

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.44

Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах

Е. А. Добрева, Е. Е. Бибик,
А. К. Еремкина, О. Ю. Реброва,
Л. В. Никанкина, Н. М. Малышева, Н. Г. Мокрышева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:
Бибик Екатерина Евгеньевна,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва,
Россия, 117036.
Тел.: +7(495)600-00-63.
E-mail: bibikaterina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
22.05.19 и принята к печати 08.08.19.

Резюме

Все больше данных свидетельствует о наличии взаимосвязи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и параметрами кальциевого обмена. Вероятно, субклинические изменения активности отдельных компонентов РААС могут являться предикторами поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). **Цель исследования** — изучить активность компонентов РААС и параметры кальциевого обмена у пациентов с манифестным ПГПТ и нормотонией в до- и раннем послеоперационном периодах. **Материалы и методы.** Проведено проспективное несравнительное исследование 35 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний и значимых факторов риска их развития, а также на фоне отсутствия приема препаратов, влияющих на кальциевый обмен и РААС. Всем пациентам на дооперационном этапе и на третьи сутки после паратиреоидэктомии были исследованы основные биохимические и гормональные показатели кальциевого обмена, а также параметры РААС. **Результаты.** У пациентов с ПГПТ и нормотонией корреляций уровней паратгормона и сывороточного кальция с показателями РААС как в до-, так и в послеоперационном периоде не выявлено, однако на 3-и сутки после успешной паратиреоидэктомии продемонстрировано снижение концентрации альдостерона сыворотки ($p = 0,004$). **Заключение.** Для уточнения взаимосвязей компонентов кальциевого обмена и РААС и выявления возможных предикторов развития сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ необходимо проведение дальнейших крупных исследований с продолжительным периодом наблюдения пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, нарушение кальциевого обмена, артериальная гипертензия, нормотония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, альдостерон

Для цитирования: Добрева Е. А., Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Реброва О. Ю., Никанкина Л. В., Малышева Н. М., Мокрышева Н. Г. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):630–638. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638

Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods

E. A. Dobreva, E. E. Bibik,
A. K. Eremkina, O. Yu. Rebrova,
L. V. Nikankina, N. M. Malysheva, N. G. Mokrysheva
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author:
Ekaterina E. Bibik,
Endocrinology Research Centre,
11 Dmitry Ulyanov street, Moscow,
Russia 117036.
Phone: +7(495)600-00-63.
E-mail: bibikaterina@mail.ru

Received 22 May 2019;
accepted 8 August 2019.

Abstract

Background. Increasing evidence suggests a relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and parameters of calcium metabolism. Probably subclinical changes of the RAAS components activity could be predictors of cardiovascular pathology in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). **Objective.** To study the activity of the RAAS components and parameters of calcium metabolism in normotensive patients with symptomatic PHPT in the pre- and early postoperative periods. **Design and methods.** We performed a prospective non-comparative study of 35 patients with confirmed PHPT without concomitant cardiovascular diseases and their traditional risk factors. Patients who took drugs affecting calcium metabolism and RAAS were also excluded. In all patients we assessed the main biochemical and hormonal parameters of calcium metabolism and RAAS preoperatively and 3 days after parathyroidectomy. **Results.** Normotensive patients with PHPT did not show any correlations of parathyroid hormone and serum calcium levels with RAAS components either before surgery or in early postoperative period, however, a significant decrease in serum aldosterone level was observed 3 days after successful parathyroidectomy ($p = 0,004$). **Conclusions.** Further investigation is required to clarify the relationship between calcium metabolism and the RAAS and to identify possible predictors of cardiovascular pathology in PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, calcium metabolism disorders, hypertension, normotension, renin-angiotensin system, aldosterone

For citation: Dobreva EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova OYu, Nikankina LV, Malysheva NM, Mokrysheva NG. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(6):630–638. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). К классическим проявлениям заболевания относятся поражения скелета, почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ПГПТ также сопряжен с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается в качестве одного из наиболее частых кардиоваскулярных проявлений ПГПТ. Распространенность АГ среди пациентов с ПГПТ по данным различных исследований варьирует в пределах 40–65 %, что значимо выше, чем в общей популяции [3]. Несмотря на высокую распространенность, в настоящее время наличие повышенного артериального давления (АД) не является показанием к хирургическому лечению, поскольку вопрос о влиянии паратиреоидэктомии на АГ остается спорным.

Патогенетические механизмы повышения АД на фоне ПГПТ остаются до конца неизвестными. Рассматривается роль избыточной активности симпатической нервной системы, повышения чувствительности сердца и сосудистой стенки к воздействию вазопрессорных агентов, а также роль эндотелиальной дисфункции, нарушения работы почек [4–13]. Кроме того, в последние годы активно изучается взаимосвязь между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и системой, регулирующей костно-минеральный обмен [14–18]. Предполагается, что гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм потенцируют патологические эффекты друг друга на сердечно-сосудистую систему [19–23], что может рассматриваться в качестве одной из основных теорий развития АГ при ПГПТ.

Физиологическая взаимосвязь различных компонентов РААС и ПТГ изучалась несколькими научными группами. В ряде исследований у здоровых добровольцев продемонстрировано дозозависимое повышение уровня ПТГ в ответ на экзогенное введение ангиотензина II. Помимо этого, назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) приводило к значимому снижению уровня ПТГ [24, 25]. Результаты последующих крупных наблюдательных эпидемиологических исследований подтверждают описанные ассоциации между компонентами РААС и ПТГ [26, 27]. Однако у пациентов с ПГПТ при приеме различных препаратов, влияющих на активность РААС, получены противो-

речивые результаты в отношении изменения уровня ПТГ [28, 29].

Имеются данные о прямом воздействии ПТГ на активность РААС [14, 30]. Показано, что *in vitro* он усиливает секрецию альдостерона путем воздействия на специфические рецепторы ПТГ клеток клубочковой зоны коры надпочечников [31, 32]. Аналогичная стимуляция выработки ренина *in vitro* описана при введении рекомбинантного ПТГ [33, 34]. В нескольких зарубежных работах на малых выборках пациентов с ПГПТ изучались корреляции показателей кальциевого обмена и ПТГ с компонентами РААС как до, так и после проведения паратиреоидэктомии, однако результаты остаются неоднозначными [35–38]. Возможно, субклинические изменения активности отдельных компонентов РААС при ПГПТ могут являться предикторами развития АГ и поражения сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов.

Цель исследования — изучить активность компонентов РААС и параметры кальциевого обмена у пациентов с манифестным ПГПТ и нормотонией в до- и раннем послеоперационном периодах.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено проспективное несравнительное исследование 35 пациентов (29 женщин и 6 мужчин) с верифицированным диагнозом ПГПТ, установленным на основании повышения уровня интактного ПТГ, общего и ионизированного кальция (при двукратном измерении).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, планируемое хирургическое лечение ПГПТ, подписание информированного согласия на участие в исследовании. К критериям исключения отнесены: возраст старше 60 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м², манифестные кардиоваскулярные заболевания (цереброваскулярная болезнь, АГ, ишемическая болезнь сердца, Такоцубо-подобная кардиомиопатия, сердечная недостаточность III и IV функционального класса), протеинурия > 300 мг/сут, ожирение II–III степени, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты витамина D, кальцимитетики, бисфосфонаты, деносумаб) и РААС (ИАПФ, БРА), наличие психических заболеваний, перенесенное острое респираторное заболевание или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, беременность и лактация.

У всех пациентов на дооперационном этапе и на третьи сутки после паратиреоидэктомии бы-

Таблица 1

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ
(n = 35)

Параметр	До операции			3-и сутки после операции			p*, критерий Вилкоксона
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max	
САД, мм рт. ст.	123 (117; 125)	107	135	121 (117; 128)	107	140	0,327
ДАД, мм рт. ст.	77 (73; 80)	70	85	77 (73; 80)	65	90	0,992
Кальций общий, ммоль/л (n = 32)	2,72 (2,59; 2,85)	2,42	4,70	2,19 (2,08; 2,31)	1,77	2,72	< 0,001
Интактный ПТГ, пг/мл	124,3 (105,8; 160)	70,91	2151,0	31,3 (16,9; 37,3)	2,03	348,2	< 0,001
АРП, нг/мл × ч	0,31 (0,19; 0,81)	0,01	7,71	0,19 (0,03; 0,56)	0	4,09	0,134
Альдостерон, пг/мл	103,21 (80,91; 41,22)	50,78	227,35	93,74 (76,23; 131,17)	39,97	221,67	0,004
Ангиотензин II, пг/мл	39,83 (30,87; 47,42)	5,02	83,49	41,09 (35,74; 49,19)	16,09	197,89	0,232

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПТГ — паратгормон; АРП — активность ренина плазмы; * — критический уровень значимости равен 0,007 (после применения поправки Бонферрони).

ли исследованы основные биохимические и гормональные показатели кальциевого обмена, а также параметры РААС — уровни альдостерона, ангиотензина II сыворотки крови, активность ренина плазмы (АРП). Оценка показателей АД проводилась в режиме многократных измерений в течение суток. Наличие осложнений ПГПТ диагностировалось на основании ранее выполненных исследований (ультразвуковое исследование почек, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости). За клинически значимое поражение костной ткани было принято снижение минеральной плотности кости ниже $-2,0$ SD по Z-критерию для женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет и менее $-2,5$ SD по T-критерию для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Биохимические параметры крови — кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (РИ 1,03–1,29 ммоль/л), креатинин (РИ 63–110 мкмоль/л) — определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Гормональный анализ крови с определением интактного ПТГ (РИ 15–65 пг/мл) выполнен на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровни АРП (РИ 0,06–4,69 нг/мл × ч) и альдостерона (РИ 20–210 пг/мл) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы DBC (Кана-

да), уровень ангиотензина II — набором RayBiotech (США) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer, США). Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Для проверки соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Почти все переменные имели распределение, отличное от нормального, поэтому описательная статистика представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me (Q₁; Q₃). Корреляционный анализ проводился с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение исследуемых параметров до и после хирургического лечения (паратиреоидэктомии) осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. Исходный критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях показателей производился его перерасчет с учетом поправки Бонферрони. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 рассматривались как индикаторы статистической тенденции.

Рисунок 1. Динамика уровня общего кальция сыворотки до и после проведения паратиреоидэктомии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона)

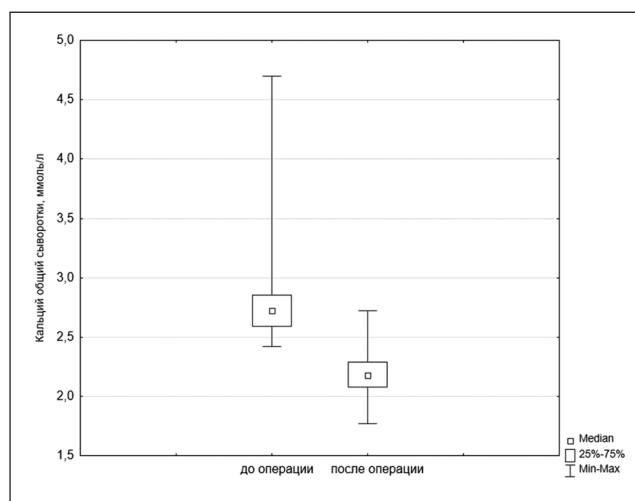


Рисунок 2. Динамика уровня паратгормона до и после проведения паратиреоидэктомии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона)

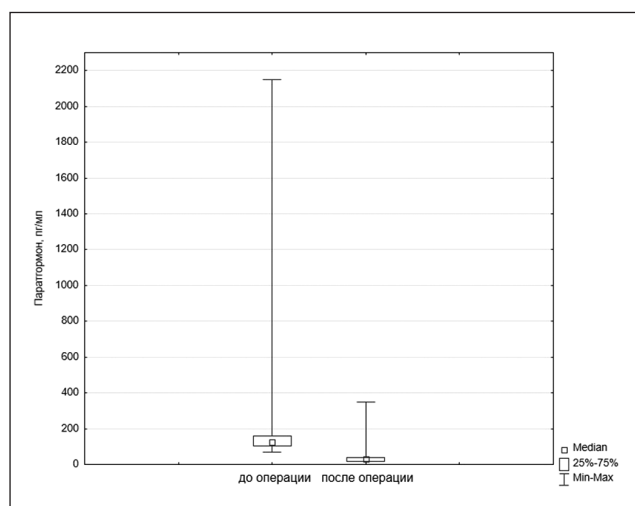
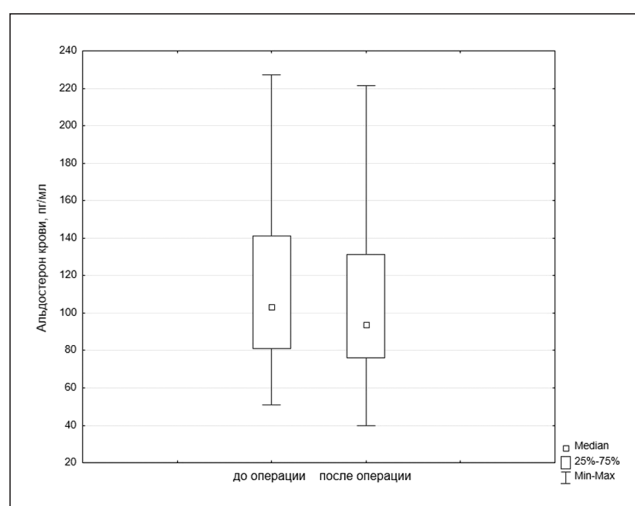


Рисунок 3. Динамика уровня альдостерона до и после проведения паратиреоидэктомии ($p = 0,004$, критерий Вилкоксона)



Результаты

Возраст в исследуемой группе составил 47 лет (34; 54), соотношение мужчин и женщин 1:5. На момент включения в исследование длительность ПГПТ у большинства пациентов составила не более 2 лет, лишь в 1 случае симптомы заболевания наблюдались в течение 8 лет.

Как ПГПТ-ассоциированное осложнение нефролитиаз диагностирован в 37% случаев ($n = 13$) при сохранной фильтрационной функции почек: СКФ по EPI 98,2 (92,3; 108,5), min 78,7 мл/мин/1,73 м²). Патология костной системы в виде снижения минеральной плотности костей выявлена в 14% случаев ($n = 5$). У всех пациентов показатели АД соответствовали нормотонии. В таблице 1 приведены значения АД, основных показателей кальциевого обмена и РААС исследуемой группы в до- и послеоперационном периодах.

Повышение показателей альдостерона выше референсных значений на этапе дооперационной диагностики выявлено у 1 пациента (3%), снижение АРП — у 4 человек (11%), а повышение АРП — у 1 человека (3%) с ПГПТ при отсутствии отклонений уровня альдостерона крови. До проведения хирургического лечения корреляции параметров кальциевого обмена с компонентами РААС не выявлено.

На третьи сутки после успешной паратиреоидэктомии, характеризующейся снижением концентрации кальция крови и уровня интактного ПТГ (рис. 1, 2), выявлено статистически значимое снижение концентрации альдостерона сыворотки (рис. 3), однако изменения уровней АРП и ангиотензина II не обнаружены.

В послеоперационном периоде статистически значимых (критический уровень значимости 0,008 после применения поправки Бонферрони) корреляций параметров кальциевого обмена и РААС не выявлено. Тем не менее отмечена статистическая тенденция к корреляции уровня интактного ПТГ с показателем ангиотензина II ($r = 0,37$; $p = 0,031$), а общего сывороточного кальция — с уровнями альдостерона ($r = 0,43$; $p = 0,013$) и АРП ($r = 0,38$; $p = 0,029$). Взаимосвязи динамики концентраций альдостерона, АРП и ангиотензина II с динамикой уровней интактного ПТГ и кальция крови не обнаружено.

Обсуждение

В ходе обследования небольшой выборки пациентов проведен анализ состояния РААС при манифестном ПГПТ в до- и раннем послеоперационном периоде. Выделение группы лиц с нормотонией предполагало поиск ранних маркеров вторичного

гиперальдостеронизма, в связи с чем расчет и анализ альдостерон-ренинового соотношения не проводились.

Признаков значимой активации компонентов системы, регулирующей АД, и их взаимосвязи с показателями кальциевого обмена на дооперационном этапе не обнаружено. В отличие от нашего исследования, L. Brunaud и соавторы (2009) описывают сильную положительную корреляцию уровня ПТГ и альдостерона в предоперационном периоде у 62 пациентов с ПГПТ, не получавших антигипертензивную терапию, в том числе у 47 нормотензивных пациентов ($p < 0,0001$) [38]. По данным зарубежных коллег, уровень ПТГ до операции более 100 нг/л являлся независимым фактором повышения уровня альдостерона плазмы крови (отношение шансов 3,5; $p = 0,01$). G. Bernini и соавторы (1999) при обследовании 20 больных ПГПТ, у 40 % которых первично диагностирована АГ, отметили слабую корреляцию уровня ПТГ с АРП ($r = 0,458$; $p < 0,05$) до проведения паратиреоидэктомии [35].

Вероятно, различия в полученных результатах могут быть обусловлены несопоставимостью обследованных групп по объему выборки, а также возрасту пациентов и наличия у них сопутствующей патологии. Так, в нашей работе медиана возраста исследуемой группы составила 47 лет, что значительно меньше, чем у L. Brunaud и соавторов (2009) (средний возраст 62,7 года) и G. Bernini и соавторов (1999) (средний возраст 60,8 года). Кроме того, в качестве критериев исключения мы рассматривали состояния, оказывающие влияние на активность РААС (АГ, сахарный диабет, терапия ИАПФ, БРА и другие), и прием лекарственных препаратов, воздействующих на показатели кальциевого обмена. Возможно, имеет значение и непродолжительное течение ПГПТ у большинства наших пациентов.

Косвенное подтверждение взаимосвязи ПТГ и сывороточного кальция с параметрами РААС в нашем исследовании может быть продемонстрировано статистически значимым снижением уровня альдостерона после проведения хирургического лечения ПГПТ. Это соотносится с результатами L. Kovács и соавторов (1998), изучавших динамику уровней АРП и альдостерона сыворотки у 16 пациентов с ПГПТ (средний возраст 49 лет) после паратиреоидэктомии [36]. Исследователи продемонстрировали значимое снижение базальных и стимулированных на фоне внутривенного введения 40 мг фуросемида уровней альдостерона и АРП у больных в послеоперационном периоде. При этом изменения уровня АРП коррелировали лишь с динамикой ПТГ ($p < 0,05$), статистически значимой связи со снижением показателя кальция

крови не выявлено. Корреляции динамических изменений альдостерона плазмы с уровнями ПТГ и кальция также коллегами не отмечено. Аналогично, в нашей работе выявленная динамика показателя альдостерона не имела статистически значимой связи со снижением ПТГ и сывороточного кальция в раннем послеоперационном периоде, как и изменения других компонентов РААС. R. Pacifici и соавторы (1987) у 10 пациентов с ПГПТ и нормотонией также отметили снижение уровня альдостерона, определяемого в суточной моче ($p < 0,05$) и показателя диастолического АД ($p < 0,05$) через 5–7 дней после хирургического лечения [36]. Однако столь малое количество обследованных пациентов не позволяет широко экстраполировать полученные результаты.

Для определения прямых взаимосвязей кальция и ПТГ крови с параметрами РААС наше исследование проводилось у пациентов, не получающих лекарственные препараты, способных оказывать влияние на уровень ПТГ и кальциемии, в том числе препараты витамина D. Конверсия неактивного кальцидиола 25(OH)D в физиологически активный метаболит 1,25(OH)₂D находится под контролем ПТГ. Однако не исключено, что витамин D может оказывать влияние на РААС независимо от ПТГ. Вряде исследований низкие уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D были ассоциированы с повышенной активностью отдельных компонентов РААС и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40]. В то же время данные работ, оценивающих влияние терапии препаратами витамина D на изменение уровня АД, противоречивы, что требует дальнейшего изучения [41, 42].

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшой объем выборки, короткий период наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде, ограниченный спектр исследуемых параметров, отсутствие данных о статусе 25(OH)D, способного влиять на активность РААС.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи активации РААС с первичной патологией ОЩЖ в настоящее время остается открытым. Тем не менее описываемые в исследованиях изменения концентраций ренина, альдостерона при ПГПТ до и после проведения паратиреоидэктомии требуют дальнейшего изучения. Дальнейшее изучение патофизиологических механизмов взаимодействия РААС с компонентами и регуляторами минерального обмена необходимо для назначения патогенетически обоснованной терапии и оптимального контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ. Кроме того, понимание патогенеза АГ при опухолях ОЩЖ позволит улучшить алгоритм

диагностики пациентов с данным заболеванием и, возможно, расширить показания к хирургическому лечению ПГПТ.

Заключение

У пациентов с ПГПТ и нормотонией корреляции уровней ПТГ и сывороточного кальция с показателями РААС не выявлено, однако в раннем послеоперационном периоде продемонстрировано снижение концентрации альдостерона сыворотки. Для уточнения взаимосвязей компонентов кальциевого обмена и РААС, а также выявления возможных предикторов развития сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ и разработки методов ее профилактики необходимо проведение дальнейших крупных исследований с более продолжительным периодом наблюдения пациентов.

Финансирование / Financial support

Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Патогенетические основы формирования артериальной гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваниях надпочечников», регистрационный № НИОКТР АААА-А17-117012610106-2. / The research was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the Governmental task "Pathogenetic mechanisms of hypertension development and possibilities of its correction in multiple endocrine neoplasia and isolated adrenal tumor diseases", No. R&D ААААА-А17-117012610106-2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776–1787. doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010.
- Вороненко И. В., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Сыркин А. Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(3):25–29. [Voronenko IV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Syrkin AL. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problemy Endokrinologii*. 2009;55(3):25–29. In Russian]. doi.org/10.14341/probl200955325–29
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297–R308. https://doi.org/10.1530/EJE-17–0485
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556–563. doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016
- Hassan M, Qureshi W, Sroujeh LS, Albashaireh D, BouMalham S, Liroff M et al. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(3):278–285. doi.org/10.1177/1470320314539180
- Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Bonaa KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso Study. *Hypertension*. 1999;34(3):484–490
- Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):69–74. doi.org/10.1097/01.hjr.0000114706.27531.01
- Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):333–339. doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967–973.
- Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Link L, Boehringer K, Ferrier C et al. Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1983;5(4Part2):Ii57–Ii65.
- Gennari C, Nami R, Bianchini C, Aversa AM. Blood pressure effects of acute hypercalcemia in normal subjects and thyroparathyroidectomized patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1985;11(6):369–373.
- Kamycheva E, Jorde R, Haug E, Sager G, Sundsfjord J. Effects of acute hypercalcaemia on blood pressure in subjects with and without parathyroid hormone secretion. *Acta Physiol Scand*. 2005;184(2):113–119. doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01436.x
- Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: role of hemodynamics, catecholamines, and renin. *Kidney Int*. 1981;20(1):92–96.
- Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20–31. doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.016
- 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.org/10.1097/MED.0000000000000062
- Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, Meinitzer A, Brandenburg VM, Scharnagl H et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol*. 2015;184:710–716. doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.062
- Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension*. 2011;58(3):341–346. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173948
- Chau K, Holmes D, Melck A, Chan-Yan C. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):280–282. doi.org/10.1093/ajh/hpu102
- Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample.

- Int J Cardiol. 2017;227:335–337. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.080
20. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens.* 2015;29(9):515–521. doi.org/10.1038/jhh.2014.125
 21. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens.* 2011;24(11):1164–1180. doi.org/10.1038/ajh.2011.171
 22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–717. doi.org/10.1056/NEJM199909023411001
 23. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145–153. doi.org/10.1056/NEJM200001203420301
 24. Brown JM, Williams JS, Luther JM, Garg R, Garza AE, Pojoga LH et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension.* 2014;63(2):273–280. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01910
 25. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2456–2465. doi.org/10.1210/jc.2012-1156
 26. Fischer E, Hannemann A, Rettig R, Lieb W, Nauck M, Pallauf A 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):965–971. doi.org/10.1210/jc.2013-3214
 27. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M 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):490–499. doi.org/10.1210/jc.2014-3949
 28. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H 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):1347–1356. doi.org/10.1097/HJH.0000000000000927
 29. Zaheer S, Brown JM, Connors M, Williams JS, Adler GK, Vaidya A. Angiotensin-converting enzyme inhibition and parathyroid hormone secretion. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4138783. doi.org/10.1155/2017/4138783
 30. Tomaschitz A, Pilz S. Interplay between sodium and calcium regulatory hormones: a clinically relevant research field. *Hypertension.* 2014;63(2):212–214. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02253
 31. Isles CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology.* 1991;129(1):489–495. doi.org/10.1210/endo-129-1-489
 32. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(2):E209–E213. doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E209
 33. Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche 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.* 1993;84(1):11–19.
 34. 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):1233–1242. doi.org/10.1210/endo-129-3-1233
 35. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999;48(3):298–300.
 36. Kovács L, Góth MI, Szabolcs I, Dohán O, Ferencz A, Szilágyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(5):543–547.
 37. Pacifici R, Perry HM, Shieber W, Biglieri E, Droke DM, Avioli LV. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1987;41(3):119–123.
 38. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1035–1041. doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.041
 39. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2010;411(17–18):1354–1360. doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.037
 40. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927–3935. doi.org/10.1210/jc.2008-0784
 41. Carrara D, Bernini M, Bacca A, Rugani I, Duranti E, Virdis A et al. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(1):82–87. doi.org/10.1177/1470320312471149
 42. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2014;64(4):725–730. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466

Информация об авторах

Добрева Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: dobrevae@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8916-7346;

Бибик Екатерина Евгеньевна — научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: bibikaterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5952-5846;

Еремкина Анна Константиновна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6667-062X;

Реброва Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного постдипломного образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6733-0958;

Никанкина Лариса Вячеславовна — кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8303-3825;

Малышева Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4659-5439; e-mail: natalya.m@list.ru;

Мокрышева Наталья Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор РАН, исполняющая обязанности директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный врач, e-mail: nm70@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9717-9742; 5624-3875.

Author information

Ekaterina A. Dobrova, MD, PhD, Senior Researcher; Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: dobrovae@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8916-7346;

Ekaterina E. Bibik, MD, Researcher, Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: bibikaterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5952-5846;

Anna K. Eremkina, MD, PhD, Leading Researcher, Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6667-062X;

Olga Yu. Rebrova, MD, PhD, DSc, Professor, Higher and Postgraduate Education Institute, Endocrinology Research Centre; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6733-0958;

Larisa V. Nikankina, MD, PhD, Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Endocrinology Research Centre; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8303-3825;

Natalya M. Malysheva, MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Endocrinology Research Centre; e-mail: natalya.m@list.ru, ORCID: 0000-0002-4659-5439;

Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, DSc, Professor of the RAS, the Acting Director of Endocrinology Research Centre; e-mail: nm70@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9717-9742; 5624-3875.