

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом

Л.Г. Яневская^{✉1}, К.А. Погосян¹, А.Н. Семенова², Р.А. Черников³, Д.М. Бузанаков³, О.Д. Беляева^{1,2}, Е.Н. Гринева^{1,2}, Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время активно обсуждается связь между патологией сердечно-сосудистой системы и повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ), включая взаимосвязь между ПТГ и уровнем альдостерона.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ПГПТ. У всех больных определены лабораторные показатели (ПТГ, показатели кальций-фосфорного обмена, ренин и альдостерон плазмы), рассчитано альдостерон-рениновое соотношение (АРС) до и через 2 нед после паратиреоидэктомии.

Результаты. Хотя бы одним сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) страдали 60% пациентов, гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась наиболее часто. Пациенты с ССЗ в сравнении с больными ПГПТ без ССЗ были старше (61 и 41 год соответственно; $p < 0,001$), а также имели более низкое АРС (1,78 и 5,42 соответственно; $p = 0,030$) и более высокий индекс массы тела (28,9 и 21,9 кг/м² соответственно; $p < 0,001$), а больные ПГПТ и ГБ в сравнении с пациентами с нормальным артериальным давлением были старше (63 и 41 год соответственно; $p < 0,001$), имели больший индекс массы тела (28,1 и 23,5 кг/м² соответственно; $p = 0,005$), более низкий показатель АРС (1,46 и 5,82 соответственно; $p = 0,001$), а также более высокие уровни ренина плазмы (109,2 и 20,3 пг/мл соответственно; $p = 0,007$) и общего кальция сыворотки крови (2,84 и 2,71 ммоль/л соответственно; $p = 0,041$). При корреляционном анализе установлено, что у больных ПГПТ и ССЗ концентрация альдостерона ассоциирована с уровнем суточной кальциурии ($r = 0,829$, $p = 0,042$), а у больных с манифестным ПГПТ и ССЗ уровень альдостерона коррелировал с уровнем ионизированного кальция ($r = -0,812$, $p = 0,05$). При сравнении показателей ренина, альдостерона и АРС до и через 2 нед после паратиреоидэктомии значимых различий не выявлено. Однако в послеоперационном периоде различий в уровне ренина и АРС среди больных ПГПТ и ГБ и без ГБ не обнаружено.

Заключение. В проведенном исследовании мы выявили более высокие уровни ренина плазмы и общего кальция сыворотки крови у пациентов с ПГПТ и ГБ по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением. Также мы обнаружили связь между альдостероном в плазме и уровнями ионизированного кальция и кальция в суточной моче. Однако выявленные взаимосвязи показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кальций-фосфорного обмена требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гиперкальцемия, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Яневская Л.Г., Погосян К.А., Семенова А.Н., Черников Р.А., Бузанаков Д.М., Беляева О.Д., Гринева Е.Н., Каронова Т.Л. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы до и после хирургического лечения у больных первичным гиперпаратиреозом. Consilium Medicum. 2021;23(12):914–919. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201235

ORIGINAL ARTICLE

The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism

Liubov G. Yanevskaya^{✉1}, Karina A. Pogosyan¹, Alisa N. Semenova², Roman A. Chernikov³, Dmitrii M. Buzanakov³, Olga D. Belyaeva^{1,2}, Elena N. Grineva^{1,2}, Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Яневская Любовь Геннадьевна** – врач-эндокринолог, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, аспирант каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: fostertfire@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2271-8139; SPIN-код: 1359-223

Погосян Карина Александровна – мл. науч. сотр. НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0628-0085; SPIN-код: 3977-7644

Семенова Алиса Николаевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: foxberry451@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6570-6459; SPIN-код: 8835-5931

[✉]**Liubov G. Yanevskaya** – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: fostertfire@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2271-8139; SPIN code: 1359-223

Karina A. Pogosyan – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0628-0085; SPIN code: 3977-7644

Alisa N. Semenova – student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: foxberry451@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6570-6459; SPIN code: 8835-5931

Abstract

Background. The relationships between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and elevated parathyroid hormone levels in primary hyperparathyroidism (PHPT) is being actively discussed. But the way how parathyroid hormone interacts with renin and aldosterone currently is not clear.

Materials and methods. Forty patients aged 18 to 70 years with a confirmed diagnosis of PHPT were involved in the study. All patients were tested for the main parameters of phosphorus-calcium metabolism and the RAAS parameters (plasma renin, plasma aldosterone) before and 2 weeks after parathyroidectomy. **Results.** Sixty percent of patients had any cardiovascular disease (CVD) and hypertension was the most common. Patients CVD in comparison with patients without CVD were older (61 and 41 years, respectively; $p < 0.001$), had a higher body mass index (28.9 and 21.9 kg/m², respectively; $p < 0.001$) and had a lower aldosterone-to-renin ratio – ARR (1.78 and 5.42, respectively; $p = 0.030$). Patients with hypertension were older than patients with normal blood pressure (63 and 41 years, respectively; $p < 0.001$), had a higher body mass index (28.1 and 23.5 kg/m², respectively; $p = 0.005$), a lower ARR (1.46 and 5.82, respectively; $p = 0.001$), as well higher levels of plasma renin (109.2 and 20.3 pg/ml, respectively; $p = 0.007$) and serum total calcium (2.84 and 2.71 mmol/l, respectively; $p = 0.041$). Correlation analysis showed that in patients with PHPT and CVD, the concentration of aldosterone is associated with the level of 24-hour urinary calcium ($r = 0.829$, $p = 0.042$), and in patients with symptomatic PHPT and CVD, the level of aldosterone correlated with the level of ionized calcium ($r = -0.812$, $p = 0.05$). We found no significant differences between the levels of renin, aldosterone and ARR before and 2 weeks after parathyroidectomy. However, in the postoperative period, there were no differences in the levels of renin and ARR among patients with hypertension and without hypertension.

Conclusion. In our study we found that the levels of plasma renin and serum total calcium were higher in patients with PHPT and hypertension compared to patients with normal blood pressure. Also, we found the associations between plasma aldosterone and levels of ionized calcium and 24-hour urinary calcium. But the relationships between RAAS parameters and parameters of phosphorus-calcium metabolism need further investigations.

Keywords: primary hyperparathyroidism, renin-angiotensin-aldosterone system, hypercalcemia, cardiovascular system

For citation: Yanevskaya LG, Pogosian KA, Semenova AN, Chernikov RA, Buzanakov DM, Belyaeva OD, Grineva EN, Karonova TL. The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Consilium Medicum.* 2021;23(12):914–919. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201235

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является одной из наиболее частых причин гиперкальциемии [1], на 1 тыс. населения встречается от 1 до 21 случая ПГПТ [2]. Заболевание характеризуется гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) одной или несколькими околощитовидными железами (ОЩЖ) [3]. К клиническим проявлениям ПГПТ относятся поражения основных органов-мишеней ПТГ – костей, почек и верхних отделов желудочно-кишечного тракта [4, 5]. Однако в последнее время все чаще обсуждаются неклассические проявления ПГПТ, включая поражение нервной и сердечно-сосудистой системы (ССС).

В настоящее время активно изучается связь между патологией СССР и уровнем как ПТГ, так и кальция крови. Еще в 1985 г. М. Crass и соавт. описали эффект увеличения времени изометрического сокращения при введении больших доз ре-

комбинантного ПТГ, что позволило предположить наличие рецепторов к ПТГ в миокарде [6]. Наличие рецепторов ПТГ в СССР делает возможным его участие в нарушении моделирования сердца и сосудов в условиях его гиперпродукции [7]. Так, в исследовании S. Pilz и соавт. показано, что уровень ПТГ является стойким предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смертности у пациентов, перенесших эндоваскулярную ангиографию [8]. Похожие результаты получены и в исследовании H. Kato и соавт., где увеличение риска смертности от всех причин отмечалось у пациентов с более высоким уровнем ПТГ [9]. Кроме того, есть данные, которые указывают на ассоциацию между уровнем ПТГ и показателями артериального давления (АД) [10]. Такой эффект может быть связан в том числе с экспрессией рецепторов ПТГ в клетках клубочковой зоны коры надпочечников [11]. Альдостерон и альдостерон-рениновое

Черников Роман Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием эндокринологии и эндокринной хирургии, врач-хирург, онколог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: yadd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3001-664X; SPIN-код: 7093-1088

Бузанakov Дмитрий Михайлович – врач-хирург отд-ния эндокринологии и эндокринной хирургии, аспирант КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8350-8376

Беляева Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. НИЛ метаболического синдрома, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: olgad.bel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5349-2227; SPIN-код: 8836-4768

Гринева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии, дир. Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: grineva_e@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0042-7680; SPIN-код: 2703-0841

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. НИЛ клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; SPIN-код: 3337-4071

Roman A. Chernikov – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies. E-mail: yadd@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3001-664X; SPIN code: 7093-1088

Dmitrii M. Buzanakov – Graduate Student, Saint Petersburg State University Pirogov Clinic of High Medical Technologies. E-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8350-8376

Olga D. Belyaeva – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: olgad.bel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5349-2227; SPIN code: 8836-4768

Elena N. Grineva – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grineva_e@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0042-7680; SPIN code: 2703-0841

Tatiana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1547-0123; SPIN code: 3337-4071

соотношение (АРС), как известно, – строгие предикторы возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Сочетание факторов в виде повышения ПТГ и усиления активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может увеличивать их неблагоприятное воздействие на ССС.

С другой стороны, в нормальной ткани ОЩЖ и в их аденомах обнаружены рецепторы к ангиотензину II 1-го типа и минералокортикоидные рецепторы, что делает возможным стимуляцию продукции ПТГ при увеличении активности РААС [12]. Такие взаимодействия между гормонами прослеживаются в том числе у больных ПГПТ в сочетании с альдостеронизмом.

Дополнительно в литературе имеются единичные указания на тот факт, что нормализация уровня ПТГ после оперативного лечения ПГПТ приводит к снижению уровня альдостерона и регрессу изменений со стороны сердца и сосудов [13, 14], а у больных первичным альдостеронизмом при снижении концентрации альдостерона происходит нормализация продукции ПТГ [15–18].

Таким образом, взаимное влияние ПТГ и альдостерона как маркеров, участвующих в патогенезе ССЗ, представляется как научный, так и клинический интерес, но остается до конца не изученным, особенно в условиях ПГПТ.

Цель исследования – оценить активность РААС у больных с различными клиническими формами ПГПТ до и после хирургического лечения.

Материалы и методы

Пациенты. Проанализированы истории болезней 209 пациентов с подтвержденным лабораторным диагнозом ПГПТ, находившихся на обследовании в медицинских центрах Санкт-Петербурга в период с сентября 2019 по май 2021 г. В проспективное исследование включены 40 больных в возрасте от 18 до 70 лет. Клинико-анамнестические данные, показатели антропометрического обследования, а также результаты лабораторного и инструментального исследований оценены до и через 2 нед после селективной паратиреоидэктомии (ПТЭ). Диагноз ПГПТ больным устанавливался согласно имеющимся клиническим рекомендациям [4] с учетом уровня ПТГ, общего ($Ca_{\text{общ}}$) и ионизированного (iCa) кальция, фосфора, альбумина крови, 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], суточной кальциурии, креатинина крови и данных расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Критериями исключения являлись семейные формы ПГПТ, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, синдром множественной эндокринной неоплазии, хронические заболевания в фазе декомпенсации или тяжелой степени выраженности, некомпенсированный гипо- и гипертиреоз, неконтролируемая артериальная гипертензия ($AD \geq 150/90$ мм рт. ст.), наличие в анамнезе кардиомиопатии, гемодинамически значимых врожденных или приобретенных пороков сердца, миокардитов, хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса (ФК) по NYHA и/или 2а, 2б и 3-й стадии, ишемическая болезнь сердца (ИБС), проявляющаяся в виде стенокардии напряжения выше II ФК, ранее перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии), наличие аортокоронарного шунтирования и эндovasкулярной ангиопластики в анамнезе, персистирующая или постоянная форма фибрилляции предсердий, патология почек со снижением СКФ ниже $45 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, пациенты на перитонеальном диализе или гемодиализе, беременность и лактация и прием глюкокортикоидов.

Показания к ПТЭ определены у всех 40 пациентов, включенных в исследование, однако оперативное лечение в период наблюдения проведено только 36 пациентам. От ПТЭ отказались 4 больных, они получали медикаментозную терапию, направленную на нормализацию уровня кальция.

Таблица 1. Общая характеристика больных ПГПТ

Параметры	Абс. (%)
Возраст, лет	58 [47; 63]*
Возраст старше 55 лет	24 (60)
Пол (женский/мужской)	39 (97,5)/1
ИМТ, кг/м ² (норма 18,5–24,9)	26,8 [21,9; 30,8]*
ССЗ	24 (60)
ГБ	21 (52,5)
ИБС	2 (5)
Нарушения проводимости	6 (15)
Нарушения ритма	3 (7,5)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	4 (10)
Нарушения углеводного обмена	6 (15)
НТГ	3 (7,5)
СД 2	3 (7,5)
Повышенная масса тела	25 (62)
Избыточная масса тела	16 (40)
Ожирение 1-й степени	6 (15)
Ожирение 2-й степени	3 (7,5)
Прием медикаментозной терапии, влияющей на РААС	21 (52,5)
ИАПФ и БРА	13 (32,5)
Петлевые диуретики	4 (10)
ИАПФ/БРА + диуретики	4 (10)

Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II. *Ме [25Q; 75Q].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Все процедуры проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Лабораторные тесты. Биохимические параметры [$Ca_{\text{общ}}$ (2,15–2,65 ммоль/л), iCa (1,11–1,32 ммоль/л), фосфор (0,81–1,45 ммоль/л), суточная кальциурия (2,5–7,5 ммоль/л), креатинин (53,0–97,0 мкмоль/л), щелочная фосфатаза (<105 Ед/л)] были оценены с помощью анализатора Architect с8000 (Abbott Laboratories). Интактный ПТГ (15,0–65,0 пг/мл) определен с помощью иммунохемилюминесцентного метода (ECLIA, Cobas, Roche Diagnostics GmbH). Уровень 25(OH)D (30–100 нг/мл) определен иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Architect i2000SR (Abbott Laboratories). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов за нормальный уровень обеспеченности принимают значения 25(OH)D ≥ 30 нг/мл. Показатель СКФ рассчитан по формуле MDRD. Концентрации ренина (2,14–61,83 пг/мл) и альдостерона (13,37–233,55 пг/мл) плазмы крови определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA, DRG Instruments GmbH). Интервал 0,52–37,83 был принят за референтные значения АРС.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ SPSS версии 28.0.0 (IBM, NY, USA). Большинство параметров имело ненормальное распределение, в связи с чем для анализа использованы непараметрические критерии. Количественные параметры описаны с помощью медианы (Me) и 25, 75-го квартилей. Для сравнения количественных параметров среди групп пациентов использован критерий Манна–Уитни. Уровень значимости считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Дискретные показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 (для бинарных показателей применен точный критерий Фишера). Сравнительный анализ данных до и после ПТЭ проводился с использованием критерия Вилкоксона, корреляционный анализ – по методу Спирмена.

Параметры	Me [25Q; 75Q]	Нормальные значения
ПТГ, пг/мл	185,0 [122,9; 285,3]	15,0–65,0
iCa, ммоль/л	1,43 [1,37; 1,47]	1,11–1,32
Ca _{общ} , ммоль/л	2,79 [2,65; 2,97]	2,15–2,55
Альбумин, г/л	44,8 [40,8; 48,1]	34–48
Ca, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,78 [2,59; 3,02]	2,15–2,55
Фосфор, ммоль/л	0,90 [0,79; 1,04]	0,81–1,45
Щелочная фосфатаза, Ед/л	101,8 [66,7; 130,3]	<105,0
Суточная кальциурия, ммоль/сут	6,2 [5,0; 9,1]	2,5–7,5
Креатинин, мкмоль/л	66,5 [62,0; 76,3]	50,0–97,0
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84 [70; 91]	>90
25(ОН)D, нг/мл	25,0 [14,8; 36,5]	30,0–100,0
Ренин, пг/мл	34,9 [16,8; 68,6]	2,14–61,83
Альдостерон, пг/мл	109,6 [63,1; 163,4]	13,37–233,55
АРС	3,33 [1,44; 7,27]	0,52–37,83

Результаты

В исследование включены 40 человек: 1 мужчина и 39 женщин. Возраст пациентов варьировал от 22 до 70 лет, медиана возраста составила 58 лет, при этом 60% пациентов были старше 55 лет. Основные характеристики включенных в исследование больных ПГПТ представлены в табл. 1, 2.

Анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных больных показал, что клинически ПГПТ был представлен как в виде манифестной формы, так и в виде асимптомного течения заболевания. Манифестным ПГПТ считался при наличии клинических проявлений со стороны костной системы (фиброзно-костозный остеит, патологические переломы), наличие кальцификации тканей (преимущественно нефрокальциоз/нефролитиаз), а также эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявленных в стадии обострения на момент постановки диагноза. Манифестный ПГПТ диагностирован у 26 (60%) больных, в то время как асимптомный вариант течения ПГПТ встречался у 14 (40%) пациентов. Манифестный ПГПТ был представлен преимущественно поражением почек (в 92% случаев) в виде нефролитиаза (21 человек, 87,5%). У 1 пациента выявлен нефрокальциоз (4,2%), а у 2 – комбинация нефролитиаза и нефрокальциоза (8,3%). Поражение скелета всегда встречалось в рамках смешанной (костная + почечная) формы (6 пациентов, 23,1%) и проявлялось в виде патологических переломов (3 человека) или фиброзно-костозного остеита (3 человека). Кроме того, у 1 больного ПГПТ манифестировал в виде рецидивирующего сиалолитиаза (3,8%). Исходные биохимические показатели больных ПГПТ, включенных в исследование, см. в табл. 2.

При сравнении больных с манифестным и асимптомным вариантом течения ПГПТ были отмечены более низкие показатели массы тела и индекс массы тела (ИМТ) у лиц с клиническим течением ПГПТ (55 и 67 кг соответственно; $p=0,03$; 25,4 и 29,9 кг/м² соответственно; $p=0,013$) и отсутствие достоверных различий в лабораторных показателях.

При корреляционном анализе по Спирмену выявлены ожидаемые связи ПТГ с размерами образования ОЩЖ, уровнем Ca_{общ} и фосфора крови, однако связей между уровнем ренина, альдостерона, АРС и показателями кальций-фосфорного обмена вне выявлено.

Нами установлено, что у 23 из 40 больных ПГПТ обнаружены ССЗ, а именно: у 21 больного имелась гипертоническая болезнь (ГБ), у 2 – ИБС в виде стенокардии напряжения I ФК (1 человек) и II ФК (1 человек). У 6 выявлены нарушения проводимости, из которых в 5 случаях наблюдалась транзитная атриовентрикулярная блокада

Параметры	Me [25Q; 75Q]		p
	ССЗ (+), n=23	ССЗ (-), n=17	
Возраст, лет	41 [61; 66]	41 [33; 57]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,9 [26,7; 33,3]	21,9 [18,5; 26,0]	<0,001
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	6 (26)	–	0,074
Размер аденомы, см	1,5 [1,1; 2,3]	1,5 [1,2; 2,1]	0,83
Ca _{общ} , ммоль/л	2,81 [2,72; 2,98]	2,76 [2,63; 2,90]	0,42
iCa, ммоль/л	1,42 [1,36; 1,47]	1,44 [1,38; 1,49]	0,56
Ca, скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,86 [2,56; 3,06]	2,72 [2,57; 3,07]	0,63
Фосфор, ммоль/л	0,88 [0,79; 1,00]	0,98 [0,76; 1,10]	0,56
Щелочная фосфатаза, Ед/л	106,1 [68,0; 156,5]	88,9 [56,7; 119,8]	0,20
Суточная кальциурия, ммоль/сут	6,5 [4,3; 11,0]	6,0 [5,2; 7,6]	0,78
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	85,0 [75,0; 88,9]	82,0 [66,0; 102,0]	0,83
Интактный ПТГ, пг/мл	169,1 [121,9; 270,6]	224,1 [116,2; 300,0]	0,71
25(ОН)D, нг/мл	31,0 [18,3; 42,3]	22,6 [13,1; 28,7]	0,12
Ренин, пг/мл	45,2 [21,1; 128,0]	21,1 [11,1; 51,8]	0,08
Альдостерон, пг/мл	85,1 [61,5; 148,9]	125,6 [94,0; 166,7]	0,28
АРС	1,78 [1,21; 4,90]	5,42 [3,01; 10,49]	0,030

1-й степени и в 1 случае – синдром слабости синусового узла в виде синоатриальной блокады. Нарушения ритма выявлены у 3 пациентов, а у 4 диагностирован атеросклероз брахиоцефальных артерий. Обнаружено, что встречаемость ССЗ не зависела от варианта течения ПГПТ в исследуемой группе больных.

Больные ПГПТ с наличием ССЗ и без сопоставлены друг с другом. Установлено, что пациенты с имеющимся ССЗ были старше пациентов без них (61 и 41 год соответственно; $p<0,001$), а также имели более низкое значение АРС (1,78 и 5,42 соответственно; $p=0,030$) и более высокий показатель ИМТ (28,9 и 21,9 кг/м² соответственно; $p<0,001$). Медиана уровня ренина плазмы у пациентов с ССЗ составила 45,2 пг/мл, тогда как у пациентов без ССЗ – 21,1 пг/мл, однако различие являлось статистически незначимым ($p=0,08$). Другие исследуемые параметры, включая ПТГ, значимо не различались между группами (табл. 3). Стоит отметить, что среди пациентов с ССЗ нарушения углеводного обмена встречались в 26% случаев, тогда как у всех пациентов без ССЗ уровень гликемии был в норме, однако при проведении статистического анализа данное различие было незначительным ($p=0,074$).

При проведении корреляционного анализа среди больных с патологией ССС выявлена сильная ассоциация уровня альдостерона с уровнем суточной кальциурии ($r=0,829$, $p=0,042$), а в группе больных с манифестным ПГПТ и ССЗ – уровня альдостерона с уровнем iCa ($r=-0,812$, $p=0,05$).

Учитывая, что ГБ была наиболее частой патологией со стороны ССС у больных ПГПТ, нами проанализированы изучаемые параметры в зависимости от уровня АД. Установлено, что возраст больных ПГПТ с ГБ оказался выше (63 и 41 год соответственно; $p<0,001$) и ИМТ больше (28,1 и 23,5 кг/м² соответственно; $p=0,005$), чем у лиц с нормальным значением АД. Также для больных артериальной гипертензией был характерен более высокий уровень ренина плазмы (109,2 и 20,3 пг/мл соответственно; $p=0,007$) и, следовательно, более низкий показатель АРС (1,46 и 5,82 соответственно; $p=0,001$), а также более высокий уровень Ca_{общ} (2,84 и 2,71 ммоль/л соответственно; $p=0,041$). Необходимо отметить, что большинство больных ПГПТ с ГБ

получали медикаментозную терапию, влияющую на РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или сартаны – 13 человек, диуретики – 4 человека, комбинация ИАПФ/сартанов и мочегонных – 4 человека), и показатели как кальций-фосфорного обмена, так и состояния РААС оценивались на фоне антигипертензивной терапии.

В настоящее время у 17 больных ПГПТ через 2 нед после ПТЭ выполнен анализ активности РААС, из них 9 – пациенты с ПГПТ и ГБ. Из 36 прооперированных больных у 4 сохранялся повышенный уровень ПТГ с последующей нормализацией показателя на фоне терапии препаратами витамина D. Данные этих больных не учитывались при анализе. Нами не выявлено изменений в активности РААС у больных после ПТЭ, несмотря на нормализацию уровня кальция и ПТГ крови (табл. 4).

Как видно из представленных данных, у больных ПГПТ и ГБ после селективной ПТЭ наблюдалась нормализация уровня кальция, ПТГ крови, однако параметры активности РААС остались прежними по сравнению с исходными данными. Эти показатели не изменялись как в группе больных ГБ, так и у пациентов с ПГПТ с нормальным значением АД (ренин – 22,7 и 13,4 пг/мл соответственно; $p=0,83$; АРС – 6,09 и 2,23 соответственно; $p=0,62$).

Обсуждение

Вопрос о взаимодействии между уровнем ПТГ и активностью РААС у больных ПГПТ до настоящего времени остается весьма дискуссионным. Принимая во внимание тот факт, что как ПТГ, так и активация РААС по отдельности принимают участие в нарушении моделирования сердца и сосудов, оценка возможности активации РААС в условиях повышенного уровня ПТГ представляет научный и практический интерес.

По данным некоторых исследований, избыточная концентрация ПТГ оказывает стимулирующее влияние на активность РААС. Существование такого эффекта может быть объяснено наличием рецепторов к ПТГ в клетках клубочковой зоны коры надпочечников [11]. Так, результаты исследования, проведенного J. Rosenberg и соавт. [19], продемонстрировали повышение выработки альдостерона под влиянием ПТГ. Вместе с тем исследование G. Bernini и соавт. [20] выявило существование положительной связи между концентрацией ренина, но не альдостерона, и ПТГ крови. В то же время применение рекомбинантного ПТГ (1–34) в исследовании Q. Hu и соавт. [21] у женщин с постменопаузальным остеопорозом без ПГПТ не приводило к изменению уровня альдостерона, но было ассоциировано с повышением концентрации ренина в течение 48 нед лечения. Дополнительно авторами установлена отрицательная корреляционная связь между альдостероном и Т-критерием поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. В то же время, по данным похожего исследования, внутривенная инфузия рекомбинантного ПТГ (1–34) приводила к повышению экскреции метаболитов альдостерона с мочой при отсутствии изменений со стороны ренина [22].

В литературе встречаются публикации и об обратном влиянии, а именно альдостерона на уровень ПТГ. Так, согласно исследованию J. Brown и соавт. [12] при инфузии ангиотензина II пациентам с ПГПТ и без него имело место резкое повышение уровня ПТГ, тогда как прием каптоприла возвращал значение ПТГ практически к исходным. Однако инфузия альдостерона такого эффекта не имела, и уровень ПТГ не изменялся. Авторами высказано предположение, что альдостерон может влиять на уровень ПТГ в долгосрочной перспективе.

Таким образом, учитывая описанные взаимосвязи, логично предположить, что у больных ПГПТ в условиях избыточной продукции ПТГ можно наблюдать повышение активности РААС, длительное существование которой,

Таблица 4. Показатели кальций-фосфорного обмена и активности РААС до и после ПТЭ у больных ПГПТ и ГБ (n=9)

Параметры	Ме [25Q; 75Q]		P
	до ПТЭ	после ПТЭ	
ПТГ, пг/мл	201,0 [136; 312,0]	40,3 [15,1; 57,1]	<0,001
Ca _{общ} , ммоль/л	2,84 [2,72; 3,01]	2,30 [2,22; 2,35]	<0,001
iCa, ммоль/л	1,44 [1,36; 1,50]	1,28 [1,20; 1,30]	0,003
Ренин, пг/мл	109,2 [36,1; 128]	22,7 [8,93; 70,4]	0,28
Альдостерон, пг/мл	85,8 [62,3; 179,1]	106,9 [58,6; 147,9]	0,59
АРС	1,46 [1,00; 2,17]	6,09 [1,74; 9,76]	0,91

как известно, может в свою очередь оказывать негативное влияние на показатели АД и параметры ремоделирования ССС. Так, результаты проведенных исследований демонстрируют положительную связь между ПТГ и уровнем альдостерона плазмы крови [23]. В других же исследованиях указывают на наличие положительной корреляции между уровнем ПТГ и концентрацией ренина плазмы крови [20]. Однако в литературе имеются результаты исследований, не выявившие таких взаимосвязей [20].

В настоящем исследовании связи между уровнем ПТГ и показателями активности РААС, включая уровень ренина, альдостерона и АРС, не установлено, что согласуется с имеющимися в литературе данными [24]. В то же время в группе пациентов с патологией ССС отмечена корреляционная связь между уровнем альдостерона и уровнем суточной кальциурии, что согласуется с данным V. Chhokar и соавт. [25]. При анализе активности РААС было установлено, что для больных ПГПТ и ГБ характерны более высокий ИМТ, уровень кальция, более высокий уровень ренина и, соответственно, более низкий уровень АРС. Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии скорее высокого уровня кальция, чем самого ПТГ, на продукцию ренина, что согласуется с данными литературы [25–27].

Анализ активности РААС после ПТЭ у включенных в наше исследование больных ПГПТ не выявил значимых изменений по сравнению с исходными данными. Схожие результаты получены в исследовании G. Bernini и соавт. [20], где уровень ренина плазмы крови и концентрация альдостерона мочи не изменялись в послеоперационном периоде. Однако стоит отметить, что в указанном исследовании до ПТЭ имела место положительная корреляция уровня ренина с ПТГ, которая исчезла после оперативного лечения. Также в исследовании A. Salahudeen и соавт. показано, что уровни альдостерона и ренина плазмы не были связаны ни с одним показателем кальций-фосфорного обмена и не изменялись после хирургического лечения ПГПТ [24]. Другие же авторы, напротив, сообщают о снижении уровня альдостерона, а также уровня ангиотензина II в раннем послеоперационном периоде у больных ПГПТ [13, 14, 28, 29]. В подтверждение этому можно привести результаты, полученные Е.А. Добревой и соавт. [28], которые установили снижение уровня альдостерона в раннем послеоперационном периоде у больных без терапии препаратами ИАПФ или сартанами. Однако при контроле показателей РААС через 12 мес авторами отмечено даже повышение уровня ренина и АРС по сравнению с исходными значениями. Такие неоднозначные результаты, вероятно, могут быть объяснены исходным наличием артериальной гипертензии у больных и терапией, влияющей на активность РААС. Учитывая имеющиеся в литературе противоречия, становится очевидной необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с включением большего количества больных ПГПТ.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Написание текста рукописи – Л.Г. Яневская, К.А. Погосян, Р.А. Черников, Д.М. Бузанаков, Е.Н. Гринева, Т.Л. Каронова, О.Д. Беляева; обзор публикаций по теме статьи – А.Н. Семенова.

Authors' contribution. Writing the text of the manuscript – L.G. Yanevskaya, K.A. Pogosian, R.A. Chernikov, D.M. Buzanakov, E.N. Grineva, T.L. Karonova, O.D. Belyaeva; review of publications on the topic of the article – A.N. Semenova.

Ограничения. Основными ограничениями исследования являются небольшой объем выборки, а также наличие в настоящее время неполных лабораторных данных, выполненных в послеоперационном периоде. Не исключаем, что увеличение выборки больных и исследований по оценке активности РААС у больных ПГПТ могут сказаться на дальнейших результатах.

Limitations. The major limitations of the study are the small sample size, as well as incomplete laboratory data performed in the postoperative period. We do not rule out that increasing patients sample size and further RAAS activity evaluation in PHPT patients may affect final results.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор №075-15-2020-901).

Source of funding. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (contract No. 075-15-2020-901).

Литература/References

- Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):621-38. DOI:10.1016/j.beem.2018.06.005
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145-58. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60507-9
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. DOI:10.1038/nrdp.2016.33
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):40-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662640-77
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68. DOI:10.1001/jamasurg.2016.2310
- Crass MF 3rd, Moore PL, Strickland ML, et al. Cardiovascular responses to parathyroid hormone. *Am J Physiol.* 1985;249(2 Pt 1):E187-94. DOI:10.1152/ajpendo.1985.249.2.E187
- McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399-407. DOI:10.1210/jc.2015-3202
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J.* 2010;31(13):1591-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq109
- Kato H, Ito N, Makita N, et al. Association of Serum Parathyroid Hormone Levels with All-cause and Cause-Specific Mortality Among U.S. Adults. *Endocr Pract.* 2021;S1530-891X(21)01233-7. DOI:10.1016/j.eprac.2021.09.005
- Van Ballegoijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1214-22. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.012
- Ureña P, Kong XF, Abou-Samra AB, et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology.* 1993;133(2):617-23. DOI:10.1210/endo.133.2.8393771
- Brown JM, Williams JS, Luther JM, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension.* 2014;63(2):273-80. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01910
- Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(3):296-300. DOI:10.1038/hr.2010.232
- Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, et al. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(2):303-6. DOI:10.1210/jcem-55-2-303
- Zhou D, Liu M, Yan Z. Primary aldosteronism complicated by hyperparathyroidism: report of one case and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(8):3096-101.
- Maniero C, Fassina A, Seccia TM, et al. Mild hyperparathyroidism: a novel surgically correctable feature of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2012;30(2):390-5. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834f0451
- Shi S, Lu C, Tian H, et al. Primary Aldosteronism and Bone Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:574151. DOI:10.3389/fendo.2020.574151
- Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GEOH study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E75-9. DOI:10.1210/jc.2011-2183
- Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Stimulation of chick adrenal steroidogenesis by avian parathyroid hormone. *J Endocrinol.* 1988;116(1):91-5. DOI:10.1677/joe.0.1160091
- Bernini G, Moretti A, Lonzi S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999;48(3):298-300. DOI:10.1016/S0026-0495(99)90075-6
- Hu Q, Liao K, Zhang L, et al. Effects of anti-osteoporosis therapy on plasma aldosterone and renin. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21(2):1470320320928874. DOI:10.1177/1470320320928874
- Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986;2(4):360-70.
- Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1035-41. DOI:10.1016/j.surg.2009.09.041
- Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L, et al. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(3):289-96. DOI:10.1042/cs0760289
- Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(5):H2023-6. DOI:10.1152/ajpheart.00477.2004
- Iwao H, Abe Y, Yamamoto K. Effect of intrarenal arterial infusion of calcium on renin release in dogs. *Jpn J Pharmacol.* 1974;24(3):482-4. DOI:10.1254/jjp.24.482
- Atchison DK, Beierwaltes WH. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin. *Pflugers Arch.* 2013;465(1):59-69. DOI:10.1007/s00424-012-1107-x
- Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., и др. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):63-9 [Dobrova EA, Bibik EE, Eremkina AK, et al. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(10):63-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000725
- Pacifici R, Perry HM 3rd, Shieber W, et al. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1987;41(3):119-23. DOI:10.1007/BF02563790

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021