

© С.С. Мирная, И.С. Маганева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева, 2021
УДК 616.61-008.6:616.447

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-59-69

С.С. Мирная, И.С. Маганева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева*

ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ: КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - заболевание эндокринной системы, развитие которого обусловлено формированием автономной избыточной секреции паратиреоидного гормона и патологией фосфорно-кальциевого обмена. ПГПТ ассоциирован со снижением функции почек и, как следствие, увеличением смертности. Поэтому нарушение функции почек, определяемое как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², рассматривается как показание к хирургическому лечению. У ряда пациентов с ПГПТ возникает вторичный кардиоренальный синдром (5-го типа), который характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии. **ЦЕЛЬ:** оценить состояние экскреторной функции почек у пациентов с ПГПТ при манифестной и мягкой формах и ее динамику при хирургическом и консервативном ведении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одномоментное сравнительное и проспективное исследование пациентов с ПГПТ. Для оценки функции почек на фоне выбранной тактики ведения через 6, 12 и/или 24 мес было выполнено клиничко-лабораторное обследование, включавшее оценку тяжести ПГПТ и характеристику кардиоренального синдрома. Изменения СКФ были оценены у 29 пациентов после паратиреоидэктомии и у 27 пациентов с консервативной тактикой ведения (медикаментозного лечения и наблюдательной тактики). Продолжительность исследования составила до 24 мес. СКФ рассчитывали по формуле Modification Diet in Renal Disease Study (MDRD). Стадию хронической болезни почек оценивали согласно современным рекомендациям. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В исследование включены 100 пациентов (10 мужчин и 90 женщин) с ПГПТ: из них 33 человека с мягкой формой ПГПТ и 67 человек с манифестной формой заболевания. Средний возраст составил 57 лет [51;61]. Средние значения СКФ составили 84,1 [73,3; 97,9] мл/мин/1,73 м². Распространенность хронической болезни почек 3-4 стадии среди обследованных лиц была 11 %. Тактика ведения пациентов определялась в соответствии с международными рекомендациями. Изменения функции почек в отдаленном периоде после хирургического лечения характеризовались снижением СКФ в пределах 1-2 стадий хронической болезни почек, в том числе у больных с мягкой формой ($p=0,013$, W-test). Значимых изменений СКФ при проведении медикаментозного лечения и наблюдательной тактики не отмечалось. По результатам нашего анализа признаки кардиоренального синдрома (сочетание хронической болезни почек и кардиоваскулярной патологии) выявлены у 26 % пациентов с ПГПТ. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 40 % пациентов с ПГПТ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Выявлена высокая частота снижения функции почек у пациентов с ПГПТ, в том числе при мягкой форме заболевания. После проведения хирургического лечения и достижения ремиссии ПГПТ значимого улучшения фильтрационной функции почек не наблюдалось. Подтверждена безопасность консервативной тактики. Высокая частота кардиоваскулярной патологии у пациентов с ПГПТ не вызывает сомнений и диктует необходимость проведения проспективного исследования развития данного состояния на большей когорте пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, экскреторная функция почек, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром

S.S. Mirnaya, I.S. Maganeva, E.A. Dobreva, N.G. Mokrysheva*

RENAL EXCRETION FUNCTION IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CARDIO-RENAL SYNDROME

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease, due to the formation of excess parathyroid hormone secretion and a disturbance of phosphorus-calcium metabolism. PHPT is associated with reduced renal function and related increased mortality, therefore renal function impairment defined as a glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73 m² is considered as an indication for surgical treatment. Some patients with PHPT have secondary cardio-renal syndrome (type 5), which is characterized by the presence of combined renal and cardiac pathology. **THE AIM:** Evaluate the GFR in patients with mild and symptomatic PHPT and its changes after parathyroidectomy and on medical treatment. **PATIENTS**

Контактная информация:

*Мирная С.С. Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, Тел.: раб.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(903)734-45-81

Corresponding author:

*Mirnaya S.S. Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanova, 11 FSBI NMITs Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, work. 8 (495) 500-00-63, mob. 8 (903) 734-45-81

AND METHODS: A cross-sectional comparative and prospective study was conducted on 100 patients with confirmed PHPT. A clinical and laboratory examination was performed at 6, 12, and/or 24 months and included an assessment of the PHPT complications as well as expression of cardio-renal syndrome according to the selected management tactics. Changes in GFR were evaluated in 29 patients after surgical treatment and in 27 patients on conservative management. Glomerular filtration rate was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) formula. The chronic kidney disease (CKD) stage was estimated accordingly to current recommendations. **RESULTS:** We included 100 patients (10 men and 90 women) with PHPT: 33 with mild and 67 with symptomatic PHPT. The median age was 57 years [51;61]. Mean GFR was 84,1 [73,3; 97,9] ml/min/1,73 m². Prevalence of CKD 3-4 in patients with PHPT was recorded at 11 %. Patient management tactics were determined in accordance with international recommendations. In the long-term period after surgery, we observed the decrease of GFR in patients with mild form within the limits of CKD 1-2 ($p=0,013$, W-test). No significant changes in GFR were noted during medical management and monitoring. Summary, the cardio-renal syndrome (CKD of any stage and cardiovascular pathology) was revealed in 26 % of patients. Arterial hypertension was registered in 40 %. **CONCLUSIONS:** We found a high frequency of renal function impairment in patients with PHPT, including patients with a mild form of the disease. We did not observe any significant improvement in renal filtration function, after surgical treatment and remission of PHPT. The safety of conservative tactics has been confirmed. The high frequency of cardiovascular pathology in patients with PHPT is beyond doubt and requires prospective studies in the larger cohorts of patients.

Keywords: primary hyperparathyroidism, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, cardio-renal syndrome

Для цитирования: Мирная С.С., Маганева И.С., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Эскреторная функция почек при первичном гиперпаратиреозе: кардиоренальный синдром. *Нефрология* 2021;25(1):59-69. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-59-69

For citation: Mirnaya S.S., Maganeva I.S., Dobreva E.A., Mokrysheva N.G. Renal excretion function in primary hyperparathyroidism: cardio-renal syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):59-69. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-59-69

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание эндокринной системы, развитие которого обусловлено формированием автономной избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В Европе распространенность ПГПТ в общей популяции оценивается в среднем как 3 случая на 1000 человек [1, 2], в Российской Федерации она существенно ниже, что связано с отсутствием рутинного определения кальция в крови в России [3].

При ПГПТ в результате ускорения костной резорбции происходят повышение выведения кальция из костного депо и развитие гиперкальциемии. Процесс образования новой костной ткани отстает от активности резорбции, что приводит к развитию остеопороза и фиброзно-кистозной остеодистрофии. Повышение концентрации кальция в крови и моче и непосредственное действие ПТГ на почки обуславливают повреждение эпителия почечных канальцев, нарушение фильтрационной функции и способствуют образованию конкрементов в почках.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечается не у всех лиц с ПГПТ, при этом прямой связи с наличием нефролитиаза или нарушением концентрационной функции почек не отмечено. Снижение СКФ также не коррелирует с тяжестью заболевания, так как встречается и при мягкой форме [4–6]. В ряде работ выявлена отрицательная корреляция между уровнями СКФ и кальция в крови, что подтверждает патогенети-

ческую связь между ПГПТ и почечной недостаточностью [6].

Доказано, что ПГПТ способствует развитию артериальной гипертензии [7–10], нарушений ритма сердечной деятельности [11–16], вызывает структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке [11–16]. При ПГПТ часто обнаруживают гипертрофию и нарушение функции левого желудочка [7, 10, 17–23], кальцинаты в миокарде, клапанах сердца, коронарных артериях [19, 22]. ПТГ может стимулировать выработку альдостерона, непосредственно воздействуя на надпочечники, где представлен рецептор к ПТГ, а также опосредованно через систему ангиотензина II. Проводились исследования связи ПГПТ и нарушений липидного обмена, показавшие повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у лиц с ПГПТ, что непосредственно связано с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18, 24, 25]. В качестве возможных причин повышения уровней триглицеридов и ЛПНП рассматривается снижение фильтрационной функции почек. Роль нарушения фильтрационной и концентрационной функции почек в повышении риска инвалидизации и смерти не вызывает сомнений [26].

У ряда пациентов с ПГПТ имеется кардиоренальный синдром, наиболее характерно развитие вторичного кардиоренального синдрома (кардиоренальный синдром 5-го типа), который харак-

теризуется сочетанной почечной и кардиальной патологией вследствие острых или хронических системных расстройств. При этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот [27]. Это дает предпосылки к дальнейшему изучению вопросов профилактики и лечения кардиоренальных событий, а значит – возможности существенно повлиять на уровень заболеваемости и смертности, улучшить прогноз и качество жизни.

В настоящее время особый интерес для специалистов представляет мягкая форма ПГПТ, характеризующаяся неспецифическими жалобами [28, 29]. Для лиц с мягкой формой заболевания предполагается возможность консервативной тактики. Для этого необходимо оценить риски летальности у пациентов с мягкой формой и безопасность консервативных мероприятий, в том числе с точки зрения нарушения функции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основной метод лечения ПГПТ – хирургическое лечение, заключающееся в удалении образования околощитовидной железы (ОЩЖ). Паратиреоидэктомия показана всем пациентам с манифестной формой заболевания. Есть единичные данные, что радикальное лечение ПГПТ во многих случаях приводит к повышению или даже нормализации СКФ [30, 31]. Однако в других исследованиях продемонстрировано, что значимых изменений СКФ после паратиреоидэктомии не происходит [27, 32].

Отсутствие изменений почечной функции у пациентов с мягким ПГПТ без патогенетического лечения и после проведения паратиреоидэктомии продемонстрировано в результатах проспективного исследования [32]. При этом примерно у 30% пациентов с мягкой формой ПГПТ со временем происходит прогрессирование заболевания, которое является поводом для назначения консервативной терапии или хирургического лечения.

Опубликовано мало данных о состоянии фильтрационной функции почек на фоне мягкой формы ПГПТ, а также нет убедительных доказательств того, что достижение ремиссии заболевания после хирургического лечения способствует регрессу нарушений. Остается открытым вопрос об обратимости кардиальных поражений после проведения хирургического лечения с достижением ремиссии ПГПТ.

Целью исследования стало оценить состояние фильтрационной функции почек у пациентов с ПГПТ при манифестной и мягкой формах и ее динамику при хирургической, консервативной и наблюдательной тактике ведения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 пациентов (10 мужчин и 90 женщин) с ПГПТ в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст 57 лет [51;61]): из них 33 человека – с мягкой формой ПГПТ и 67 человек – с манифестной формой заболевания.

Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция в крови. Критериями мягкой формы ПГПТ явились отсутствие клинических симптомов гиперкальциемии, остеопороза, нефролитиаза и других висцеральных нарушений.

Проведено одномоментное сравнительное и проспективное исследование. Пациентам проведено клинко-лабораторное обследование, включавшее оценку тяжести ПГПТ: уровни ПТГ, кальция общего, фосфора, креатинина, общего белка в крови, креатинина в суточной моче; признаки поражения основных органов-мишеней (оценивались результаты расчета СКФ, уровней остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа в крови, осмоляльности мочи, расчет индекса осмоляльности, результаты ультразвукового исследования (УЗИ) почек, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии лучевой, бедренной кости и позвоночника); а также состояние сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления по данным анамнеза, показатели липидного спектра крови – ХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов), уровень электролитов, гемоглобина в крови.

В исследование не включали пациентов старше 65 лет, так как у пациентов старшей возрастной группы происходит снижение фильтрационной функции почек.

В проспективную часть работы вошли 56 пациентов. Тактика ведения выбиралась индивидуально для каждого пациента в соответствии с международными рекомендациями и принятой клинической практикой. Для оценки динамики состояния почек через 6, 12 и/или 24 мес сформировано три группы пациентов: 1-я – группа с ремиссией после хирургического лечения (n=29), 2-я – группа на консервативном ведении (получавшие лечение бисфосфонатами, n=15), 3-я – группа наблюдения без терапии (n=12).

Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция в крови.

Критериями исключения явились вторичный и третичный гиперпаратиреоз, синдромы мно-

жественных эндокринных неоплазий I и II типа (МЭН I и II типа), наследственная гипокальциурическая гиперкальциемия, наличие врожденных пороков развития почек, единственной почки.

Критериями мягкой формы ПГПТ явились отсутствие клинических симптомов гиперкальциемии (тошнота, признаки обезвоживания, боли в костях), остеопороза, нефролитиаза и других висцеральных нарушений.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались и получали лечение в различных подразделениях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с сентября 2005 года по март 2018 года.

Пациенты с ПГПТ, включенные в проспективную часть исследования (n=56), были разделены в зависимости от тактики ведения: у 29 пациентов в связи с наличием показаний проведено хирургическое лечение, в результате которого была достигнута ремиссия ПГПТ (нормо- или гипокальциемия, нормализация ПТГ); у 27 пациентов выбрано консервативное лечение (15 – получали бисфосфонаты, 12 – находились на гипокальциемической диете без применения лекарственных препаратов). Через 6, 12 и/или 24 мес проведено динамическое клиничко-лабораторное обследование с исследованием фосфорно-кальциевого обмена, функции почек, состояния сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения выбиралась индивидуально для каждого пациента в соответствии с международными рекомендациями и принятой клинической практикой.

Хирургическое лечение – удаление образований ОЦЖ, паратиреоидэктомия – проведено всем пациентам с манифестной формой ПГПТ (n=50) и пациентам с мягкой формой при показаниях: возраст менее 50 лет (n=8), повышение уровня общего кальция в крови более чем на 0,25 ммоль/л, превышающем нормальные значения (n=3), кальциурия в суточной моче более 10 ммоль/сут (n=3), снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (n=1) (всего: n=65).

В проспективную часть работы вошли 56 пациентов: 29 пациентов – на фоне ремиссии ПГПТ после проведения хирургического лечения, 27 пациентов – при консервативной тактике ведения.

Группу наблюдения (n=12) составили пациенты с мягкой формой заболевания (n=8) либо с манифестной формой при отказе пациентов от хирургического лечения (n=3), нормокальциемическом варианте ПГПТ (n=1). Всем пациентам рекомендовалось расширение питьевого режима до двух литров жидкости в сутки, ограничение

потребления продуктов, богатых кальцием (гипокальциемическая диета).

Консервативная терапия бисфосфонатами проводилась 15 пациенткам в менопаузе с мягкой формой ПГПТ при наличии костных нарушений (n=7) либо с манифестной формой при отказе пациентов от хирургического лечения (n=7), нормокальциемическом варианте ПГПТ (n=1).

Выбывание пациентов происходило из-за технических сложностей и невозможности оценки осмоляльности в ряде случаев, а также в связи с невозможностью полноценного обследования некоторых иногородних пациентов.

Исходы исследования

Основной исход исследования: исследована экскреторная функция почек (креатинин в крови, оценка СКФ) на фоне достижения ремиссии после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза или на фоне наблюдения или консервативной терапии.

Дополнительные исходы исследования: проведена комплексная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена (уровень общего и ионизированного кальция в крови, фосфора и глюкозы крови, кальция и креатинина в разовой и суточной порциях мочи, уровень ПТГ), костного метаболизма (С-концевого телопептида коллагена 1-го типа, остеокальцина в крови; количественная оценка состояния костной ткани с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), наличие/отсутствие конкрементов по данным УЗИ почек.

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с СКФ (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Для оценки факторов риска кардиоренального синдрома пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с наличием у них артериальной гипертензии и ХБП. В подгруппу «0» вошли пациенты с ХБП, но без артериальной гипертензии (n=16), в подгруппу «1» вошли пациенты с признаками кардиоренального синдрома (n=26), в подгруппу «2» пациенты без ХБП (n=59).

Методы регистрации исходов

СКФ рассчитывали по формулам:

- Формула Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD): $186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин),
- $186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$ (для мужчин).

Формула для оценки СКФ по клиренсу креатинина (в пробе Реберга–Тареева): (на-

циональные клинические рекомендации по нефрологии), СКФ = (концентрация креатинина в моче $\times$ объем мочи за сутки) / (концентрация креатинина в плазме $\times$ 1440) при суточном диурезе не менее 1000 мл.

Расчет индекса осмоляльности:

Осмоляльность крови и мочи определяли на автоматическом криоскопическом осмометре Gonotec OSMOMAT 030. Индекс осмоляльности рассчитывали как отношение осмоляльности утренней порции мочи к осмоляльности крови. Снижение индекса осмоляльности менее 2 расценивалось нами как нарушение концентрационной функции почек, согласно руководству по лабораторным методам диагностики (А. Кишкун, 2013 г.).

Уровни общего и ионизированного кальция крови, фосфатемии, креатинина крови, гликемии, кальция и креатинина в моче определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами фирмы «Roche». Уровни ПТГ, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа и остеокальцина определяли с помощью электрохемилюминесцентного анализатора фирмы «Roche» «ElecSys 1010/20110 E170» (Германия), уровень 25(ОН) витамина D на аппарате «Liason». Референсные значения в таблицах представлены в соответствии с данными клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Количественная оценка состояния костной ткани с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии трех отделов скелета проводилась на аппарате Lunar Prodigy («General Electric», США). УЗИ почек проводилось на аппарате Voluson E8 («General Electric», США).

Биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. УЗИ выполняли как на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях по стандартной методике. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) трех отделов скелета (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость, лучевая кость) на аппаратах Prodigy Lunar («GE», США) и Hologic («Hologic», США) как на базе отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России №9 от 22.12.2009 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных:

Статистический анализ проводился при помощи пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001). Использовался критерий Манна–Уитни (U-test) для сравнения независимых выборок, а также проводился расчет ранговой корреляции Спирмена (r) (Spearman test). При сравнении нескольких групп использовался критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Данна. Сравнение частот значений признаков в группах проводилось при помощи критерия χ^2 при сравнении двух групп и более. Сравнение исследуемых параметров до и после лечения осуществлялось при помощи критериев Фридмана (ANOVA) и Вилкоксона (W-test).

Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы (Me) и значений 1-го и 3-го квартилей [Q_1 ; Q_3] или в долях относительных частот. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений в некоторых случаях применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Возраст пациентов в группе (100 человек, из них 10 мужчин и 90 женщин) составил от 20 до 65 лет (средний возраст 57 лет [51;61]). Медиана длительности заболевания составила 2 года, максимальная длительность – 18 лет.

Уровень ПТГ составил 183,1 [120,2; 334] пг/мл, уровень общего кальция в крови – 2,80 [2,67; 2,97] ммоль/л.

При оценке минеральной плотности кости (МПК), по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 56% пациентов определялся остеопороз со снижением до уровня $-2,5$ SD и ниже хотя бы в одном отделе скелета. Нефролитиаз наблюдался в 35% случаев, нефрокальциноз – в 11%. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 40% пациентов с ПГПТ.

Основные результаты исследования

Медиана СКФ (рассчитана с помощью формулы MDRD) в данном исследовании составила 84,1 [73,3; 97,9] мл/мин/1,73 м². Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² выявлено у 60% пациентов с ПГПТ. ХБП 3-4 стадии выявлена у 11% пациентов с ПГПТ. У 1 пациента наблюдалось

снижение СКФ до уровня 13 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП 5 стадии, в дальнейшем пациент получал лечение гемодиализом. Этот пациент также был исключен из исследования, поскольку при терминальной стадии ХБП и заместительной почечной терапии развиваются вторичное повышение ПТГ и нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что может искажать результаты оценки функции почек при ПГПТ. У всех пациентов с ХБП 3–4 стадии (n=10) имелось комплексное нарушение состояния почек: у 6 из них наблюдался нефролитиаз, у 4 – снижение концентрационной функции, сочетание нарушений выявлено у 5 пациентов.

Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² выявлялось в 49% случаев (16/33) при мягкой форме заболевания. Снижение фильтрационной функции почек до ХБП 3 стадии (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) выявлено у 2 человек с мягкой формой ПГПТ. Медиана СКФ составила 90,9 [73,3; 95,6] мл/мин/1,73 м².

В отдаленном периоде после достижения ремиссии заболевания (n=29) изменения фильтрационной функции почек характеризовались отрицательной динамикой СКФ, которая достигла уровня статистической значимости (p=0,013, W-test) через 12 мес после паратиреоидэктомии (рис. 1). Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства пациентов изменения происходили в пределах СКФ, соответствующей ХБП 1–2 стадии. В течение последующего года наблю-

дения отмечена стабилизация экскреторной функции почек.

Отдельное рассмотрение динамики фильтрационной функции почек в послеоперационном периоде у пациентов с мягкой формой заболевания (n=7) позволило выявить статистически значимое ухудшение: через 6 мес после проведения хирургического лечения – в 57% (4/7) случаев (p=0,028, W-test); по истечении 12 мес после операции – у 100% (7/7) пациентов (исходно 93,7 мл/мин/1,73 м², через 12 мес – 73,7 мл/мин/1,73 м²).

Сравнение пациентов с отрицательной (n=15) и положительной динамикой СКФ (n=21) после хирургического лечения выявило значимо более высокий исходный уровень ПТГ у пациентов с отрицательной динамикой после операции (279,6 [180; 370,1] и 157,3 [130; 208,5] соответственно, p=0,035, U-test).

При оценке динамики фильтрационной функции почек в группе наблюдения без терапии (n=12) значимых изменений показателей СКФ не выявлено (p=0,156 Фридман ANOVA). При оценке изменений фильтрационной функции почек на фоне лечения бисфосфонатами (n=15) значимых изменений показателей СКФ не отмечено (p=0,687 Фридман ANOVA). Таким образом, у данной когорты пациентов не произошло ухудшения экскреторной функции почек.

Дополнительные результаты исследования

Оценены клинические и лабораторные показатели тяжести заболевания у пациентов с ПГПТ в зависимости от уровня СКФ. Не было выявлено статистически значимых различий в возрасте пациентов с нормальной и сниженной СКФ. Медиана длительности заболевания у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² и менее 60 мл/мин/1,73 м² была одинаковой и составила 2 года. У пациентов с ХБП 3 и 4 стадии отмечалось статистически значимое более выраженное повышение уровня ПТГ (p=0,013, U-test) и кальциемии (p=0,004, U-test) по сравнению с пациентами с нормальной СКФ. Отсутствие значимой разницы в уровне фосфатемии может быть объяснено нивелированием гипофосфатемии при развитии ХБП за счет снижения экскреции фосфора. Также пациенты с ХБП 3 и 4 стадии чаще страдали нефролитиазом, и размер конкрементов в почках был значимо больше (p=0,014, U-test), чем у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² при принятии порогового уровня значимости с поправкой Бонферрони, равным 0,016.

Пациенты с ХБП 3–4 стадии в сравнении с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² имели

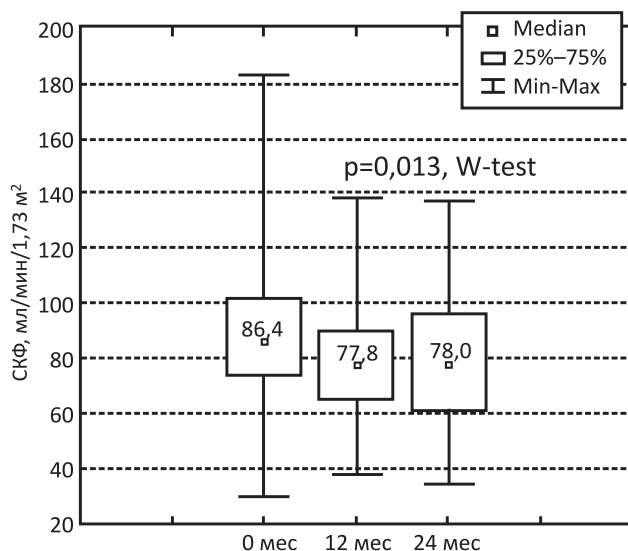
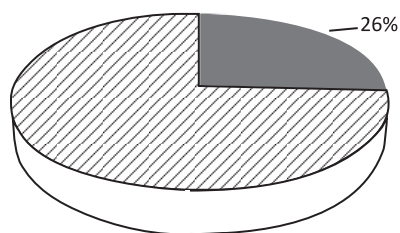


Рисунок 1. Динамика экскреторной функции почек у пациентов с ПГПТ в отдаленном периоде после хирургического лечения и достижения ремиссии заболевания.

Figure 1. Dynamics of the excretion function of the kidneys in patients with PGPT in the long-term period after surgical treatment and achievement of remission of the disease.

Рисунок 2. Доля пациентов с признаками кардиоренального синдрома среди пациентов с ПГПТ.
Figure 2. The proportion of patients with signs of cardiorenal syndrome among patients with primary hyperparathyroidism.



значимо более высокие показатели резорбтивной активности и активности формирования костной ткани (С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, остеокальцин). На этом фоне выявлена более низкая МПК в области проксимального отдела бедренной кости у пациентов с более низкой СКФ (МПК Total hip 0,858 [0,785; 0,947] и 0,735 [0,563; 0,848] соответственно, $p=0,028$, U-test, МПК Femur Neck 0,809 [0,736; 0,866] и 0,672 [0,605; 0,796] соответственно, $p=0,032$, U-test), однако, при принятии порогового уровня значимости с поправкой Бонферрони, равным 0,005, указанные различия теряли статистическую значимость. Значимой разницы в МПК других отделов скелета выявлено не было.

По результатам корреляционного анализа показателей концентрационной и экскреторной функции почек (СКФ, креатинин, индекс осмоляльности, осмоляльность мочи) значимых ассоциаций не выявлено.

Влияние изменений функции почек на риск сердечно-сосудистых событий вызывает необходимость оценить основные показатели, определяющие этот риск. С целью анализа сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ мы учитывали наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии по данным анамнеза и медицинской документации, нарушения липидного спектра, уровень электролитов крови, гемоглобина крови.

У пациентов с ПГПТ при ХБП 3 и 4 стадии в нашем исследовании значимо снижался уровень гемоглобина, общего белка и калия по сравнению с пациентами с СКФ более мл/мин/1,73 м².

В табл. 1 даны характеристики показателей, отражающих факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ с различным уровнем СКФ.

Показатели липидного спектра у пациентов с различным уровнем СКФ значимо не отличались. При этом средний уровень ЛПНП 3 ммоль/л у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не соответствовал целевому (менее 1,8 ммоль/л) для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² [41].

По результатам нашего анализа признаки кардиоренального синдрома (наличие ХБП любой стадии и сердечно-сосудистой патологии) выявлены у 26% пациентов с ПГПТ (рис. 2).

Пациенты были разделены на группы в соответствии с наличием у них артериальной гипертензии и ХБП. В группу «0» вошли пациенты с ХБП, но без артериальной гипертензии ($n=16$), в группу «1» вошли пациенты с признаками кардиоренального синдрома ($n=26$), в группу «2» пациенты без ХБП ($n=59$).

Пациенты в группе «1» отличались от пациентов из группы «0» по возрасту и индексу массы тела без значимых различий в показателях тяжести заболевания (см. табл. 2).

Нежелательные явления

Из 18 пациентов, которым рекомендовалась только гипокальциемическая диета, в течение 24 мес 6 пациентов (33%) продемонстрировали признаки прогрессирования ПГПТ. 2 пациенткам через 1 год наблюдения назначены бисфосфонаты в связи с выявленной отрицательной динамикой МПК в сочетании с нарастанием уровня маркеров костного метаболизма. Эти пациенты были исключены из дальнейшего анализа. 4 пациента были направлены на хирургическое лечение. На фоне лечения бисфосфонатами в течение 24 мес 6 пациентов (6/17, 35%) продемонстрировали признаки прогрессирования ПГПТ и были направлены на хирургическое лечение.

Признаками прогрессирования заболевания явились: у 4 пациентов (33%, 4/12) – возникновение или прогрессирование нефролитиаза, у 6

Таблица 1 / Table 1

Показатели, отражающие факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ с различным уровнем СКФ

Indicators reflecting risk factors for the development of cardiovascular pathology in patients with primary hyperparathyroidism with different levels of GFR

Показатель (референсный интервал)	СКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	n	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	n	p (критерий Манна–Уитни или χ^2)
Калий, ммоль/л (3,5–5,1)	4,5 [4,2; 4,7]	77	3,9 [3,3; 4,1]	10	0,003
Белок общий, г/л (64–83)	75,2 [72,2; 79,2]	79	71,5 [69,9; 73,6]	9	0,013
Гемоглобин, г/л (112–153)	141 [131; 147]	19	121 [112,5; 125]	5	0,013

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у пациентов с признаками и без признаков кардиоренального синдрома

Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters in patients with and without signs of cardiorenal syndrome

Показатель (референсный интервал)	ХБП без АГ «0»	Кардиоренальный синдром «1»	Без ХБП «2»	p* 1–0	p* 1–2	p* 0–2
n	16	26	59			
ИМТ, кг/м ² (18–25)	23,8 [22,2; 26,0]	29,3 [25,3; 32,4]	25,5 [22,2; 28,2]	0,003	0,003	n.s.
Возраст, лет	51 [46,5; 55,5]	58 [56;61]	57 [52; 62]	0,165	n.s.	n.s.
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (90–150)	82,3 [52,6; 90,3]	78,6 [59,7; 88,6]	89,9 [76,1; 102,7]	n.s.	0,009	n.s.
Индекс осмоляльности (более 2)	1,54 [1,21; 2,15]	1,66 [1,4; 1,95]	1,64 [1,37; 2,10]	n.s.	n.s.	n.s.
Са общий, ммоль/л (1,03–1,29)	2,95 [2,81; 3,10]	2,85 [2,62; 3,14]	2,77 [2,60; 2,89]	n.s.	n.s.	0,006
ПТГ, пг/мл (15–65)	187,1 [162,5; 819,4]	223,05 [140,5; 334]	164,4 [107,0; 227,0]	n.s.	n.s.	n.s.

* Критерий Краскелла–Уоллиса с поправкой Данна.

пациентов (50%, 6/12) – нарастание гиперкальциемии и уровня ПТГ, у 2 пациентов (17%, 2/12) – общее ухудшение самочувствия. Функция почек у этих пациентов значимо не менялась.

Все пациенты с признаками прогрессирования ПГПТ на фоне консервативной тактики ведения (n=12, 34%) исходно значимо не отличались от пациентов без ухудшения состояния (n=23) при гипокальциемической диете или лечении бисфосфонатами по возрасту, уровню кальциемии и ПТГ в крови, СКФ и индексу осмоляльности, по длительности заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота снижения экскреторной функции почек (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м²) – у пациентов с ПГПТ составила 60%. ХБП 3–4 стадии выявлена у 11% пациентов с ПГПТ. После проведения хирургического лечения и достижения ремиссии восстановления экскреторной функции почек не происходит, даже у пациентов с мягкой формой заболевания. Консервативная тактика ведения пациентов с ПГПТ (терапия бисфосфонатами и/или гипокальциемическая диета) в течение двух лет не сопровождается значимой динамикой показателей экскреторной функции почек.

Обсуждение основного результата исследования

Выявлена высокая распространенность снижения экскреторной способности почек у пациентов с ПГПТ, в том числе при мягкой форме заболевания. Связи снижения СКФ с длительностью заболевания нами не выявлено, что может быть связано с исключением пациентов старше 65 лет из исследования.

У лиц с ХБП 3–4 стадии отмечалось более выраженное повышение показателей тяжести за-

болевания – уровня ПТГ и кальция крови – по сравнению с пациентами с нормальной СКФ, что может быть как причиной, так и следствием снижения экскреторной функции почек. Пациенты с ХБП 3–4 стадии в сравнении с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² имели значимо более высокие показатели костного метаболизма, а также повышение уровня мочевой кислоты в крови вследствие нарушения ее выведения почками, что может приводить к развитию вторичной подагры. Кроме того, у этих пациентов отмечено развитие электролитных нарушений, снижение уровня гемоглобина по сравнению с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², т.е. имеются факторы риска развития кардиоваскулярной патологии. Полученные нами результаты подтверждают объективность включения снижения СКФ в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению пациентов с мягкой формой ПГПТ [33].

Признаки кардиоренального синдрома выявлены у 26% (26/100) пациентов с ПГПТ. Основную роль в формировании поражения сердечно-сосудистой системы при ПГПТ играют такие факторы, как возраст, ИМТ и нарушение функции почек. В работе А. Kalla и соавт. (2016) также показано, что ПГПТ не повышает риск сердечной недостаточности и поражения коронарных артерий после поправки на возраст и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [34].

По результатам проспективной части исследования за период наблюдения или лечения бисфосфонатами значимых изменений показателей экскреторной функции почек, уровней кальциемии, ПТГ не произошло. Длительное консервативное ведение пациентов с ПГПТ возможно при условии регулярного обследования.

Оценка динамики экскреторной функции почек на фоне достижения ремиссии заболевания

после проведения хирургического лечения показала, что фильтрационная способность почек не восстанавливается, а хирургическое вмешательство и анестезиологическое пособие несут в себе риски прогрессивного ее снижения. У пациентов с исходной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (после исключения пациентов с ХБП 5 стадии) наблюдалась тенденция к восстановлению экскреторной функции почек. Требуется проведение исследования на большей группе пациентов, хотя предположение о значимом восстановлении функции поврежденных на фоне гиперкальциемии и гиперкальциурии нефронов кажется сомнительным [35].

Прогрессирование снижения СКФ после хирургического лечения ПГПТ свидетельствует о необходимости определения СКФ у пациентов на фоне ремиссии заболевания, контроля за модифицируемыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные результаты были получены в работе F. Tassone и соавт в 2015 г. После проведения хирургического лечения ПГПТ ими было выявлено значимое ($p < 0,001$) снижение СКФ у пациентов с исходной СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² ($n=95$) при отсутствии изменений СКФ в группе пациентов с исходным снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ($n=14$). Авторы указывают на возможную связь этих изменений с факторами, не связанными с ПГПТ, однако, такие известные причины снижения СКФ, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и лекарственная терапия, не различались по частоте между группами. Авторы исследования предполагают наличие предрасположенности к поражению почек при ПГПТ, которую мы не можем установить на данном этапе развития медицинской науки [8].

Ограничения исследования

Оценить несмещенность выборки представляется затруднительным, поскольку в Российской Федерации проводится только одно эпидемиологическое исследование по данным регистра пациентов с ПГПТ на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [4]. По данным зарубежной литературы, в странах с отсутствием скринингового исследования кальция крови (как в Российской Федерации) частота выявления манифестной формы ПГПТ составляет до 80% от общего количества выявленных пациентов с ПГПТ [33]. Это сопоставимо с полученными нами результатами.

Для снижения влияния возрастного фактора в исследование включали только пациентов моложе 65 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы об обратимости снижения СКФ после успешного радикального лечения ПГПТ неоднозначны. Остаются недостаточно изученными изменения функции почек при мягкой форме ПГПТ, требуется подтверждение безопасности консервативного ведения пациентов с ПГПТ без применения хирургического лечения.

В нашем исследовании продемонстрирована высокая частота снижения функции почек у пациентов с ПГПТ даже при мягкой форме заболевания. Подтверждена безопасность консервативной тактики при условии регулярного наблюдения. По нашим результатам, после проведения хирургического лечения и достижения ремиссии улучшения экскреторной функции почек не происходит даже у пациентов с мягкой формой заболевания.

Полученные результаты позволяют предполагать, что у пациентов старше 50 лет с мягким ПГПТ, нормокальциемией и СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² с нормальной концентрационной функцией почек выбор тактики ведения в пользу консервативного лечения имеет право на существование.

Высокая частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ вызывает необходимость мониторинга риска кардиоваскулярных заболеваний у этих пациентов. Для уточнения рекомендаций по тактике ведения требуется проведение проспективного исследования развития кардиоваскулярной патологии при ПГПТ на большей когорте пациентов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Оценка эпидемиологических особенностей и контроль оказания медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом на основании данных регистра Российской Федерации». Регистрационный номер: АААА-А18-118051590060-2.

Конфликт интересов

Данное исследование является частью диссертационной работы С.С. Мирной. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

This research is part of the dissertation work of S.S. Mirnaya. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 18-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adami+S.%2C+Marcocci+C.%2C+Gatti+D.+Epidemiology>
2. Wermers RA et al. Incidence of primary hyperparathyroidism

- in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;22(1): 171-177. Doi: 10.1359/JBMR.050910
3. Yu N et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical Endocrinology* 2009;71: 485-493. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
4. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(2):169-176. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x
5. Моисеев ВС и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(3):4-27
- Moiseev VS et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardio-nephroprotection. *Clinical pharmacology and therapy* 2014;23(3):4-27. (In Russ)
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bonemetabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):3:1-201
7. Walker MD et al. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1501-1507. doi: 10.1210/jc.2011-3072
8. Tassone F et al. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8): 30693073. doi: 10.1210/jc.2015-2132
9. Ильина АН. Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов с хронической болезнью почек: дис. канд. мед. наук / Ильина Анна Николаевна. М., 2009. 172.
- Ilina AN. *Secondary hyperparathyroidism and osteopenic syndrome in patients with chronic kidney disease*: Diss. kand. honey. Sciences / ilina Anna Nikolaevna. M., 2009. 172. (In Russ)]
10. Вороненко ИВ и др. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии* 2009;55(3):25-29
- Voronenko IV et al. The state of the cardiovascular system in clinically expressed and low-symptomatic primary hyperparathyroidism. *Problems of endocrinology* 2009;55(3):25-29. (In Russ)
11. Lumachi F et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *European Journal of Endocrinology* 2002;146(5):643-647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980619>
12. Verheyen N et al. Association of plasma parathyroid hormone with nighttime blood pressure in primary hyperparathyroidism - the Eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens* 2015;33(1):e121. https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AJC_16_11_839_843.pdf
13. Chang CJ, Chen SA, Tai CT. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23: 534-537. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x
14. Ochetta E, Bortnik M, Magnani A. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace* 2004;6(3):184-188. doi: 10.1016/j.eupc.2004.01.005
15. Cansu GB et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015. doi: 10.1111/cen.12952
16. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens* 2000;13: 759-764. doi: 10.1016/s0895-7061(00)00248-x
17. Nuzzo V et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2002;147(4):453-459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nuzzo+V.+et+al.+Increased+intima-media+thickness+of+the+c>
18. Rubin M et al. Arterial Stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3326-3330. Doi: 10.1210/jc.2004-1400
19. Smith JC et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3515-3519. doi: 10.1210/jcem.85.10.6880
20. Suwelack B et al. Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation. *Am J Hypertens* 2001;14(10):1012-1018. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02144-6
21. Almqvist EG et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1126-1132. doi: 10.1067/msy.2002.128692
22. Dalberg K et al. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *European Journal of Surgery* 1996;162(3):171-176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dalberg+K.+et+al.+Cardiac+function+in+primary>
23. Langle F, Abela C, Koller-Strametz J. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg* 1994;18:619-624
24. Tomaschitz A et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012;94(1):10-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Langle+F.%2C+Abela+C.%2C+Koller-Strametz+J.+Primary+hyperparathyroidism>
25. Branaud L et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6):1035-1041
26. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J* 2004;25(0195-668X) (Print):1776-1787. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010
27. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010;164:33-38
28. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of PHPT. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1: 237-245. doi: 10.1159/000313718
29. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16(1):14-21. Doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005
30. Hedback G, Abrahamsson K, Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Clinical Investigation* 2001; 31(12):1048-1053. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hedback+G.%2C+Abrahamsson+K.%2C+Oden+A.+The+improvement+of+renal>
31. Lo TE, Tan IT. Distal renal tubular acidosis in primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2015; P. pii: bcr2014208120. Doi: 10.1136/bcr-2014-208120
32. Bollerslev J et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1687-1692. doi: 10.1210/jc.2006-1836
33. Bilezikian JP et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413
34. Kalla A et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2017;227:335-337
35. Kashitani T et al. Two cases of hypercalcemic nephropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35(10):1189-1194

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
None of authors have conflicts of interest.**

Сведения об авторах:

Мирная Светлана Сергеевна, канд. мед. наук
Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение па-

тологии околощитовидных желез, старший научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-1341-0397; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, раб. тел.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(903)734-45-81

Маганева Ирина Сергеевна

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение патологии околощитовидных желез, научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru, раб. тел.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(916)545-33-64

Добрева Екатерина Александровна, канд. мед. наук

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение патологии околощитовидных желез, ведущий научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Чл.-кор. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед наук

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор. ORCID: 0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: Mokrisheva.Natalia@endocrincentr.ru, раб. 8(495)668-20-79 (4040)

About the authors:

Senior Researcher Mirnaya Svetlana Sergeevna, MD, Ph.D

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-1341-0397;

eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, work. 8 (495) 500-00-63, mob. 8 (903) 734-45-81

Researcher Maganeva Irina Sergeevna, MD

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru, раб. 8(495)500-00-63, моб. 8(916)545-33-64

Leading Researcher Dobрева Ekaterina Aleksandrovna, MD, PhD

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Mokrysheva Natalya Georgievna, MD, PhD, DMedSci

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands, Director. ORCID: 0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: Mokrisheva.Natalia@endocrincentr.ru, work. 8 (495) 668-20-79 (4040)

Поступила в редакцию: 09.01.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 09.01.2020

Accepted for publication: 24.12.2020