

На правах рукописи

Жуков Артем Юрьевич

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ И
ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Мокрышева Наталья Георгиевна

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Дудинская Екатерина Наильевна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений обособленного структурного подразделения – Российский геронтологический научно-клинический центр Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Скрипникова Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D, сложно взаимодействующие друг с другом, традиционно рассматриваются как основные факторы, регулирующие кальций-фосфорный обмен [Murray S.L. et al., 2024]. В свою очередь метаболизм витамина D представляет собой многоступенчатый процесс, нарушение которого на каждом из этапов может вести к дефектам реализации его конечных эффектов [Bikle D.D., 2014]. Хроматографические методы определения концентрации метаболитов витамина D, биологическая роль многих из которых остается предметом дискуссий, позволили сложить более целостное представление о системе минерального гомеостаза [Jones G. et al., 2021].

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и гипопаратиреоз (ГипоПТ) являются известными нарушениями кальций-фосфорного обмена, в основе которых лежат абсолютные избыток и дефицит ПТГ, соответственно [Дедов И.И. и соавт., 2020; Мокрышева Н.Г. и соавт., 2021]. Алгоритмы ведения пациентов при обоих заболеваниях включают использование препаратов витамина D, при этом подходы к терапии и цели лечения отличаются в рекомендациях профильных профессиональных сообществ. В свою очередь метаболизм витамина D при ПГПТ и ГипоПТ, основные представления о котором строятся на основании знаний о влиянии ПТГ на активность участвующих в нем ферментов, изучен недостаточно. Так, большинство опубликованных работ указывает на повышенную активацию витамина D при ПГПТ [Moosgaard B. et al., 2008; Kabadi U.M., 2020] и пониженную – при ГипоПТ [Bandeira L.C. et al., 2018]. Однако процессы инактивации, как и альтернативные пути метаболизма витамина D при этих заболеваниях практически не описаны.

Более полное представление о метаболизме витамина D и его особенностях при ПГПТ и ГипоПТ как нарушениях минерального обмена, ключевая роль витамина D в котором неоспорима, может способствовать определению перспективных точек приложения терапии и совершенствованию текущих подходов к лечению заболеваний.

Цель исследования

Выявление особенностей метаболизма витамина D и его регуляции у пациентов с ПГПТ и с ГипоПТ по сравнению со здоровыми лицами.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать метаболизм витамина D у пациентов с ПГПТ по сравнению со здоровыми лицами вне приема препаратов витамина D
2. Изучить динамику параметров метаболизма витамина D и других показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ПГПТ на фоне приема болюсной дозы колекальциферола и сравнить с таковой у здоровых лиц

3. Охарактеризовать метаболизм витамина D у пациентов с ГипоПТ по сравнению со здоровыми лицами
4. Провести сравнительный анализ параметров метаболизма витамина D у пациентов с ГипоПТ в зависимости от статуса компенсации заболевания

Научная новизна

Впервые в мире описаны процессы инактивации и эпитермизации витамина D при ПГПТ и ГипоПТ. Впервые в мире определен широкий спектр параметров метаболизма витамина D при ПГПТ, описана их связь с основными лабораторными характеристиками течения заболевания исходно и на фоне болюсного приема колекальциферола. Впервые в мире определен широкий спектр параметров метаболизма витамина D при ГипоПТ, описана их связь с основными лабораторными показателями течения заболевания, зависимость от статуса компенсации заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Предложена модель прогнозирования концентрации 25(OH)D₃ при ПГПТ на основании значений фосфора и ПТГ в крови. Показано отсутствие стойкой клинически значимой динамики лабораторных показателей, характеризующих тяжесть ПГПТ, на фоне приема болюсной дозы колекальциферола. Комплексно охарактеризован метаболизм витамина D при ПГПТ и ГипоПТ, описаны его особенности и связь его параметров с ключевыми показателями течения заболеваний. Предположены отсутствие абсолютной реципрокности регуляции процессов активации и инактивации витамина D, а также роль прямого регуляторного влияния концентрации кальция в крови на метаболизм витамина D.

Личный вклад автора в проведенное исследование

В ходе выполнения работы автор провел анализ научной проблемы, опираясь на массив данных зарубежной и отечественной литературы, сформулировал цель и задачи работы, разработал дизайн исследований. Автор принимал активное участие в организации лабораторных исследований и работе с испытуемыми. Им была проведена существенная часть работы по сбору и анализу клинико-анамнестических данных, формированию базы пациентов, статистической обработке результатов и их интерпретации. Кроме того, автор подготовил ряд публикаций и докладов по теме исследований.

Положения, выносимые на защиту

Для пациентов с ПГПТ характерны особенности метаболизма витамина D, ассоциированные с избыточной секрецией ПТГ, а именно повышенная активация, пониженная эпитермизация, но интактная инактивация.

Для пациентов с ГипоПТ характерны преимущественно нормальные значения 25(OH)D₃, супрафизиологические концентрации 1,25(OH)₂D₃ и

повышенная продукция $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, которые могут объясняться как медикаментозной терапией, так и патофизиологией заболевания.

Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 17 марта 2025 г. на межкафедральном заседании Института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные результаты диссертационной работы представлены на конгрессе ENDO (онлайн-формат, 2020 г.), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (онлайн-формат, 2021 г.), American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting (г. Сан-Диего, 2021 г.; г. Остин, 2022 г.), Vitamin D Workshop (г. Остин, 2022 г.), VIII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (онлайн-формат, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе статьи в рекомендуемых высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России медицинских журналах – 4; статьи в журналах, индексируемых в SCOPUS – 4; тезисы, опубликованные за рубежом – 4; тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 127 страницах, состоит из введения и четырех глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведения собственных исследований, результаты этих исследований и их обсуждение, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка используемой литературы. Библиография включает 218 источников (из них 11 отечественных и 207 зарубежных). Работа включает 14 рисунков и 10 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения цели работы проведены два поисковых исследования. Первое являлось одноцентровым проспективным интервенционным сравнительным и было направлено на решение задач 1-2, в его итоговый анализ включены данные 30 пациентов с ПГПТ. Для решения задач 3-4 проведено одноцентровое одномоментное обсервационное исследование с ретро- и проспективным сбором данных. В него вошли 38 пациентов с ГипоПТ, из которых 15 включены проспективно, остальные – ретроспективно. Участники включались из числа пациентов ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, преимущественно отделения патологии околощитовидных желез и

нарушений минерального обмена (заведующий отделением – к.м.н. А.К. Еремкина).

Формирование групп сравнения выполнялось из числа участников исследования метаболизма витамина D у условно здоровых лиц [Поваляева А.А., 2022; Povaliaeva A. et al., 2024], общее количество которых составило 164 испытуемых, представленных преимущественно сотрудниками и обучающимися ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и добровольцами. Группы подбирались по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ); количество участников определялось количеством пациентов в исследуемых группах из расчета 1 к 1.

В проспективном исследовании, после исключения пациентов с концентрацией 25(ОН)D выше 60 нг/мл, испытуемые принимали однократно внутрь водный раствор колекальциферола в дозировке 150 000 МЕ (Аквадетрим®, 10 мл, Medana Pharma S.A., Польша) в присутствии врача-исследователя. Визиты с забором образцов биологического материала организовывались в день приема лекарственного препарата, а также на первый, третий и седьмой дни после; один пациент группы ПГПТ полностью пропустил визит на третий день.

Ввиду поискового характера исследований расчет объемов выборок исследуемых групп не проводился, они были определены эмпирически. Поточковая диаграмма и схематическое отображение дизайна обоих исследований представлены на Рисунке 1.

Критерии включения

Пациенты с ПГПТ: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагноз ПГПТ [Дедов И.И. и соавт., 2020]. Формирование выборки участников – сплошное; период включения: май 2019 г. – август 2021 г.

Пациенты с ГипоПТ: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагноз хронического ГипоПТ [Дедов И.И. и соавт., 2021]. Формирование выборки участников – сплошное; период включения: октябрь 2017 г. – август 2022 г.

Здоровые добровольцы: мужчины и женщины; возраст от 18 до 75 лет включительно; отсутствие явных клинических проявлений нарушений кальций-фосфорного обмена и данных анамнеза, указывающих на их наличие. Формирование выборки участников – подбор сопоставимой группы по полу, возрасту и ИМТ исследуемым группам после завершения их формирования (исходно подбирались по полу, далее корректировались с целью достижения отсутствия различий по иным параметрам в ручном произвольном режиме); период включения: июль 2019 г. – май 2023 г.

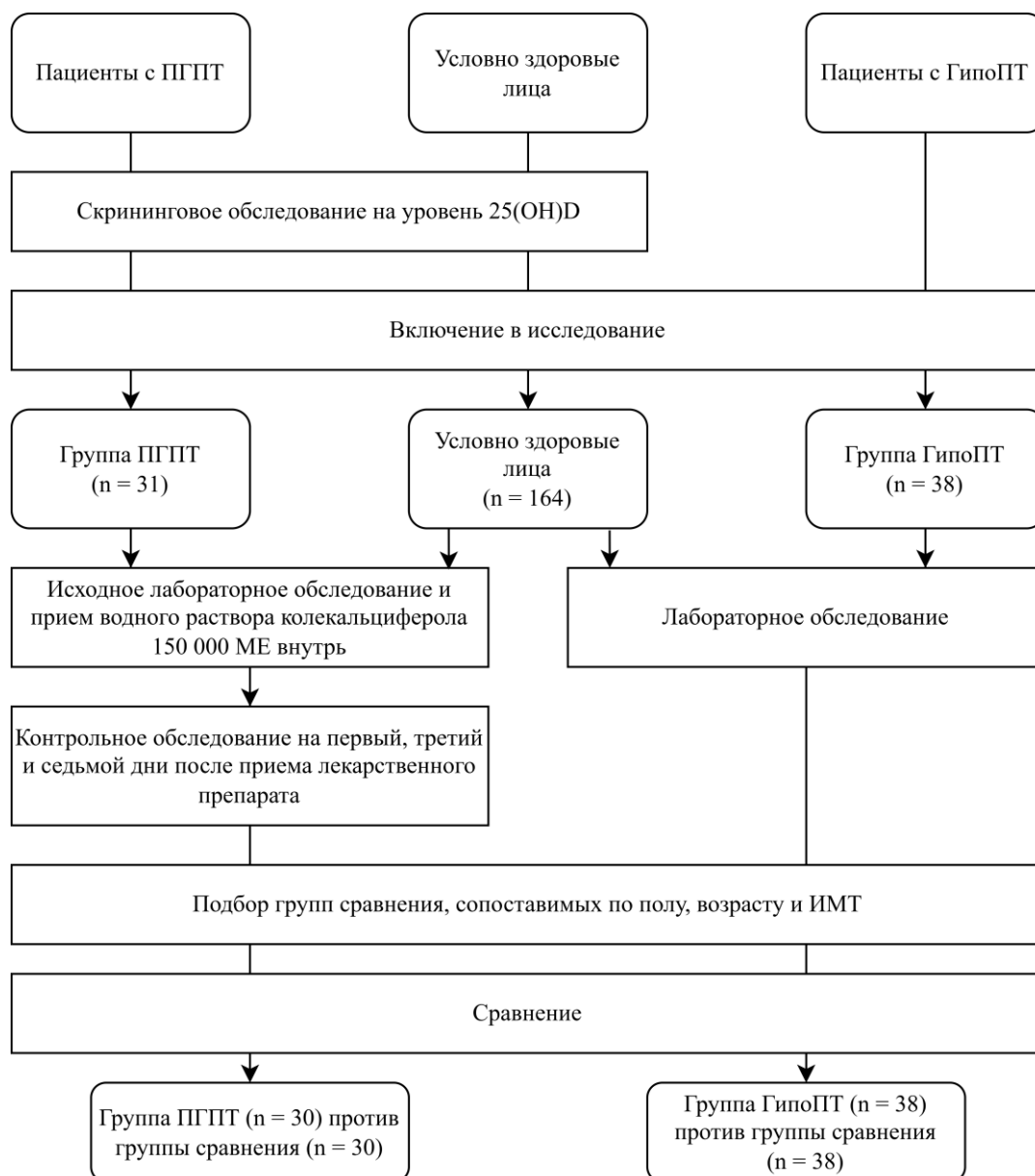


Рисунок 1. Дизайн исследований, входящих в работу.

Один пациент группы ПГПТ был исключен из исследования в связи с опровержением диагноза в ходе наблюдения. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ГипоПТ – гипопаратиреоз, ИМТ – индекс массы тела.

Критерии не включения

Пациенты с ПГПТ и здоровые добровольцы: концентрация общего 25(ОН)D, определенного методом иммунохемилюминесцентного анализа при скрининговом обследовании, более 60 нг/мл; применение препаратов витамина D в течение двух месяцев, предшествующих включению в исследование; морбидное ожирение (ИМТ 40 кг/м² и более); беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе гранулематозного заболевания, мальабсорбции, хронической печеночной недостаточности, снижения фильтрационной функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКD-EPI актуальной редакции менее 60 мл/мин/1,73 м²), выраженной гиперкальциемии (концентрация

общего и/или альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови более 3,00 ммоль/л), аллергической реакции на препараты витамина D.

Пациенты с ГипоПТ: применение препаратов ПТГ в течение двух месяцев, предшествующих включению в исследование; морбидное ожирение (ИМТ 40 кг/м² и более); беременность и период грудного вскармливания; наличие в анамнезе гранулематозного заболевания, мальабсорбции, хронической печеночной недостаточности, снижения фильтрационной функции почек (pСКФ по СКД-EP1 актуальной редакции менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Критерии исключения

Пациенты с ПГПТ: опровержение наличия ПГПТ в ходе участия в исследовании.

Здоровые добровольцы: сохраняющееся от визита к визиту отклонение от референсного интервала концентрации ПТГ или альбумин-скорректированного кальция или фосфора.

Клиническое обследование и методика сбора и хранения биоматериала

Исходно все участники, включенные проспективно, были осмотрены врачом-исследователем для оценки соответствия критериям включения и исключения, измерения роста и массы тела, разъяснения условий участия. ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ (кг/м²) = измеренная масса тела (кг) / (измеренный рост (м))².

Выполнение забора крови из периферической вены проводилось в интервале с 8 до 10 часов утра. Полученные образцы крови были центрифугированы при температуре 5°C со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 25-35 минут. Часть образцов сыворотки, полученных на каждом из визитов, передавалась в лабораторию для выполнения биохимических анализов, измерения ПТГ и 25(ОН)D, часть – направлялась в биобанк для хранения при температуре -80°C с избеганием циклов повторной заморозки-разморозки для последующего определения свободного 25(ОН)D, фактора роста фибробластов (ФРФ-23) и метаболитов витамина D. Биохимические анализы мочи выполнялись из средней порции первой утренней мочи. После сбора биоматериал без дополнительной обработки передавался в лабораторию для выполнения исследований.

Информация о пациентах, включенных в исследование ретроспективно, собиралась на основании записей в медицинских картах, а их биологический материал заказывался из биобанка, где хранился с соблюдением вышеописанных условий; подготовка проб соответствовала вышеприведенному алгоритму.

В ходе исследования отдельные лабораторные показатели в части образцов биологического материала не были определены по ряду организационных причин. В таких случаях истинное количество выполненных исследований указано в соответствующих разделах работы в тексте или таблицах в формате: n = X, где X – количество проведенных исследований.

Лабораторные методы исследования

Выполнение биохимических и гормональных анализов проводилось в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н. Л.В. Никанкина).

Определение концентраций общего 25(OH)D в рамках скрининга и ПТГ проводилось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах Liaison (DiaSorin, Италия) и Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария), соответственно, с применением рекомендованных производителем реагентов. Концентрации ФРФ-23 (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия) и свободного 25(OH)D (DIAsource, ImmunoAssays S.A., Бельгия) измерены методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов не для клинического использования по алгоритму, рекомендованному производителем.

Биохимические исследования проводились с использованием анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США) и соответствующих фирменных реактивов. Расчет альбумин-скорректированного кальция крови проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный альбумин сыворотки (г/л)})$ [Thode J. et al., 1989]; кальций-фосфорного произведения – по формуле: кальций-фосфорное произведение (ммоль²/л²) = расчетный альбумин-скорректированный кальций сыворотки (ммоль/л) \times измеренный фосфор сыворотки (ммоль/л); кальций–креатининового и фосфор–креатининового соотношений (ККС, ФКС) в моче – по формуле: кальций(фосфор)-креатининовое соотношение (ммоль/ммоль) = измеренный кальций(фосфор) мочи (ммоль/л) / (измеренный креатинин мочи (мкмоль/л) \times 1000). Расчет СКФ производился в соответствии с рекомендациями NKF-ASN [Delgado C. et al., 2022] посредством онлайн-калькулятора СКД-EPI Creatinine Equation 2021 с учетом измеренного уровня сывороточного креатинина без поправки на истинную площадь поверхности тела.

Содержание метаболитов витамина D (25(OH)D₂, 25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,25(OH)₂D₃, 3-epi-25(OH)D₃,) определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemным масс-спектрометрическим детектированием; дополнительно рассчитывались $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ = измеренный 25(OH)D₃ (нг/мл) / измеренный 24,25(OH)₂D₃ (нг/мл). $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ = измеренный 25(OH)D₃ (нг/мл) / измеренный 1,25(OH)₂D₃ (пг/мл). Определение концентраций метаболитов витамина D, а также разработка и валидация метода определения [Povaliaeva A. et al., 2020; Usoltseva L. et al., 2023] проводились в лаборатории метаболомных и протеомных исследований ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.х.н. В.А. Йоутси). Лаборатория с августа 2020 г. успешно участвовала в системе внешнего контроля качества The Vitamin D

External Quality Assessment Scheme (DEQAS) для метаболитов 25(OH)D и 1,25(OH)₂D ($\pm 25\%$ и $\pm 30\%$ от целевого значения, соответственно) в сыворотке крови человека. Все измерения в рамках текущей работы были выполнены после успешного прохождения контроля (5/5 образцов в пределах целевого диапазона).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3]; в ряде случаев – в виде средних арифметических величин и границ 95% доверительного интервала – М (95% ДИ), предварительно такие совокупности оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и относительных частот – n (%), в ряде случаев с указанием 95% ДИ, определенного методом Клоппера-Пирсона. Для сравнения двух независимых совокупностей по количественным показателям использовался U-критерий Манна-Уитни, более двух – критерий Краскела-Уоллиса с последующим применением апостериорного критерия Данна. Для проверки различий между двумя зависимыми совокупностями по количественным переменным применялся W-критерий Уилкоксона, более двух – критерий Фридмана с последующим применением W-критерий Уилкоксона для апостериорных сравнений. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, при числе ожидаемых наблюдений в любой из ячеек таблицы менее 5 – двустороннего точного критерия Фишера; при сравнении трех и более групп проводилось апостериорное сравнение при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для изучения связи между количественными признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогностические модели для зависимостей между количественными переменными разрабатывались с помощью метода линейной регрессии; переменные, включаемые в модели, оценивались на симметричность распределения с помощью коэффициента асимметрии A_s . Различия считались значимыми при значениях $p \leq 0,001$, при этом значения $p > 0,001$, но $\leq 0,05$ трактовались как статистическая тенденция. Парные апостериорные сравнения проводились при значении $p \leq 0,05$ для множественных сравнений.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России исследования признаны соответствующими этическим стандартам добросовестной клинической практики и возможными к проведению, утверждены соответствующие формы добровольных информированных согласий.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Оценка метаболизма витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Итоговый анализ в данной части работы включил данные 30 пациентов с ПГПТ и 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ и значению 25(ОН)D, определенному на скрининговом визите ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Основные характеристики и значения 25(ОН)D при скрининговом определении пациентов с ПГПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		P
	ПГПТ (n = 30)	Контроль (n = 30)	
Мужской пол	4 (13,3%)	8 (26,7%)	0,333
Возраст, лет	54,8 [48,2; 60,0]	41,6 [29,1; 63,0]	0,152
ИМТ, кг/м ²	29,7 [25,5; 33,1]	27,0 [22,6; 29,4]	0,062
25(ОН)D, нг/мл	18,4 [13,8; 25,8]	17,6 [12,7; 23,3]	0,877

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона). ИМТ – индекс массы тела, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

У 27 (90,0%) пациентов ПГПТ рассматривался как спорадический, трое (10,0%) пациентов использовали специфические лекарственные препараты (цинакальцет, золедроновая кислота, метотрексат). Исследуемую группу составляли 24 (80,0%) пациента с гиперкальциемической формой ПГПТ и 6 (20,0%) – с нормокальциемической. При исходном сравнении по всем изучаемым параметрам, за исключением уровня кальция (альбумин-скорректированный кальций в группе гиперкальциемической формы 2,63 [2,58; 2,72] против 2,43 [2,38; 2,48] ммоль/л в нормокальциемической, $p < 0,001$), различия выявлены не были ($p > 0,05$), в связи с чем формы были исследованы в составе одной группы.

Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ПГПТ и группы сравнения исходно и на фоне однократного приема водного раствора колекальциферола в дозе 150 000 МЕ (в день 0 после забора биоматериала на анализ) представлены в Таблице 2. Группа ПГПТ характеризовалась более высокими значениями ПТГ, общего кальция и альбумин-скорректированного кальция, но более низкими значениями фосфора ($p < 0,001$). Уровень магния в изучаемой группе был выше на уровне статистической тенденции ($p = 0,006$).

Таблица 2. Концентрации изучаемый лабораторных параметров у пациентов с ПГПТ (n = 30) и группы сравнения (n = 30) исходно и в динамике после болюсного приема колекальциферола.

Параметр	Группа	День 0	День 1	День 3 (nПГПТ = 29)	День 7	$P_{ме}$
Креатинин, мкмоль/л (РИ муж. 63,0-110,0; жен. 50,0-98,0)	ПГПТ	68,0 [64,9; 76,2]	70,1 [64,8; 75,4] (n = 29)	70,8 [65,6; 76,2]	68,4 [62,3; 73,0]	0,106
	Контроль	68,6 [63,3; 83,8]	-	-	66,9 [63,6; 83,7]	0,405
	$P_{ме}$	0,848	-	-	0,620	
Альбумин, г/л (РИ 35,0-50,0)	ПГПТ	45,0 [44,0; 46,0]	45,0 [44,0; 46,0] (n = 29)	45,0 [44,0; 47,0]	45,0 [43,0; 46,0]	0,171
	Контроль	46,0 [44,1; 48,0]	-	-	45,4 [43,8; 47,0]	0,330
	$P_{ме}$	0,224	-	-	0,231	
Кальций общий, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	ПГПТ	2,71 [2,63; 2,80]	2,73 [2,60; 2,77] (n = 29)	2,76 [2,64; 2,84]	2,74 [2,63; 2,83]	0,115
	Контроль	2,38 [2,35; 2,45]	-	-	2,39 [2,36; 2,45]	0,895
	$P_{ме}$	<0,001*	-	-	<0,001*	
Кальций альбумин- скорректированный, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	ПГПТ	2,61 [2,51; 2,68]	2,59 [2,52; 2,69] (n = 29)	2,65 [2,55; 2,73]	2,64 [2,55; 2,73]	0,040 $P_{0-1} = 0,959, P_{0-3} = 0,044, P_{0-7} = 0,038,$ $P_{1-3} = 0,049, P_{1-7} = 0,044, P_{3-7} = 0,959$
	Контроль	2,29 [2,24; 2,31]	-	-	2,30 [2,23; 2,35]	0,648
	$P_{ме}$	<0,001*	-	-	<0,001*	
ПТГ, пг/мл (РИ 15,0-65,0)	ПГПТ	116,5 [94,5; 149,6]	107,6 [88,8; 152,8]	116,9 [75,8; 138,2]	110,0 [84,9; 140,0]	0,405
	Контроль	41,0 [35,7; 51,3]	-	-	34,3 [26,2; 45,2]	0,010
	$P_{ме}$	<0,001*	-	-	<0,001*	
Фосфор, ммоль/л (РИ 0,74-1,52)	ПГПТ	0,89 [0,81; 1,00]	0,96 [0,86; 1,08] (n = 29)	0,99 [0,90; 1,07]	0,91 [0,82; 1,02]	0,025* $P_{0-1} = 0,178, P_{0-3} = 0,007, P_{0-7} = 0,756,$ $P_{1-3} = 0,178, P_{1-7} = 0,301, P_{3-7} = 0,017$
	Контроль	1,21 [1,02; 1,30]	-	-	1,21 [1,07; 1,28]	0,918
	$P_{ме}$	<0,001*	-	-	<0,001*	

ФРФ-23, пмоль/л (РИ не определен)	ПГПТ	0,94 [0,63; 1,72] (n = 27)	-	-	1,05 [0,75; 1,61] (n = 29)	0,839
	Контроль	0,73 [0,40; 1,07] (n = 25)	-	-	0,49 [0,30; 1,20] (n = 25)	0,154
	P_{M2}	0,088	-	-	0,004	
Магний, ммоль/л (РИ 0,70-1,05)	ПГПТ	0,86 [0,81; 0,90]	0,86 [0,81; 0,89] (n = 29)	0,85 [0,81; 0,90]	0,84 [0,78; 0,87]	0,005 $P_{0-1} = 0,641, P_{0-3} = 0,501, P_{0-7} = 0,001^*, P_{1-3} = 0,836, P_{1-7} = 0,006, P_{3-7} = 0,011$
	Контроль	0,81 [0,78; 0,85]	-	-	0,78 [0,74; 0,81]	<0,001*
	P_{M2}	0,006	-	-	0,001*	
ККС в моче, ммоль/ммоль (РИ 0,1–0,8)	ПГПТ	0,76 [0,43; 1,05]	0,64 [0,45; 0,95] (n = 29)	0,80 [0,51; 1,01]	0,81 [0,55; 1,08] (n = 29)	0,316
ФКС в моче, ммоль/ммоль (РИ 1,4–3,5)	ПГПТ	2,72 [2,27; 3,21]	2,50 [2,16; 3,10] (n = 29)	2,59 [2,11; 3,18]	2,87 [2,09; 3,63] (n = 29)	0,601
25(ОН)D ₃ , нг/мл (РИ >30,0)	ПГПТ	23,5 [15,1; 29,8] (n = 29)	35,7 [25,7; 42,7]	41,2 [32,7; 45,7]	38,6 [30,5; 46,3]	<0,001* $P_{0-1} = 0,001^*, P_{0-3} < 0,001^*, P_{0-7} < 0,001^*, P_{1-3} < 0,001^*, P_{1-7} = 0,004, P_{3-7} = 0,214$
	Контроль	18,2 [11,7; 23,4]	-	-	34,4 [29,7; 38,8]	<0,001*
	P_{M2}	0,056	-	-	0,093	
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл (РИ 0,50-5,60)	ПГПТ	1,33 [0,55; 2,34] (n = 29)	1,69 [0,77; 2,81]	2,26 [1,39; 3,19]	2,58 [1,91; 3,74]	<0,001* $P_{0-1} = 0,004, P_{0-3} < 0,001^*, P_{0-7} < 0,001^*, P_{1-3} = 0,011, P_{1-7} < 0,001^*, P_{3-7} = 0,003$
	Контроль	1,19 [0,56; 1,80]	-	-	2,26 [1,70; 3,25]	<0,001*
	P_{M2}	0,649	-	-	0,506	
25(ОН)D ₃ / 24,25(ОН) ₂ D ₃ (РИ 7,0-23,0)	ПГПТ	16,8 [12,7; 27,5] (n = 29)	23,2 [16,5; 37,4]	16,2 [13,9; 23,5]	14,5 [12,0; 18,9]	<0,001* $P_{0-1} = 0,017, P_{0-3} = 0,535, P_{0-7} < 0,001^*, P_{1-3} = 0,003, P_{1-7} < 0,001^*, P_{3-7} < 0,001^*$
	Контроль	15,4 [11,7; 22,8]	-	-	14,9 [11,4; 18,1]	0,041
	P_{M2}	0,231	-	-	0,584	

1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл (РИ 25,0-66,0)	ПГПТ	58,7 [48,8; 70,7] (n = 29)	63,8 [51,9; 84,4]	70,4 [57,1; 88,5]	70,0 [54,8; 88,0]	0,002 P ₀₋₁ = 0,002, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ = 0,044, P ₁₋₃ = 0,641, P ₁₋₇ = 0,277, P ₃₋₇ = 0,121
	Контроль	41,4 [32,7; 56,0]	-	-	46,6 [41,1; 61,1]	0,221
	P _{ме}	<0,001*	-	-	<0,001*	
25(OH)D ₃ / 1,25(OH) ₂ D ₃ (РИ не определен)	ПГПТ	0,37 [0,21; 0,47] (n = 29)	0,48 [0,34; 0,60]	0,57 [0,43; 0,70]	0,59 [0,39; 0,69]	<0,001* P ₀₋₁ <0,001*, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,078, P ₁₋₇ = 0,010, P ₃₋₇ = 0,408
	Контроль	0,37 [0,27; 0,54]	-	-	0,75 [0,54; 0,92]	<0,001*
	P _{ме}	0,448	-	-	0,003	
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ не определен)	ПГПТ	0,97 [0,68; 1,63] (n = 29)	2,66 [1,66; 3,43]	3,72 [2,90; 4,51]	3,34 [2,49; 3,97]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,003, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ <0,001*, P ₁₋₇ = 0,004, P ₃₋₇ = 0,030
	Контроль	1,42 [0,90; 1,80]	-	-	4,19 [3,48; 5,20]	<0,001*
	P _{ме}	0,255	-	-	0,003	
Свободный 25(OH)D, пг/мл (РИ 2,40–35,00)	ПГПТ	5,09 [4,28; 6,16]	7,47 [5,80; 11,28] (n = 26)	9,19 [7,29; 13,09]	8,90 [6,81; 12,51]	<0,001* P ₀₋₁ = 0,002, P ₀₋₃ <0,001*, P ₀₋₇ <0,001*, P ₁₋₃ = 0,001*, P ₁₋₇ = 0,002, P ₃₋₇ = 0,827
	Контроль	5,61 [3,99; 6,84]	-	-	9,76 [6,56; 15,20]	<0,001*
	P _{ме}	0,668	-	-	0,813	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Концентрация 25(OH)D₂ ниже 1 нг/мл отмечалась у всех участников обеих групп. * Статистически значимые различия. P_{ме} – уровень значимости для сравнения между группами в рамках одного визита (с использованием U-критерия Манна-Уитни). P_{ме} – уровень значимости для сравнения между визитами в рамках одной группы (для двух этапов с использованием W-критерия Уилкоксона, более двух – критерия Фридмана); подстрочный индекс в этих значениях для группы ПГПТ указывает дни лабораторных исследований, между которыми проводилось попарное сравнение (с использованием критерия W-критерия Уилкоксона) при значениях p < 0,05 для сравнения более чем двух визитов. пгпгт – количество обследованных лиц с ПГПТ на данном визите. ККС – кальций-креатининовое соотношение, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ПТГ – паратиреоидный гормон, РИ – референсный интервал, ФКС – фосфор-креатининовое соотношение, ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23, муж. – мужчины, жен. – женщины.

Исходно пациенты с ПГПТ имели более высокие значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$), разницы в других параметрах витамина D не было ($p > 0,05$). Среди пациентов с ПГПТ значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ соответствовали недостаточности витамина D у 10 (34,5%) человек, дефициту – у 12 (41,4%) человек, из них у 4 участников был выраженный дефицит витамина D. Таким образом, низкие значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ отмечались у 75,9% (95% ДИ 56,5-89,7%). Группы по статусу витамина D в зависимости от исходного уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы: <10 нг/мл, ≥ 10 и <20 нг/мл, ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл) не отличались ($p = 0,120$).

У 11 (37,9%) пациентов группы ПГПТ отмечались значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше референсного интервала, у остальных – в границах интервала. Шесть (20,1%) пациентов имели значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ниже референсного диапазона (все они соответствовали дефициту витамина D), остальные – в пределах диапазона. Значения $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ были выше референсного интервала у 11 (37,9%) пациентов, при этом 10 (90,9%) из них имели концентрацию $25(\text{OH})\text{D}_3$ ниже 30 нг/мл; 1 (3,4%) пациент группы характеризовался значением $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ниже референсного диапазона, уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у него был 30,5 нг/мл. Значения свободного $25(\text{OH})\text{D}$ были ниже референсного интервала у 2 (6,7%) пациентов, оба относились к выраженному дефициту витамина D, у остальных – укладывались в интервал.

Исходно у пациентов группы ПГПТ общий и альбумин-скорректированный кальций, помимо корреляции друг с другом, были связаны лишь с концентрациями ФРФ-23 на уровне тенденции ($r = 0,464$, $p = 0,015$ и $r = 0,392$, $p = 0,043$, соответственно), корреляции с иными измеренными лабораторными и расчетными параметрами не было ($p > 0,05$). Концентрация ПТГ была связана с большинством параметров витамина D (рис. 2); аналогичные по силе и направлению связи параметров витамина D прослеживались с концентрацией фосфора.

В группе ПГПТ при сравнении в зависимости от исходного значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы: <10 нг/мл, ≥ 10 и <20 нг/мл, ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл) наблюдалась разница в концентрациях ПТГ ($p = 0,027$), фосфора в крови ($p = 0,015$) и ККС ($p = 0,035$) на уровне тенденции. Значение фосфора было ниже у пациентов с уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 10 нг/мл по сравнению с остальными подгруппами на уровне тенденции ($p < 0,05$). Четверо из пяти (80,0%) пациентов с гипофосфатемией характеризовались тяжелым дефицитом витамина D. Также имелась тенденция к более высокой концентрации ПТГ у пациентов с уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 10 нг/мл по сравнению с ≥ 20 и <30 нг/мл, ≥ 30 нг/мл ($p = 0,015$ и $0,025$, соответственно), а также у пациентов с уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 10$ и <20 нг/мл по сравнению с ≥ 20 и <30 нг/мл ($p = 0,044$).

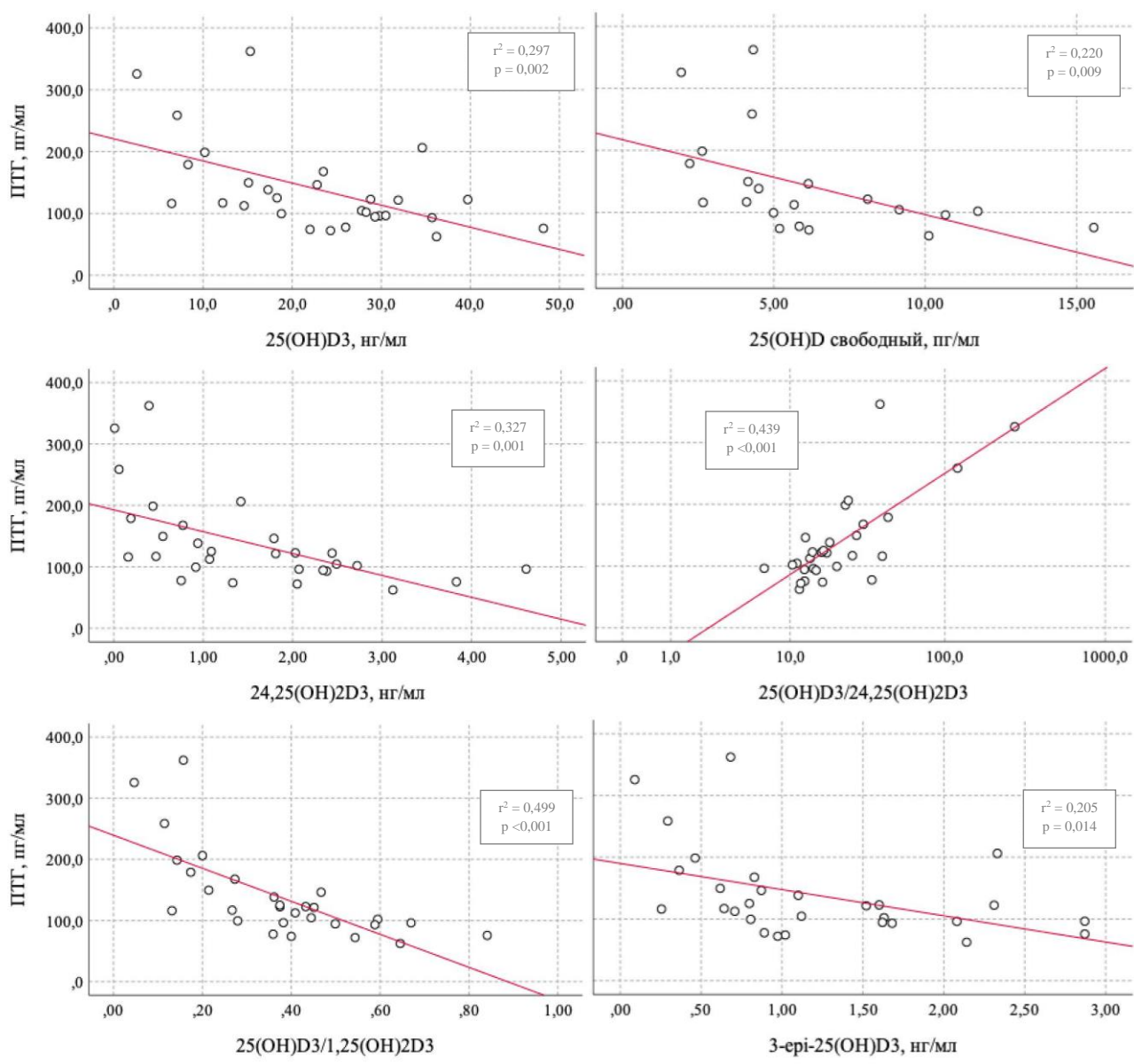


Рисунок 2. Парные линейные зависимости параметров витамина D и значений ПТГ в группе ПГПТ (n = 30) исходно.

Для метаболитов витамина D и их соотношений 29 наблюдений. Для 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ значения представлены на логарифмической шкале. $|A_s|$ для концентраций 25(OH)D₃ составил 0,107, для иных переменных – более 0,25. На графиках указаны r^2 и p для каждой функции линейной регрессии. ПТГ – паратиреоидный гормон, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

Для описания зависимости концентрации 25(OH)D₃ от значений ПТГ и фосфора у пациентов с ПГПТ построена прогностическая модель методом множественной линейной регрессии ($|A_s| = 0,107, 0,029$ и $1,850$ для концентраций 25(OH)D₃, фосфора, ПТГ, соответственно); метод отбора переменных – ввод:

$$Y_D = 4,52 + 29,0 \times X_P - 0,06 \times X_{ПТГ},$$

где Y_D – концентрация 25(OH)D₃ в нг/мл, X_P – концентрация фосфора в ммоль/л, $X_{ПТГ}$ – концентрация ПТГ в пг/мл ($r = 0,627$, $p = 0,002$, скорректированный $r^2 = 0,346$). Парные зависимости переменных представлены на Рисунке 3.

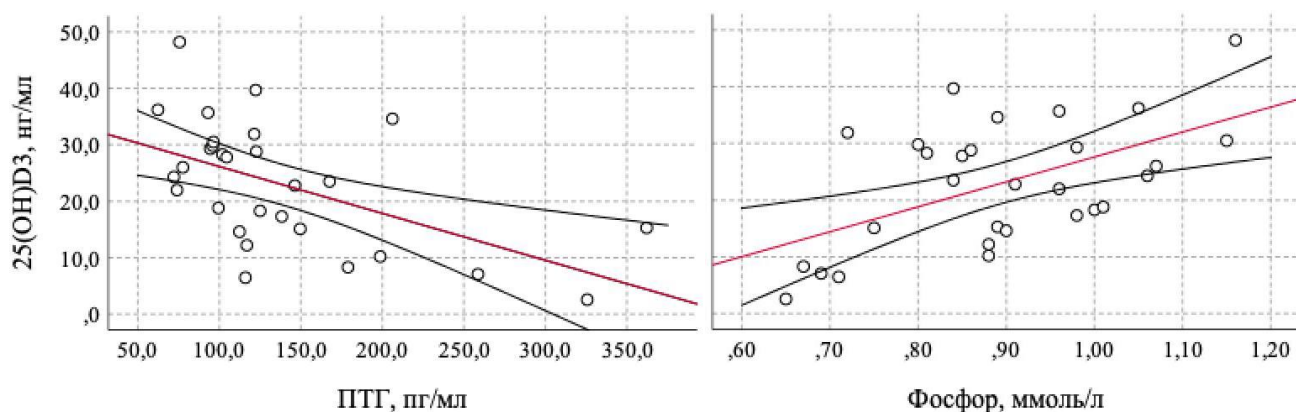


Рисунок 3. Парные линейные зависимости концентрации 25(OH)D₃ от значений ПТГ и фосфора в группе ПГПТ (n = 29) исходно.

Зависимость концентрации 25(OH)D₃ (нг/мл) от ПТГ описывалась формулой: $34,5 - \text{концентрация ПТГ (нг/мл)} \times 0,08$ ($r = 0,545$, $p = 0,002$, скорректированный $r^2 = 0,271$), при значении ПТГ 56,3 нг/мл и выше следует ожидать значения 25(OH)D₃ ниже 30 нг/мл; от фосфора: $43,9 \times \text{концентрация фосфора (ммоль/л)} - 16,3$ ($r = 0,548$, $p = 0,002$, скорректированный $r^2 = 0,274$), при значении фосфора ниже 1,05 ммоль/л следует ожидать значения 25(OH)D₃ ниже 30 нг/мл, а при значениях фосфора ниже референсного интервала (нижняя граница 0,74 ммоль/л) – значения 25(OH)D₃ менее 16,2 нг/мл. Черные изогнутые линии отображают значения 95% доверительного интервала для каждой функции. ПТГ – паратиреоидный гормон, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

После приема колекальциферола в группе ПГПТ отмечена тенденция к увеличению концентрации альбумин-скорректированного кальция на третий и седьмой дни ($p_{0-3} = 0,049$, $p_{0-7} = 0,038$); разницы в показателе между днями 3 и 7 не было ($p = 0,959$), концентрация общего кальция оставалась стабильной ($p = 0,115$). Также имела тенденция к увеличению значения фосфора на третий день ($p_{0-3} = 0,007$) и его разрешению на седьмой ($p_{3-7} = 0,017$). Медиана прироста уровня фосфора к третьему дню составила 0,05 [0,00; 0,16] ммоль/л; гиперфосфатемия развилась у трех (10,3%) пациентов, но во всех трех случаях разрешилась к концу наблюдения. Концентрации фосфора на седьмой день не отличались от наблюдаемых исходно ($p = 0,756$). У четырех из пяти (80,0%) пациентов с исходной гипофосфатемией она разрешилась к седьмому дню. Группа также характеризовалась снижением концентрации магния на седьмой день

($p_{0-7} = 0,001$), ни у кого из участников показатель не был за пределами референсного интервала. Изменений в значениях ПТГ, ФРФ-23, креатинина, альбумина, ККС и ФКС отмечено не было ($p > 0,05$). В день 7 между группами сохранялись исходные различия; помимо этого, разница в концентрации магния достигла значимости ($p = 0,001$), в значении ФРФ-23 – тенденции ($p = 0,004$).

Выделена группа пациентов, характеризовавшаяся значимым транзиторным повышением содержания фосфора в крови с учетом его биологической и

аналитической вариаций – 6 из 29 (26,7% (95% ДИ 8,0-39,7%)). Проведено сравнение групп, разделенных по наличию такого повышения. Разницы во всех исходных параметрах, кроме альбумина (значения которого были выше на уровне тенденции в группе повышения фосфора ($p = 0,041$)), не было ($p > 0,05$).

Концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ПГПТ увеличивались на первый и третий дни по сравнению с предыдущим визитом ($p_{0-1} = 0,001$ и $p_{1-3} < 0,001$), но затем стабилизировались ($p_{3-7} = 0,214$). Значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ увеличивались от визита к визиту на протяжении всего наблюдения на уровне тенденции ($p_{0-1} = 0,004$, $p_{1-3} = 0,011$, $p_{3-7} = 0,003$). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не менялся до третьего дня включительно, однако к седьмому дню существенно снизился ($p < 0,001$ при сравнении со всеми остальными днями). Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ имела тенденцию к повышению на первый день ($p = 0,002$), а ко дню 3 это повышение стало более явным ($p_{0-3} < 0,001$), при этом разницы между днями 1 и 3 не наблюдалось ($p = 0,641$); значения показателя на седьмой день не отличались от таковых в дни 1 и 3 ($p_{1-7} = 0,277$, $p_{3-7} = 0,121$), уровень значимости для сравнения с днем 0 соответствовал тенденции ($p = 0,044$). Уровень $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при этом увеличился к первому дню по сравнению с исходным ($p < 0,001$), а затем оставался стабильным до конца наблюдения ($p_{1-3} = 0,078$, $p_{1-7} = 0,408$); изменение показателя при сравнении дней 1 и 7 соответствовало тенденции ($p = 0,010$). Значения 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ увеличились ко дню 3 ($p_{0-3} < 0,001$), а затем имели тенденцию к снижению ($p_{1-7} = 0,030$). Концентрации свободного $25(\text{OH})\text{D}$ увеличились ко дню 3 ($p_{0-3} < 0,001$), затем стабилизировались ($p_{3-7} = 0,827$).

В конце наблюдения все пациенты с ПГПТ имели значения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном интервале, четверо характеризовались повышением $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, трое из них не достигли нормальных концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$; 17 (56,7%) участников имели повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 9 из которых исходно имели высокие значения показателя. Концентрации свободного $25(\text{OH})\text{D}$ укладывались в референсный диапазон у всех участников. На седьмой день между группами сохранилась исходная разница в концентрациях $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$). Также группа ПГПТ имела тенденцию к более низким значениям $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p = 0,003$) и 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p = 0,003$).

Средний прирост концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ПГПТ к седьмому дню составил 16,5 (95% ДИ 14,5-18,5) нг/мл ($p = 0,518$ для критерия Шапиро-Уилка), ни у одного из участников на седьмой день показатель не превысил 60 нг/мл. Достигли значений $25(\text{OH})\text{D}_3$ более 30 нг/мл все пациенты с исходной недостаточностью и только 5 из 12 (41,7%) с исходным дефицитом витамина D. Прирост концентрации 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ был ниже у пациентов с ПГПТ (2,01 [1,69; 2,63] против 2,90 [2,03; 3,80] нг/мл в группе сравнения, $p = 0,004$), разницы в изменении других параметров витамина D не было ($p > 0,05$). При сравнении

увеличения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ПГПТ отмечалась тенденция к более значимому приросту в подгруппе с исходным выраженным дефицитом по сравнению с недостаточностью и нормальным уровнем витамина D ($p = 0,018$ и $p = 0,024$, соответственно). В группе ПГПТ исходные значения ПТГ коррелировали с изменением уровней $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,666$, $p < 0,001$), а также $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,484$, $p = 0,007$) и свободного $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = -0,413$, $p = 0,023$) на уровне тенденции, но не с изменением концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p = 0,941$).

В день 7 группа ПГПТ имела связь ПТГ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,596$, $p = 0,001$), $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,613$, $p < 0,001$) и $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,557$, $p = 0,001$), а также с $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = -0,463$, $p = 0,010$), свободным $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = -0,430$, $p = 0,018$) на уровне тенденции. Альбумин-скорректированный кальций, помимо общего кальция, был связан с $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = -0,361$, $p = 0,050$) на уровне тенденции, ФРФ-23 не коррелировал ни с одним из параметров ($p > 0,05$).

Оценка метаболизма витамина D у пациентов с гипопаратиреозом

В исследование вошли 38 пациентов с ГипоПТ и 38 условного здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Половозрастные характеристики и ИМТ пациентов с ГипоПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		<i>P</i>
	ГипоПТ (n = 38)	Контроль (n = 38)	
Мужской пол	3 (7,9%)	6 (15,8%)	0,316
Возраст, лет	51,8 [39,1; 60,8]	49,8 [37,4; 60,0]	0,755
ИМТ, кг/м ²	28,6 [24,3; 32,0]	26,4 [23,9; 29,3]	0,184

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием двустороннего точного критерия Фишера). ГипоПТ – гипопаратиреоз, ИМТ – индекс массы тела.

Тридцать шесть (94,7%) пациентов с ГипоПТ имели послеоперационную этиологию заболевания, длительность его составила 63,3 [20,1; 128,3] месяцев. Пациенты изучаемой группы получали следующую терапию основного заболевания: 36 (94,7%) принимали препараты кальция (суточная доза в пересчете на элементарный кальций 2000 [1500; 3000] мг), 33 (86,8%) – альфакальцидол (суточная доза 1,5 [1,0; 2,0] мкг), 30 (78,9%) – препараты колекальциферола (суточная доза 2000 [600; 2542] МЕ), 6 (15,8%) – препараты магния, 6 (15,8%) – тиазидные или тиазидоподобные диуретики. Один (2,6%) пациент в дополнение к лечению альфакальцидолом (1,0 мкг в сутки) принимал кальцитриол (1,0 мкг в сутки), один (2,6%) пациент принимал севеламер. Результаты исследуемых показателей пациентов с ГипоПТ и группы сравнения представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ и группы сравнения.

Параметр	Группа		P	РИ
	ГипоПТ (n=38)	Контроль (n=38)		
Креатинин, мкмоль/л	79,9 [72,5; 87,5]	68,0 [64,9; 76,5]	0,002	63,0-110,0 (мужчины) 50,0-98,0 (женщины)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 [66; 98]	96 [84; 105]	0,001*	-
Альбумин, г/л	44,8 [42,6; 45,8]	45,0 [44,0; 46,7]	0,268	35,0-50,0
Кальций общий, ммоль/л	2,11 [1,92; 2,25]	2,38 [2,34; 2,43]	<0,001*	2,15-2,55
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	2,01 [1,84; 2,15]	2,29 [2,23; 2,34]	<0,001*	2,15-2,55
ПТГ, пг/мл	5,7 [4,3; 8,9] (n=29)	39,6 [34,2; 47,0]	<0,001*	15,0-65,0
Фосфор, ммоль/л	1,54 [1,41; 1,76]	1,21 [1,05; 1,30]	<0,001*	0,74-1,52
Кальций-фосфорное произведение, ммоль ² /л ²	3,10 [2,83; 3,49]	2,68 [2,49; 2,98]	<0,001*	-
Магний, ммоль/л	0,74 [0,71; 0,80]	0,82 [0,78; 0,86]	<0,001*	0,70-1,05
25(ОН)D ₃ , нг/мл	34,6 [29,5; 42,1]	23,9 [16,8; 29,7]	<0,001*	≥30,0
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	3,78 [2,93; 5,12]	1,70 [0,70; 2,55]	<0,001*	0,50-5,60
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	8,9 [7,5; 11,3]	15,8 [10,9; 19,7]	<0,001*	7,0-23,0
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	66,6 [46,2; 95,7]	47,6 [36,4; 64,6]	0,001*	25,0-66,0
25(ОН)D ₃ /1,25(ОН) ₂ D ₃	0,51 [0,44; 0,72]	0,47 [0,30; 0,63]	0,100	-
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	3,30 [2,44; 4,60]	1,65 [1,18; 2,66]	<0,001*	-

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Значимые различия при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни). ГипоПТ – гипопаратиреоз, РИ – референсный интервал, ПТГ – паратиреоидный гормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

У пациентов с ГипоПТ отмечены более низкие значения ПТГ, кальция общего, альбумин-скорректированного кальция, магния, рСКФ и более высокие значения фосфора, кальций-фосфорного произведения по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,001$), соответствующее различие в значениях креатинина имело тенденцию к значимости ($p = 0,002$). Значения фосфора выше референсного диапазона отмечались у 20 (52,6%) пациентов с ГипоПТ, у остальных – укладывались в интервал. Концентрация магния была ниже референсного интервала у 8 (21,1%) пациентов, у остальных – в границах интервала.

Все участники обеих групп имели значения 25(ОН)D₂ ниже 1 нг/мл. Группа ГипоПТ характеризовалась более высокими концентрациями 25(ОН)D₃, 1,25(ОН)₂D₃, 24,25(ОН)₂D₃ и 3-epi-25(ОН)D₃ ($p \leq 0,001$) и более низким значением 25(ОН)D₃/24,25(ОН)₂D₃ ($p < 0,001$); различий в 25(ОН)D₃/1,25(ОН)₂D₃ выявлено не ($p = 0,100$).

В группе ГипоПТ у 27 (71,1%) уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ был выше 30 нг/мл (включая 5 из 8 (62,5%) пациентов, не принимающих колекальциферол), у 10 (26,3%) – отмечалась недостаточность, у 1 (2,6%) – дефицит витамина D. Также 20 (52,6%) пациентов характеризовались концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше референсного диапазона, остальные имели показатель в пределах диапазона. Помимо этого, 32 (84,2%) участника имели значение $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном интервале, 6 (15,8%) – выше его (все они характеризовались уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ выше 45 нг/мл); 31 (81,6%) имели значение $25(\text{OH})\text{D}_3/24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в референсном диапазоне и 7 (18,4%) – ниже его, четверо из последних характеризовались недостаточностью витамина D, трое – достаточными уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3$.

У пациентов с ГипоПТ значения кальция, фосфора, их произведения и магния не коррелировали с метаболитами витамина D, их соотношениями, ПТГ и дозами лекарственных препаратов ($p > 0,05$). Отмечена значимая корреляционная связь значений $25(\text{OH})\text{D}_3$ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,564$, $p < 0,001$), $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,681$, $p < 0,001$) и тенденция к связи с $3\text{-ері-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,466$, $p = 0,003$) и ПТГ ($r = 0,387$, $p = 0,038$). Значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ имели тенденцию к связи с $3\text{-ері-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($r = 0,475$, $p = 0,003$), ПТГ ($r = 0,401$, $p = 0,031$) и длительностью ГипоПТ ($r = -0,344$, $p = 0,035$). Графическое отображение зависимостей $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и ПТГ, $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группах представлено на Рисунке 4.

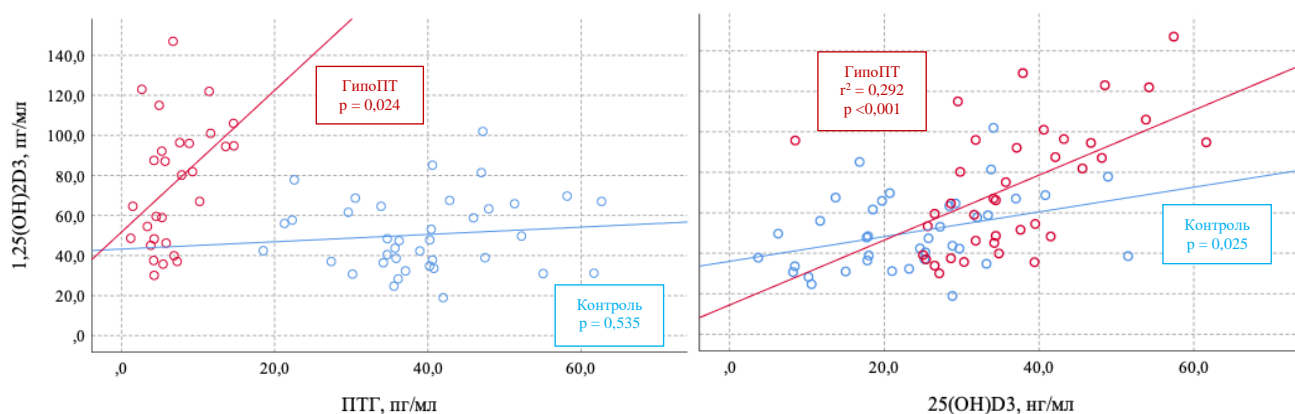


Рисунок 4. Парные линейные зависимости концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от значений ПТГ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группах ГипоПТ ($n = 38$) и сравнения ($n = 38$).

Красными элементами представлены результаты для группы ГипоПТ, синими – для группы сравнения. Для ПТГ в группе ГипоПТ 29 наблюдений. $|A_s|$ для концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ в группе ГипоПТ и концентраций ПТГ в группе сравнения составил менее 0,25, для остальных показателей – более 0,25. На графиках указаны p для каждой из функций линейной регрессии, при p менее 0,001 также указан r^2 . ГипоПТ – гипопаратиреоз, ПТГ – паратиреоидный гормон.

Проведено сравнение пациентов с ГипоПТ в зависимости от значения $25(\text{OH})\text{D}_3$ (подгруппы: <30 нг/мл ($n = 11$), ≥ 30 нг/мл ($n = 27$)). Подгруппы не отличались по всем исследуемым параметрам ($p > 0,05$). При аналогичном

сравнении по уровню $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (подгруппы: $\leq 66,0$ пг/мл ($n = 18$), $> 66,0$ пг/мл ($n = 20$)) отмечались более высокие концентрации ПТГ, $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($p = 0,001$ для всех сравнений) и более низкие значения $25(\text{OH})\text{D}_3/1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($p < 0,001$) при концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ выше референсного интервала.

Для оценки зависимости показателей от компенсации ГипоПТ пациенты были разделены на компенсированных (к-ГипоПТ) и некомпенсированных (нк-ГипоПТ) на основании значения альбумин-скорректированного кальция (точка деления $2,10$ ммоль/л) (табл. 5). Принимаемая дозировка колекальциферола была выше ($p = 0,023$) на уровне тенденции в группе к-ГипоПТ.

Таблица 5. Основные характеристики пациентов с ГипоПТ ($n = 38$) в зависимости от статуса компенсации.

Параметр	к-ГипоПТ (n=14)	нк-ГипоПТ (n=24)	P
Мужской пол	1 (7,1%)	2 (8,3%)	1,000
Возраст, лет	53,6 [45,6; 60,8]	47,7 [38,3; 61,6]	0,560
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 [23,6; 35,7]	27,2 [24,4; 31,5]	0,247
Послеоперационная этиология ГипоПТ	13 (92,9%)	23 (95,8%)	1,000
Продолжительность ГипоПТ, месяцы	59,1 [25,0; 128,3]	67,0 [18,7; 116,8]	0,917
Принимаемая дозировка препаратов кальция в сутки в пересчете на элементарный, мг	2000 [1500; 3000]	2000 [1250; 3000]	0,361
Принимаемая дозировка альфакальцидола в сутки, мкг	2,0 [1,0; 2,3]	1,4 [1,0; 2,0]	0,180
Принимаемая дозировка колекальциферола в сутки, МЕ	2250 [2000; 3200]	1315 [0; 2321]	0,023
Прием препаратов магния	1 (7,1%)	5 (20,8%)	0,383
Прием тиазидных или тиазидоподобных диуретиков	2 (14,3%)	4 (16,7%)	1,000

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3] (сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни), качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот (сравнивались с использованием двустороннего точного критерия Фишера). ГипоПТ – гипопаратиреоз, к-ГипоПТ – компенсированный гипопаратиреоз, нк-ГипоПТ – некомпенсированный гипопаратиреоз.

Группы ожидаемо различались по концентрациям общего и альбумин-скорректированного кальция ($p < 0,001$), более высокие концентрации магния в к-ГипоПТ отмечались на уровне тенденции ($p = 0,050$), различий в иных показателях не было ($p > 0,05$) (табл. 6).

В обеих группах не было выявлено значимой корреляции показателей кальция, фосфора, кальций-фосфорного произведения и магния ни с одним из исследуемых метаболитов витамина D, их соотношениями и дозировками принимаемых лекарственных препаратов ($p > 0,05$). Группа нк-ГипоПТ характеризовалась линейной связью $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,654$, $p = 0,001$), чего не наблюдалось в группе к-ГипоПТ ($p = 0,240$) (рис. 5).

Таблица 6. Результаты исследуемых лабораторных и расчетных показателей пациентов с ГипоПТ (n = 38) в зависимости от статуса компенсации.

Параметр	к-ГипоПТ (n=14)	нк-ГипоПТ (n=24)	P	РИ
Креатинин, мкмоль/л	88,9 [83,9; 97,3]	74,1 [68,3; 80,3]	<0,001*	63,0-110,0 (мужчины) 50,0-98,0 (женщины)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	66 [62; 74]	91 [78; 99]	0,002	-
Альбумин, г/л	45,0 [43,7; 46,7]	43,9 [42,1; 45,3]	0,100	35,0-50,0
Кальций общий, ммоль/л	2,26 [2,25; 2,43]	2,00 [1,84; 2,10]	<0,001*	2,15-2,55
Кальций альбумин-скорректированный, ммоль/л	2,17 [2,14; 2,26]	1,93 [1,74; 2,00]	<0,001*	2,15-2,55
ПТГ, пг/мл	7,3 [5,6; 8,6] (n=11)	4,9 [3,8; 8,9] (n=18)	0,102	15,0-65,0
Фосфор, ммоль/л	1,53 [1,31; 1,64]	1,59 [1,43; 1,91]	0,144	0,74-1,52
Кальций-фосфорное произведение, ммоль ² /л ²	3,27 [3,09; 3,51]	2,99 [2,76; 3,45]	0,120	-
Магний, ммоль/л	0,77 [0,73; 0,84]	0,74 [0,68; 0,78]	0,050	0,7-1,05
25(ОН)D ₃ , нг/мл	33,1 [29,5; 45,6]	35,3 [29,5; 41,1]	0,988	≥30,0
24,25(ОН) ₂ D ₃ , нг/мл	4,35 [2,93; 5,19]	3,71 [2,99; 4,85]	0,709	0,50-5,60
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН) ₂ D ₃	8,9 [6,9; 11,5]	9,1 [7,7; 11,1]	0,823	7,0-23,0
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	81,1 [46,2; 95,7]	62,1 [46,7; 94,1]	0,601	25,0-66,0
25(ОН)D ₃ /1,25(ОН) ₂ D ₃	0,53 [0,39; 0,69]	0,51 [0,44; 0,74]	0,622	-
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	3,61 [2,60; 5,26]	3,11 [2,29; 4,05]	0,152	-

Примечания: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. * Значимые различия при сравнении между группами (U-критерий Манна-Уитни). ГипоПТ – гипопаратиреоз, к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза, нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза, РИ – референсный интервал, ПТГ – паратиреоидный гормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

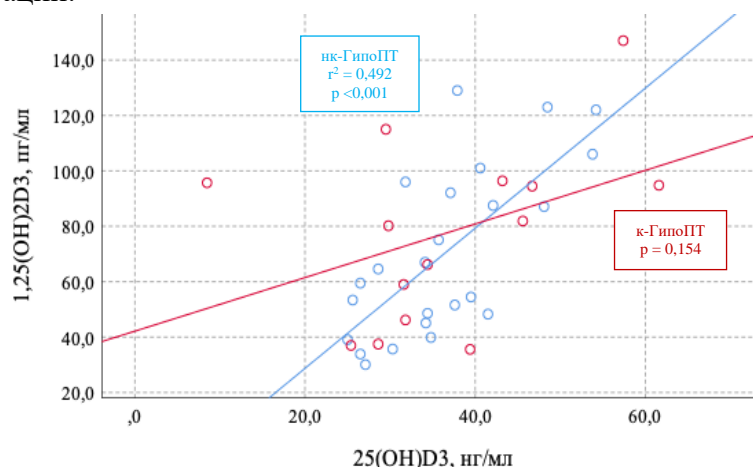


Рисунок 5. Парные линейные зависимости концентрации 1,25(ОН)₂D₃ от 25(ОН)D₃ в группах к-ГипоПТ (n = 14) и нк-ГипоПТ (n = 24).

Красными элементами представлены результаты для группы к-ГипоПТ, синими – для нк-ГипоПТ. |A_s| для 25(ОН)D₃ в к-ГипоПТ составил 0,037, для остальных переменных в обеих группах – более 0,25. На графиках указаны значения p для каждой из функций парной линейной регрессии, при p менее 0,001 также указан r². к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза, нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии по сравнению с условно здоровыми лицами вне приема препаратов витамина D характеризуются более высокими значениями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и сопоставимыми уровнями других метаболитов витамина D и их соотношений, косвенно отражающих активность основных ферментов метаболизма витамина D. Сниженные концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ широко распространены (56,5-89,7%) среди данной когорты пациентов.
2. Однократный прием 150 000 МЕ колекальциферола пациентами с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии не приводит к усугублению гиперкальциемии также, как и к другим стойким клинически значимым изменениям в биохимических показателях крови и мочи и уровнях ПТГ и ФРФ-23 в крови в течение недели после приема; явные биохимические предпосылки к их развитию на более поздних сроках отсутствуют. В ряде случаев (8,0-39,7%) может наблюдаться клинически значимое транзиторное повышение содержания фосфора в крови, предикторов которого в данной работе выявить не удалось.
3. На фоне однократного приема 150 000 МЕ колекальциферола пациенты с ПГПТ без выраженной гиперкальциемии характеризуются большей активацией, меньшей эпимеризацией и схожей инактивацией витамина D по сравнению с условно здоровыми лицами. Данная терапия к седьмому дню после приема приводит к увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ на 14,5-18,5 нг/мл у указанных пациентов.
4. Пациенты с ГипоПТ, получающие стандартную лекарственную терапию, в большинстве своем характеризуются целевыми концентрациями $25(\text{OH})\text{D}_3$, супрафизиологическими значениями $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и повышенной продукцией $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с условно здоровыми лицами, что может быть обусловлено как проводимой терапией, так и патофизиологией заболевания.
5. Особенности метаболизма витамина D не являются распространенным препятствием к достижению компенсации ГипоПТ. Некомпенсированная гипокальциемия при ГипоПТ ассоциирована со взаимосвязью концентраций $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, вероятно, за счет прямого влияния концентрации кальция в крови на процесс активации витамина D.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае недоступности определения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с ПГПТ значения фосфора и ПТГ в крови могут использоваться в качестве предикторов данного показателя.
2. Рутинное определение спектра метаболитов витамина D при ведении пациентов с ПГПТ и ГипоПТ не рекомендовано.

3. Пациентам с ПГПТ и выраженной гиперкальциемией ($\geq 3,00$ ммоль/л) болюсный прием колекальциферола в дозе 150 000 МЕ и выше не рекомендован в связи с наличием биохимических предпосылок к возможному усугублению гиперкальциемии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Zhukov A.**, Povaliaeva A., Abilov Z., Kovaleva E., Usoltseva L., Eremkina A., Ioutsi V., Dzeranova L., Pigarova E., Rozhinskaya L., Mokrysheva N. Parameters of Vitamin D Metabolism in Patients with Hypoparathyroidism // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. 1279. doi: 10.3390/metabo12121279
2. Povaliaeva A., **Zhukov A.**, Bogdanov V., Bondarenko A., Senko O., Kuznetsova A., Kodryan M., Ioutsi V., Pigarova E., Rozhinskaya L., Mokrysheva N. Evaluation of the Age-Specific Relationship Between PTH and Vitamin D Metabolites // *Bone Reports*. – 2024. – Vol. 22. – P. 101800. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101800
3. Маганева И., Пигарова Е., Шульпекова Н., Дзеранова Л., Еремкина А., Милютин А., Поваляева А., **Жуков А.**, Богданов В., Рожинская Л., Мокрышева Н. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом // *Проблемы Эндокринологии*. – 2021. – Т. 67. – № 6. – С. 68-79. doi: 10.14341/probl12851
4. Povaliaeva A., Pigarova E., **Zhukov A.**, Bogdanov V., Dzeranova L., Mel'nikova O., Pekareva E., Malysheva N., Ioutsi V., Nikankina L., Rozhinskaya L. Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. 3873. doi: 10.3390/nu12123873
5. **Zhukov A.**, Povaliaeva A., Pigarova E., Dzeranova L., Bogdanov V., Ioutsi V., Rozhinskaya L. OR13-01 Comparison of Vitamin D Metabolism in Deficient and Sufficient States // *Journal of the Endocrine Society*. – 2020. – Vol. 4. – № Suppl. 1. – P. OR13-01. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1869
6. **Zhukov A.**, Povaliaeva A., Bogdanov V., Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L. Functional Changes in 24-hydroxylase and 1α -hydroxylase Activities in the State of Profound Vitamin D Deficiency // *The Journal of Bone and Mineral Research*. – 2022. – Vol. 37. – № Suppl. 1. doi: 10.1002/jbmr.4515
7. Maganeva I., Povaliaeva A., Bogdanov V., **Zhukov A.**, Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L., Mokrysheva N. Cholecalciferol Bolus Treatment in Mild Primary Hyperparathyroidism: Effects on Vitamin D Metabolism and Calcium-Phosphorus Parameters // *Osteoporosis International*. – 2021. – Vol. 32. – № Suppl. 1. – P. 119–410. doi: 10.1007/s00198-021-06125-9

8. **Zhukov A.**, Povaliaeva A., Abilov Z., Eremkina A., Kovaleva E., Pigarova E., Usoltseva L., Dzeranova L., Rozhinskaya L., Mokrysheva N. Vitamin D Metabolism in Patients with Hypoparathyroidism // Journal of Bone and Mineral Research. – 2023. – Vol. 38. – № Suppl. 1. – P. S1–S364. doi: 10.1002/jbmr.4779
9. **Жуков А.**, Поваляева А., Пигарова Е., Богданов В., Дзеранова Л., Иоутси В., Малышева Н., Рожинская Л. Динамика метаболитов витамина D в условиях болюсной терапии колекальциферолом у здоровых лиц // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 53-53. doi: 10.14341/osteo13020

Список основных сокращений

1,25(ОН)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол
 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол
 24,25(ОН)₂D – 24,25-дигидроксивитамин D
 3-epi-25(ОН)D – 3-эпи-25-гидроксивитамин D
 95% ДИ – 95% доверительный интервал
 ГипоПТ – гипопаратиреоз
 ИМТ – индекс массы тела
 к-ГипоПТ – группа компенсированного гипопаратиреоза
 ККС – кальций-креатининовое соотношение
 МЕ – международные единицы
 нк-ГипоПТ – группа некомпенсированного гипопаратиреоза.
 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 РИ – референсный интервал
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 ФКС – фосфор-креатининовое соотношение
 ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23
 Ме – медиана
 Q1 – первый квартиль
 Q3 – третий квартиль