
301. Barascuk, N. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes / N. Barascuk [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2010.
302. Hakala, J. K. Lysosomal enzymes are released from cultured human macrophages, hydrolyze LDL in vitro, and are present extracellularly in human atherosclerotic lesions / J. K. Hakala [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003.
303. Emery, J. G. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL / J. G. Emery [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998.
304. Candido, R. Human full-length osteoprotegerin induces the proliferation of rodent vascular smooth muscle cells both in vitro and in vivo / R. Candido [et al.] // J. Vasc. Res. – 2010.
305. Kiechl, S. Osteoprotegerin Is a Risk Factor for Progressive Atherosclerosis and Cardiovascular Disease / S. Kiechl [et al.] // Circulation. – 2004.
306. Krishnan, V. Regulation of bone mass by Wnt signaling Find the latest version : Review series

Regulation of bone mass by Wnt signaling / V. Krishnan [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006.
307. Boucher, P. Atherosclerosis: Gone with the Wnt? / P. Boucher, R. L. Matz, J. Terrand // Atherosclerosis. – 2020.
308. Hu, Z. Determining the association between hypertension and bone metabolism markers in osteoporotic patients / Z. Hu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021.
309. Magalhães, K. B. D. S. Metabolic syndrome and central fat distribution are related to lower serum osteocalcin concentrations / K. B. D. S. Magalhães [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2013.
310. Zhang, Y. Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults / Y. Zhang [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010.
311. Choi, B. H. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men / B. H. Choi [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2015.
312. Kanazawa, I. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus / I. Kanazawa [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009.
313. Parker, B. D. Association of osteocalcin and abdominal aortic calcification in older women: The study of osteoporotic fractures / B. D. Parker [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 2010.
314. Flammer, A. J. Osteocalcin positive CD133+/CD34-/KDR+ progenitor cells as an independent marker for unstable atherosclerosis / A. J. Flammer [et al.] // Eur. Heart J. – 2012.
315. Broulik, P. D. Primary hyperparathyroidism and hyperuricaemia are associated but not correlated with indicators of bone turnover / P. D. Broulik, J. J. Štěpán, V. Pacovský // Clin. Chim. Acta. – 1987. – Vol. 170, № 2–3. – P. 195–200.
316. Mittal, M. Gout in Primary Hyperparathyroidism, Connecting Crystals to the Minerals / M. Mittal [et al.] // J. Endocr. Soc. – 2022.
317. Beysel, S. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism / S. Beysel [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2019.
318. Corbetta, S. Metabolic syndrome in parathyroid diseases / S. Corbetta, G. Mantovani, A. Spada // Front. Horm. Res. – 2018.
319. Querfeld, U. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes / U. Querfeld [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999.
320. Grethen, E. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in Obesity / E. Grethen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012.
321. Zaheer, S. Parathyroid Hormone and the Use of Diuretics and Calcium-Channel Blockers: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S. Zaheer [et al.] // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1137–1145.
322. Katz, A. M. Pharmacology and mechanisms of action of calcium-channel blockers / Katz A. M. // J. Clin. Hypertens. – United States, 1986. – Vol. 2, № 3 Suppl. – P. 28S-37S.
323. Magvanjav, O. Antihypertensive therapy prescribing patterns and correlates of blood pressure control among hypertensive patients with chronic kidney disease / O. Magvanjav [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 91–101.
324. Jing, Y. High blood pressure as the first manifestation and multiple organ dysfunction in primary hyperparathyroidism: a case report / Y. Jing [et al.] // Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. – England, 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1125–1127.
325. Cybulsky, M. Pharmacological treatment of hypertension and hyperlipidemia in Izhevsk, Russia / M. Cybulsky [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2016. – Vol. 16. – P. 122.
326. Мелехов, А. В. [и др.] Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы / А. В. Мелехов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 1 (26). – С. 43–52.
327. Zhang, Y. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-

Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials / Y. Zhang [et al.] // Drugs. – 2020.

328. Çalişkan, M. Factors associated with glomerular filtration rate variation in primarhyperparathyroidism after parathyroidectomy / M. Çalişkan [et al.] // Turkish J. Med. Sci. – 2019.
329. Soboleva, M. S., Loskutova E. E. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District / M. S. Soboleva, E. E. Loskutova // Clinicoecon. Outcomes Res. – 2020. – Vol. 12. – P. 265–272.
330. Tsvetov G. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism – A New Indication for an Old Medication? / G. Tsvetov [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – United States, 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1270–1276.
331. Awel S. Impact of COVID-19 on Health Seeking Behavior of Patients with Chronic Disease at Public Hospitals in Jimma Zone, South West Ethiopia / S. Awel [et al.] // Risk Manag. Healthc. Policy. – 2022. – Vol. 15. – P. 1491–1500.