

Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза

Е.А. Добрева, Е.Е. Бибик, А.К. Еремкина, А.Р. Айнетдинова, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить активность компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) до и после проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование пациентов с ПГПТ и группы контроля. Первый этап включал обследование 56 пациентов (группа 1) до и на 3-и сутки после ПТЭ. Второй этап исследования проводился через 12 мес после ПТЭ у 27 пациентов с ремиссией ПГПТ (группа 2). Пациентам и здоровым добровольцам в сыворотке определялись основные показатели фосфорно-кальциевого обмена и параметры РААС (активность ренина плазмы – АРП, альдостерон и ангиотензин II – АТ II).

Результаты. У пациентов продемонстрированы изменения активности РААС (снижение АРП, повышение АТ II) в активной стадии ПГПТ относительно здорового контроля, достигавшие статистической значимости в группе 1 ($p < 0,001$ для обоих параметров). Отличий показателей альдостерона не обнаружено ($p_1 = 0,090$; $p_2 = 0,140$). На 3-и сутки после ПТЭ (группа 1) выявлены снижение альдостерона ($p = 0,009$) и тенденция к снижению АРП ($p = 0,030$). Однако через 12 мес после ПТЭ на фоне стойкой нормализации кальция и паратгормона прослеживаются повышение АРП ($p = 0,018$), снижение АТ II ($p = 0,032$) относительно исходных значений и их нормализация. Оценка корреляций параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС продемонстрировала противоречивые результаты. Достоверного влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов АТ II на показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ПГПТ не отмечено.

Заключение. У пациентов с ПГПТ однозначной корреляции параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС не выявлено, однако отмечено повышение концентрации АТ II, вероятно, способствующего развитию артериальной гипертензии при данной эндокринопатии. Радикальная ПТЭ может оказывать положительное влияние на уровень АТ II.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, паратгормон, альдостерон, ангиотензин II, артериальная гипертензия.

Для цитирования: 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): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000725

Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism

E.A. Dobrova, E.E. Bibik, A.K. Eremkina, A.R. Ajnetdinova, L.V. Nikankina, N.M. Malysheva, N.G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Aim. To study an activity of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) components in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and after parathyroidectomy (PTE).

Materials and methods. A comparative study of patients with PHPT and control group. The first stage of the study included 56 patients with PHPT (group 1) before and on the third day after PTE. The second stage was carried out in 27 patients with remission of PHPT (group 2). All patients and healthy volunteers were tested for the main parameters of phosphorus-calcium metabolism and the RAAS parameters (plasma renin activity – PRA, serum aldosterone, angiotensin II – AT II).

Results. Patients with active PHPT demonstrated changes in RAAS activity (lower PRA, higher AT II level) comparing to control group, that have statistical significance in group 1 ($p < 0.001$ for both parameters). There were no significant differences in aldosterone levels ($p_1 = 0.090$; $p_2 = 0.140$). On the third day after PTE (group 1), a decrease in aldosterone level ($p = 0.009$) and a tendency to decrease in PRA ($p = 0.030$) were detected. However, an increase in PRA ($p = 0.018$), a decrease in AT II concentration ($p = 0.032$) comparing to the initial values and their normalization were observed 12 months after surgery when permanent normal serum calcium and PTH levels had been achieved. There were controversial correlations between the parameters of phosphorus-calcium metabolism and RAAS. The influence of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and AT II receptor blockers on phosphorus-calcium metabolism in patients with PHPT was not observed.

Conclusion. In patients with PHPT, there were no clear correlations of phosphorus-calcium metabolism parameters with RAAS, however an increase of AT II concentration was noted, that can take part in a development of hypertension for this endocrinopathy. PTE can have a positive effect on AT II level.

Keywords: primary hyperparathyroidism, renin-angiotensin-aldosterone system, parathyroid hormone, aldosterone, angiotensin II, hypertension.

For citation: Dobrova E.A., Bibik E.E., Eremkina A.K., et al. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (10): 63–69. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000725

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРП – активность ренина плазмы

АТ II – ангиотензин II

БРА – блокаторы рецептора АТ II

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратгормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РИ – референсный интервал

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Me – медиана

Введение

Среди всех случаев заболевания артериальной гипертензией (АГ) до 5–15% развивается вследствие вторичного повышения артериального давления (АД), чаще на фоне эндокринной патологии. Самой распространенной эндокринопатией, ассоциированной с АГ, является первичный гиперальдостеронизм, однако роль других заболеваний, таких как первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), требует изучения [1, 2].

От 40 до 65% пациентов с ПГПТ имеют сопутствующую АГ, что наряду с другими морфофункциональными изменениями обуславливает повышенную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3]. При этом отличительной особенностью является нарушение суточного ритма АД, а именно отсутствие ночного снижения («non-dipping») [4, 5]. Конкретные патогенетические механизмы повышения АД при ПГПТ до сих пор остаются неизученными, ключевую роль может играть как гиперкальциемия, так и повышение концентрации паратгормона (ПТГ). У пациентов с опухолями околощитовидных желез (ОЩЖ) возможными причинами развития АГ выступают повышенная секреция норэпинефрина и чувствительность сердечно-сосудистой системы к вазопрессорным факторам, развитие эндотелиальной дисфункции, нарушение почечной функции [6–9].

Помимо этого, большое внимание уделяется изучению состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при различных формах ПГПТ. Недавно описана новая «эндокринная ось», включающая двунаправленную связь между ПТГ как основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и компонентами РААС [10, 11]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что ПТГ усиливает секрецию альдостерона, воздействуя на специфические рецепторы клеток клубочковой зоны коры надпочечников [12–15]. При введении рекомбинантного ПТГ показана аналогичная стимуляция выработки ренина [16, 17]. В свою очередь, на поверхности паратиреоцитов расположены минералокортикоидные рецепторы и рецепторы к ангиотензину II (АТ II), активация которых приводит к значимому увеличению секреции ПТГ [18, 19]. Клинические исследования также иллюстрируют взаимосвязь двух систем у людей без патологии ОЩЖ и надпочечников [20, 21].

В когорте пациентов с ПГПТ получены противоречивые результаты в отношении изменения концентрации параметров РААС, а также уровня ПТГ при приеме препаратов, влияющих на активность данной системы регуляции АД [22, 23]. Тем не менее представлены клинические случаи сочетанного развития ПГПТ и альдостеронпродуцирующей опухоли надпочечника [24–26], при этом предполагается, что гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм потенцируют патологические эффекты друг друга на сердечно-сосудистую систему [2, 27].

Сведения об авторах:

Добрева Екатерина Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0002-8916-7346

Еремкина Анна Константиновна – к.м.н., зав. отд-нием патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Айнетдинова Алина Ринатовна – статистик отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Никанкина Лариса Вячеславовна – к.м.н., зав. клин.-диагност. лаб. ORCID: 0000-0001-8303-3825

Мальшиева Наталья Михайловна – к.б.н., вед. науч. сотр. клин.-диагност. лаб. ORCID: 0000-0002-4659-5439

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9717-9742

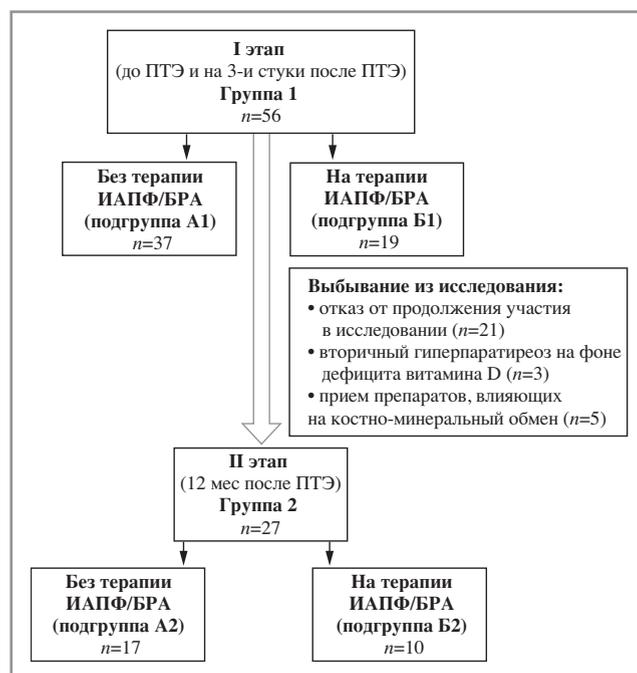


Рис. 1. Схема обследования пациентов, участвующих в исследовании.

Несмотря на высокую распространенность, в настоящее время сопутствующая кардиоваскулярная патология, включая АГ, не входит в перечень показаний к хирургическому лечению ПГПТ, поскольку положительное влияние паратиреоидэктомии (ПТЭ) на состояние сердечно-сосудистой системы остается спорным [4, 6, 9, 28]. В том числе неоднозначны результаты исследований динамики показателей РААС после радикального удаления опухолей ОЩЖ [29–32].

Цель исследования – изучить активность компонентов РААС у пациентов с ПГПТ до и после проведения ПТЭ.

Материалы и методы

Проведено двухэтапное сравнительное исследование пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, установленным на основании повышения уровня интактного ПТГ, общего и альбуминскорректированного кальция (при двукратном измерении), соотношения клиренса кальция и креатинина более 0,01, и группы здорового контроля. Первый этап включал обследование 56 пациентов (группа 1) до проведения хирургического лечения и на 3-и сутки после ПТЭ с дополнительной оценкой состояния РААС. Вторым этапом исследования проводился через 12 мес после ПТЭ у 27 пациентов с ремиссией ПГПТ (группа 2). Группа здорового контроля включала 27 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без патологии ОЩЖ и сердечно-сосудистых заболеваний. Схема обследования пациентов, участвующих в исследовании, представлена на рис. 1.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, планируемое хирургическое лечение ПГПТ, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Контактная информация:

Бибик Екатерина Евгеньевна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. Тел.: +7(495)500-00-63; e-mail: bibikaterina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5952-5846

Таблица 1. Показатели минерального обмена и РААС в общей группе исследования и группе контроля

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

*Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_{adj}=0,010$; **критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_{adj}=0,008$.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м², тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, тахикардия-подобная кардиомиопатия, сердечная недостаточность III и IV функционального класса по NYHA, протеинурия более 300 мг/сут, ожирение 1–3-й степени, сахарный диабет 1, 2-го типов, прием препаратов, влияющих на минеральный обмен, на момент включения в исследование (препараты витамина D, кальцимитетики, бисфосфонаты, деносумаб), психические заболевания, перенесенная острая респираторная вирусная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, беременность, лактация.

У пациентов на дооперационном этапе, на 3-и сутки (группа 1) и через 12 мес после радикальной ПТЭ (группа 2), а также у группы контроля исследованы основные биохимические и гормональные показатели фосфорно-кальциевого обмена, параметры РААС (уровни альдостерона, АТ II сыворотки крови, активность ренина плазмы – АРП). Контроль показателей АД осуществлялся в режиме многократных измерений в течение суток. На протяжении всего срока наблюдения коррекция антигипертензивной терапии у пациентов не проводилась.

Биохимические показатели сыворотки крови – кальций общий (референсный интервал – РИ) 2,15–2,55 ммоль/л, альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровни АРП (РИ 0,06–4,69 нг/мл×ч) и альдостерона (РИ 20–210 пг/мл) определялись с помощью наборов фирмы DBC (Канада), уровень АТ II – набором RayBiotech (США) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Для исключения влияния различных факторов на показатель кальция крови производился его перерасчет с поправкой на концентрацию альбумина крови по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 × [40 - измеренный уровень альбумина (г/л)]. СКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. С учетом распределения большинства переменных, отличного от нормального, описательная статистика представлена медианами (Me), первым и третьим квартилями в формате Me [Q₁; Q₃]. Корреляционный анализ переменных проведен с помощью метода Спирмена, сравнительный анализ параметров до и после ПТЭ – с помощью критерия Вилкоксона. Сравнительный статистический анализ группы пациентов и здорового контроля, а также подгрупп пациентов на антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецептора АТ II (БРА) и без нее осуществлялся при помощи критерия Манна–Уитни. Исходный критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$. При множественных сравнениях показателей произведен его перерасчет с учетом поправки Бонферрони (p_{adj}). Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

В группе 1 мужчины составляли 14,3% (n=8), женщины – 85,7% (n=48), соотношение 1:6. Медиана возраста – 50,5 года [37,5; 57,5], СКФ – 97,8 мл/мин/1,73 м² [92,8; 103,1]. 34% (n=19) пациентов получали терапию ИАПФ/БРА по поводу АГ (подгруппа Б1). Показатели систолического и диастолического АД в подгруппе А1 составили 120 [120; 130] и 80 [80; 80] мм рт. ст. соответственно, в подгруппе Б1 – 136 [120; 150] и 80 [80; 90] мм рт. ст. соответственно. При сравнении группы 1 со здоровыми добровольцами при ПГПТ определялся более низкий уровень АРП ($p<0,001$) и более высокий уровень АТ II ($p<0,001$) при отсутствии различий по показателям альдостерона ($p=0,090$).

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

Таблица 2. Показатели минерального обмена и РААС в группе долгосрочного наблюдения и группе контроля

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

*Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_{adj}=0,008$; **критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони $p_{adj}=0,004$; ¹сравнение показателей группы исследования до ПТЭ и группы контроля; ²сравнение показателей группы исследования через 12 мес после ПТЭ и группы контроля.

До операции в группе 1 отмечена умеренная корреляция показателей ПТГ и АРП ($p=0,014$; $r=0,33$). В раннем послеоперационном периоде показатель кальция крови положительно коррелировал с АРП ($p=0,020$; $r=0,31$) и альдостероном сыворотки ($p=0,030$; $r=0,30$). Во всех случаях после применения поправки Бонферрони взаимосвязи параметров не достигли статистической значимости ($p_{adj}=0,010$).

При сравнительном анализе подгрупп А1 и Б1 значимых различий по показателям сывороточного кальция, фосфора и ПТГ как в до-, так и раннем послеоперационном периоде не выявлено, однако до проведения ПТЭ отмечена тенденция к повышению уровня АТ II ($p=0,016$; $p_{adj}=0,0045$) у пациентов без терапии ИАПФ/БРА. Статистически значимое снижение уровня альдостерона на 3-и сутки после операции наблюдалось только в подгруппе А1 ($p=0,004$); **рис. 2**, у этих пациентов зафиксирован более низкий показатель АРП ($p=0,006$; $p_{adj}=0,0045$) в раннем послеоперационном периоде относительно подгруппы Б1.

В подгруппе А1 выявлена статистически значимая корреляция уровня ПТГ с АТ II в раннем послеоперационном периоде ($p=0,007$; $r=0,44$; $p_{adj}=0,010$); **рис. 3**.

Динамическая оценка активности компонентов РААС через 12 мес после радикального лечения проведена у 27 пациентов (группа 2) с учетом выбывания участников в силу различных причин (см. **рис. 1**). В исследуемой группе 11,1% ($n=3$) – мужчины, 88,9% ($n=24$) – женщины, соотношение – 1:8, медиана возраста – 55 лет [37; 59]. 37% ($n=10$) обследуемых получали терапию ИАПФ/БРА. С учетом малочисленности подгрупп показатели систолического и диастолического АД описаны в общей группе 2 и составили 120 [120; 130] и 80 [80; 80] мм рт. ст. соответственно, СКФ – 94,5 [91,7; 106,6] мл/мин/1,73 м².

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

При детальном анализе пациентов на терапии ИАПФ/БРА и без нее значимая динамика АТ II ($p=0,007$) и АРП ($p=0,001$) через год после ПТЭ прослеживалась лишь

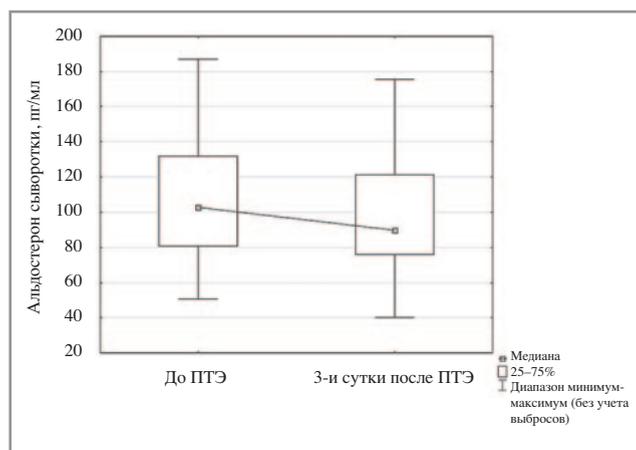


Рис. 2. Динамика уровня альдостерона на 3-и сутки после ПТЭ в подгруппе А1 ($p=0,004$, критерий Вилкоксона).

в подгруппе А2, хотя подгруппы значимо не различались ни по уровню сывороточного кальция ($p=0,390$), фосфора ($p=0,170$) или ПТГ ($p=0,860$), ни по показателям АРП ($p=0,980$), альдостерона ($p=0,500$) или АТ II ($p=0,800$).

В группе 2 продемонстрированы корреляции фосфора с АРП ($p=0,026$; $r=-0,46$) до операции и ПТГ с АТ II ($p=0,030$; $r=0,42$) спустя 12 мес после ПТЭ (**рис. 4**), не достигшие статистической значимости после поправки Бонферрони, $p_{adj}=0,007$. При рассмотрении отдельных подгрупп пациентов в зависимости от приема ИАПФ/БРА, так же как и в группе контроля, взаимосвязей параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС не выявлено.

Результаты и обсуждение

Ранее нами опубликовано исследование активности РААС у группы нормотензивных пациентов с ПГПТ без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний и значимых факторов риска их развития, по результатам которого корреляция кальция крови и ПТГ с параметрами РААС как в до-, так и в послеоперационном периоде не выявлено, однако

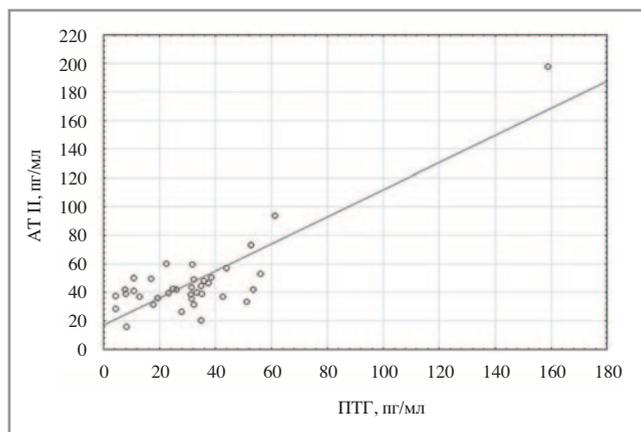


Рис. 3. Взаимосвязь показателей ПТГ и АТ II в подгруппе А1 на 3-и сутки после ПТЭ ($p=0,007$; $r=0,44$; метод Спирмена).

продемонстрировано снижение концентрации альдостерона сыворотки ($p=0,004$) на 3-и сутки после успешной ПТЭ [33]. Для уточнения наличия взаимосвязи ключевых систем регуляции фосфорно-кальциевого обмена и АД, а также возможного влияния препаратов групп ИАПФ и БРА на показатели ПТГ и кальция крови проведено долгосрочное наблюдение больных ПГПТ, включая пациентов с сопутствующей АГ на антигипертензивной терапии.

На двух выборках пациентов показано изменение активности РААС (снижение уровня АРП, повышение АТ II) в активной стадии ПГПТ относительно здорового контроля, которое достигало уровня статистической значимости в группе 1. При этом значимых отличий показателей альдостерона не обнаружено. Оценка корреляций параметров фосфорно-кальциевого обмена и РААС продемонстрировала противоречивые результаты в группах с различным числом участников, что не позволяет сделать окончательный вывод о наличии каких-либо взаимосвязей.

Выявленное снижение уровня альдостерона и тенденция к снижению АРП (группа 1) в раннем послеоперационном периоде, отмеченные и в зарубежных работах [30, 31], нивелируются при долгосрочном наблюдении и, вероятно, обусловлены другими причинами, ассоциированными с проведением хирургического вмешательства. Напротив, через 12 мес после ПТЭ на фоне стойкой нормализации показателей кальция и ПТГ крови прослеживается нормализация (при сравнении с группой контроля) АРП и АТ II. В послеоперационном периоде ПТГ коррелировал с АТ II (подгруппа А1, группа 2).

В отличие от нашего исследования, L. Vignaud и соавт. описывают положительные корреляции ПТГ и кальция крови с альдостероном у 134 пациентов с ПГПТ накануне проведения ПТЭ ($p=0,005$ и $p=0,017$ соответственно). В данное исследование вошли 87 (65%) пациентов с АГ, 72 из которых получали антигипертензивную терапию, 62 человека (46% общего числа обследуемых) не принимали препараты для коррекции АД. Уровень ПТГ до операции более 100 нг/л являлся независимым фактором повышения альдостерона плазмы крови (отношение шансов 3,5; $p=0,01$). Анализ подгруппы пациентов без антигипертензивной терапии подтвердил выявленную взаимосвязь ПТГ и альдостерона в активной стадии заболевания. Однако через 3 мес после ПТЭ отмечено повышение концентрации альдостерона плазмы ($p=0,01$) [32].

G. Vernini и соавт. при обследовании 20 больных ПГПТ, у 40% которых первично диагностирована АГ, выявили слабую корреляцию уровня ПТГ с АРП ($p<0,05$; $r=0,458$) до

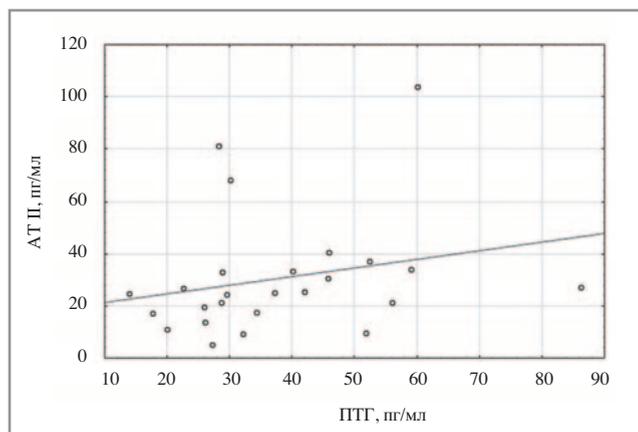


Рис. 4. Взаимосвязь показателей ПТГ и АТ II в группе 2 через 12 мес после ПТЭ ($p=0,030$; $r=0,42$; метод Спирмена).

проведения ПТЭ, что аналогично нашим данным по группе 1. Тем не менее значимых различий по уровню АРП и альдостерона плазмы между пациентами с ПГПТ, с эссенциальной АГ и группой контроля не обнаружено. Также не зафиксировано значимой динамики данных показателей РААС через 1 и 6 мес после ПТЭ [29].

По-видимому, различия в полученных результатах исследований могут быть связаны с несопоставимостью обследованных групп как по объему выборки и продолжительности наблюдения, так и по возрасту пациентов, наличию у них сопутствующей патологии. В нашей работе принимали участие более молодые пациенты (медиана возраста группы 1 составила 50,5 года, группы 2 – 55 лет), в отличие от исследований L. Vignaud и соавт. (средний возраст – 62,7 года) и G. Vernini и соавт. (средний возраст – 60,8 года). Помимо этого, нами исключались больные ПГПТ с сопутствующими заболеваниями, способными влиять на активность РААС (тяжелая сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и др.), принимающие препараты, воздействующие на показатели минерального обмена, а также с диагностированным вторичным гиперпаратиреозом в послеоперационном периоде.

Влияние препаратов ИАПФ/БРА на показатели фосфорно-кальциевого обмена, в том числе у пациентов с ПГПТ, отмеченное в ряде научных работ [23, 34], нами не подтверждено.

К ограничениям нашего исследования относятся небольшой объем выборки с существенным сокращением числа обследуемых при долгосрочном наблюдении, а также отсутствие данных об уровне 25(ОН)D. ПТГ контролирует конверсию 25(ОН)D в физиологически активную форму 1,25(ОН)₂D, но не исключается прямой эффект метаболитов витамина D на активность компонентов РААС, как и роль их дефицита или недостаточности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [20, 35–37].

Таким образом, несмотря на отсутствие четко определенных взаимосвязей параметров фосфорно-кальциевого обмена с компонентами РААС, у пациентов с ПГПТ наблюдаются изменение концентрации АРП и АТ II относительно здоровых субъектов и коррекция данных отклонений при достижении ремиссии заболевания. Особое значение приобретает динамика АТ II, являющегося одним из основных вазопрессорных агентов и, как следствие, фактором развития АГ. Снижение его уровня после ПТЭ позволяет предположить положительное влияние хирургического лечения на формирование и течение сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ.

Заключение

У пациентов с ПГПТ однозначной корреляции параметров фосфорно-кальциевого обмена с показателями РААС не выявлено, однако продемонстрировано повышение концентрации АТ II, обладающего вазоконстрикторным действием и, вероятно, способствующего развитию АГ при данном эндокринном заболевании. Радикальное хирургическое лечение может оказывать положительное влияние на активность РААС в виде снижения уровня АТ II. По всей видимости, патологические изменения при ПГПТ охватывают и сердечно-сосудистую систему, однако степень их выраженности остается неизвестной. Несмотря на значительное количество опубликованных за последнее десятилетие исследований по

этой теме, связь между патологией ОЩЖ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, как и поиск оптимальных подходов к их диагностике и лечению, продолжают оставаться актуальными вопросами для дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях», регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120011790178-1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2017;227:335-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297-R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485
- Wetzel J, Pilz S, Grübler MR, et al. Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(11):1173-80. doi: 10.1111/jch.13064
- Pal R, Mukherjee S, Bhadada SK, et al. Persistence of “non-dipping” pattern in blood pressure after curative parathyroidectomy in apparently normotensive patients with symptomatic primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(3):181-8. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03104-3
- Nelson JA, Alsayed M, Milas M. The role of parathyroidectomy in treating hypertension and other cardiac manifestations of primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*. 2020;9(1):136-41. doi: 10.21037/gs.2019.12.12
- Hassan M, Qureshi W, Sroujeh LS, et al. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst: JRAAS*. 2014;15(3):278-85. doi: 10.1177/1470320314539180
- Gambardella J, De Rosa M, Sorriento D, et al. Parathyroid Hormone Causes Endothelial Dysfunction by Inducing Mitochondrial ROS and Specific Oxidative Signal Transduction Modifications. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9582319. doi: 10.1155/2018/9582319
- Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*. 2020;9(1):142-9. doi: 10.21037/gs.2019.10.21
- Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol*. 2015;184:710-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.062
- Brown JM, Vaidya A. Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):193-201. doi: 10.1097/MED.0000000000000062
- Isales CM, Barrett PQ, Brines M, et al. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology*. 1991;129(1):489-95. doi: 10.1210/endo-129-1-489
- Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2001;280(2):E209-13. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.E209
- Olgaard K, Lewin E, Bro S, et al. Enhancement of the stimulatory effect of calcium on aldosterone secretion by parathyroid hormone. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(5):309-14.
- Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol*. 1987;112(3):431-37. doi: 10.1677/joe.0.1120431
- Saussine C, Judes C, Massfelder T, et al. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. *Clin Sci (Lond)*. 1993;84(1):11-9. doi: 10.1042/cs0840011
- Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology*. 1991;129(3):1233-42. doi: 10.1210/endo-129-3-1233
- Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension*. 2011;58(3):341-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173948
- Lenzini L, Prisco S, Vanderriele PE, et al. PTH Modulation by Aldosterone and Angiotensin II is Blunted in Hyperaldosteronism and Rescued by Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3726-34. doi: 10.1210/jc.2019-00143
- Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):490-9. doi: 10.1210/jc.2014-3949
- Fischer E, Hannemann A, Rettig R, et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):965-71. doi: 10.1210/jc.2013-3214
- Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1347-56. doi: 10.1097/HJH.0000000000000927
- Zaheer S, Brown JM, Connors M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Parathyroid Hormone Secretion. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4138783. doi: 10.1155/2017/4138783
- Asbach E, Bekeran M, König A, et al. Primary and Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Primary Aldosteronism – Findings From the German Conn’s Registry. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(4):246-54. doi: 10.1055/a-1027-6472
- 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.
- Concistré A, Petramala L, Zinamosca L, et al. Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism: clinical case load in a single centre. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):971-76. <https://www.europeanreview.org/article/8681>

27. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* 2015;29(9):515-21. doi: 10.1038/jhh.2014.125
28. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):106. doi: 10.1186/s12872-019-1093-4
29. 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
30. Kovacs L, Goth MI, Szabolcs I, et al. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(5):543-47. doi: 10.1530/eje.0.1380543
31. 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
32. 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
33. Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К. и др. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(6):630-8 [Dobрева ЕА, Бибик ЕЕ, Еремкина АК, et al. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. *Arterial Hypertension.* 2019;25(6):630-8 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638
34. 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
35. DeLuccia R, Cheung M, Ramadoss R, et al. The Endocrine Role of Bone in Cardiometabolic Health. *Cur Nutr Rep.* 2019;8(3):281-94. doi: 10.1007/s13668-019-00286-0
36. Sorriento D, De Luca N, Trimarco B, Iaccarino G. The Antioxidant Therapy: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Front Physiol.* 2018;9:258. doi: 10.3389/fphys.2018.00258
37. Grubler MR, Marz W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):259-72. doi: 10.1007/s11154-017

Поступила 23.04.2020