

КОВАЛЕВА Елена Владимировна

**Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений  
заболевания и персонализация ведения пациентов**

3.1.19 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научный руководитель: **Мокрышева Наталья Георгиевна**  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Суплотова Людмила Александровна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом  
эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного  
профессионального развития ФГБОУ ВО "Тюменский  
государственный медицинский университет" Минздрава  
России

**Юренева Светлана Владимировна**  
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной  
работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии департамента  
профессионального образования ФГБУ «НМИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени академика В.И.  
Кулакова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования "Российский  
национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова" Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года, в \_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр 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](http://www.endocrincentr.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность научной проблемы

Гипопаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. На сегодняшний день распространенность хронического гипопаратиреоза по данным зарубежных исследований составляет 23-46 случаев на 100 000 населения с преобладанием послеоперационного гипопаратиреоза (63-91%) [1]. В Российской Федерации (РФ) крупных эпидемиологических исследований по данной проблеме не проводилось.

В отсутствие адекватного динамического наблюдения у пациентов с длительным анамнезом заболевания развиваются множественные осложнения со стороны жизненно важных органов, в частности кальцификация мочевыделительной системы (нефрокальциноз, нефролитиаз с последующим присоединением почечной недостаточности), мягких тканей и головного мозга; сердечно-сосудистой системы; органов зрения. Хронический гипопаратиреоз ассоциирован с патологией костно-мышечного аппарата, в том числе со снижением скорости костного ремоделирования и, как следствие, потенциальным риском переломов, а также развитием психоневрологических расстройств и резким снижением качества жизни пациентов [2].

Актуальным вопросом остается поиск ранних предикторов данных осложнений, которые до сих пор четко не определены [3,4]. Выявление отрезных точек возникновения и прогрессирования осложнений, а также взаимосвязей между биохимическими, клиническими и инструментальными параметрами необходимо для понимания их вклада в течение заболевания и разработки персонализированных алгоритмов ведения пациентов. Разработка четких критериев неадекватного контроля хронического гипопаратиреоза и методов их коррекции необходима для повышения качества оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

Лечение хронического гипопаратиреоза неразрывно связано с понятиями достижения или «недостижения» компенсации заболевания. Патогенетическое лечение препаратами рекомбинантного человеческого ПТГ (рчПТГ) в настоящее время недоступно на территории РФ, поэтому в качестве стандартной терапии гипопаратиреоза в основном применяются активные метаболиты/аналоги витамина D и препараты кальция [5,6]. Сохранение симптомов заболевания и развитие/прогрессирование осложнений, несмотря на поддержание целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с гипопаратиреозом, диктует необходимость всесторонней оценки и правильной интерпретации результатов обследования. Наличие целевого уровня кальция сыворотки крови в ранние утренние часы на фоне приема стандартной терапии может быть не достаточным критерием для определения компенсации заболевания. Учитывая достаточно короткий период полувыведения препаратов активных форм витамина D, с целью поддержания целевых значений кальция крови их прием должен осуществляться до нескольких раз в сутки. Изучение суточного профиля кальциемии у пациентов с гипопаратиреозом на фоне приема стандартной терапии необходимо для оценки действия препаратов в течение суток. Это позволит зафиксировать колебания уровня кальция крови, которые могут лежать в основе несоответствия лабораторной и клинической компенсации гипопаратиреоза.

В свою очередь назначение нативных форм витамина D (колекальциферол) в рамках комбинации с активными метаболитами/аналогами витамина D у пациентов с гипопаратиреозом представляется необходимым как для компенсации сопутствующего дефицита/недостаточности 25(ОН)витамина D (25ОН)D и реализации его «внескелетных» эффектов, так и для поддержания более стабильного профиля кальциемии в течение суток.

### **Цель научного исследования**

Оценить клинико-демографические характеристики, спектр и характер осложнений хронического гипопаратиреоза, установить предикторы их развития с целью оптимизации алгоритмов диагностики, мониторинга и персонализированного лечения.

### **Задачи научного исследования**

1. Провести анализ этиологической структуры хронического гипопаратиреоза на основании анализа всероссийского регистра пациентов с гипопаратиреозом.
2. Проанализировать частоту и спектр осложнений длительного течения гипопаратиреоза на основании анализа всероссийского регистра пациентов с гипопаратиреозом.
3. Изучить взаимосвязь клинических, биохимических и инструментально установленных параметров с развитием осложнений заболевания для поиска предикторов их развития.
4. Оценить суточные профили кальциемии и кальциурии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом в зависимости от обеспеченности 25(OH)D.
5. Разработать и предложить критерии компенсации пациентов с хроническим гипопаратиреозом и показания к проведению суточной оценки кальциемии.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые в РФ выполнен масштабный комплексный анализ ключевых эпидемиологических и клинических характеристик, лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом на основании данных всероссийского онлайн-регистра.
2. Впервые в РФ разработан алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), внедренный на онлайн-платформе всероссийского регистра гипопаратиреоза, призванный улучшить качество диагностики и лечения пациентов с данной нозологией.
3. Впервые в РФ проведена оценка суточного профиля кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом, в том числе при различных уровнях 25(OH)D.
4. Впервые в РФ разработаны критерии оценки степени компенсации гипопаратиреоза и показания к использованию нового метода суточного анализа кальциемии для выявления эпизодов «скрытых» гипо- и гиперкальциемий на фоне стандартной терапии и персонализированного подбора доз и кратности приема препаратов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Полученные результаты являются основой оптимизации алгоритмов диагностики, персонализированного лечения и мониторинга пациентов с хроническим гипопаратиреозом, обосновывают необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода и преемственности лечения.
2. В работе описаны ключевые клинико-эпидемиологические характеристики хронического гипопаратиреоза на основании данных всероссийского регистра, что позволило установить наиболее значимые предикторы развития осложнений.
3. Разработан алгоритм СППВР, призванный помочь специалистам в условиях реальной клинической практики следовать алгоритмам надлежащей диагностики и лечения хронического гипопаратиреоза.
4. Представлен новый инструмент оценки состояния кальциемии путем проведения суточного профиля для персонализированного подбора доз и кратности приема лекарственных препаратов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При длительном течении гипопаратиреоза развиваются осложнения со стороны почек (нефролитиаз у 35%, 95% ДИ: 29%-41%, нефрокальциноз у 12%, 8%-17%; снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у 25%, 21%-29%), органов зрения (катаракта у 47%, 38%-56%) и головного мозга (кальцификация базальных ганглиев в 53% случаев, 38%-68%).

2. Поиск предикторов развития осложнений хронического гипопаратиреоза продемонстрировал, что поддержание низконормальных показателей кальциемии (<1,97 ммоль/л по альбумин-скорректированному, <2,12 ммоль/л по общему и <1,08 по ионизированному кальцию) ассоциировано с отсутствием функциональных нарушений почек, а в сочетании с сохранением целевых показателей суточной кальциурии (<4,02 ммоль/сут) - и структурных нарушений почек; поддержание уровня ионизированного кальция крови более 1,03 ммоль/л ассоциировано с отсутствием развития катаракты.

3. Достижение нормального уровня 25(ОН)D улучшает состояние кальциемии как у лиц без нарушений минерального обмена, так и у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

4. Компенсация хронического гипопаратиреоза устанавливается на основании достижения низконормальных показателей кальция крови (2,0-2,2 ммоль/л), нормофосфатемии и целевого уровня кальция в суточной моче (до 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента). Наличие критериев субкомпенсации хронического гипопаратиреоза является показанием к проведению суточной оценки кальциемии для выявления «скрытых» гипо-/гиперкальциемий и персонализированной коррекции лечения.

### **Апробация работы**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 24 марта 2022 года на совместном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на научных конференциях: 5-ая конференция Европейского общества молодых эндокринологов (г. Порту, Португалия, 2017 г.), VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, Россия, 2019 г.), 7-мая конференция Европейского общества молодых эндокринологов (г. Афины, Греция, 2019 г.), I Всероссийская конференция с международным участием «Патология околощитовидных желез: современные алгоритмы диагностики и лечения» (г. Москва, Россия, 2019 г.), IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, Россия, 2021 г.).

По теме диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, из них в иностранных журналах – 1; в отечественной литературе – 13; из них включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций – 5.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке в объеме 189 страниц машинописного текста (включая 27 страниц приложения) и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 178 источников: 9 отечественных и 169 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (1989 – 2018 гг. – директор – академик РАН Дедов И.И.; 2018 г. – и.о. директора – академик РАН Шестакова М.В.; 2019 г. – настоящее время – директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.). Согласно поставленной цели и задачам были сформированы соответствующие разделы и этапы с использованием разных групп и подгрупп пациентов. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и утвержденным протоколом Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, Россия; протокол № 18 от 11.10.2017 г., протокол №13 от 04.09.2019 г.). Все пациенты или их законные представители (в случае обследования детей) ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как они приняли участие в исследовании. Тема исследования утверждена Ученым советом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

### **Раздел I. Анализ результатов всероссийского онлайн-регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом**

Всероссийский регистр гипопаратиреоза создан на основе базы данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, включившей пациентов с верифицированным диагнозом за период 2017-2020 гг. С 2020 года база данных трансформирована в электронную информационно-аналитическую платформу с единой картой регистра на всей территории РФ с онлайн вводом данных и динамической системой аналитики (вход на платформу: <http://diaregistry.ru/>). За период функционирования регистра в онлайн формате к его ведению подключились 12 регионов РФ: Белгородская область, Республика Дагестан, Карачаево-Черкесская Республика, Московская область, г. Москва, Самарская область, Ставропольский край, Тюменская область, Воронежская область, Пермский край, Смоленская область, Республика Коми. Внесение данных осуществляется лечащими врачами-эндокринологами, имеющими персональный код доступа на онлайн-платформу регистра. Курация регистра осуществляется специалистами отдела эпидемиологии эндокринопатий и ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с технической поддержкой Aston Health на технологической платформе «Астон Консалтинг». Реляционная клиент-серверная система управления базами данных на базе MS Dynamics CRM. По протоколу исследования, включению в регистр подлежат пациенты с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом любой этиологии (за исключением транзиторного послеоперационного и функционального гипопаратиреоза), без ограничений по возрасту и полу. Коды по МКБ-10: E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз, E20.8 Другие формы гипопаратиреоза, E89.2 Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур.

Проведен анализ следующих показателей: пол, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания и его этиология (в том числе предшествующая патология органов шеи для послеоперационного гипопаратиреоза); жалобы и степень компенсации гипопаратиреоза; результаты анализа качества жизни с использованием стандартизированных опросников: неспецифического опросника качества жизни (SF-36) и шкалы субъективной оценки астении (MFI-20) (были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России); результаты лабораторных методов обследования: биохимического исследования крови и мочи. Все результаты анализировались по внесенным в онлайн-регистр данным из первого визита пациента (на момент включения в регистр независимо от давности заболевания). Маркеры костного обмена были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Анализировались также

результаты инструментальных методов: ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерная томография (КТ) почек, DXA трех отделов скелета с оценкой TBS (были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), КТ головного мозга; заключения специалистов (офтальмолога, психоневролога, кардиолога); используемые схемы лечения. Степень компенсации гипопаратиреоза оценивалась лечащими врачами-эндокринологами субъектов РФ.

## **Раздел II. Алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) всероссийского регистра гипопаратиреоза**

СППВР — аналитическая опция системы, предназначенная для помощи врачам и иным медицинским специалистам в работе с задачами, связанными с принятием клинических решений [123]. Реализованная в регистре гипопаратиреоза СППВР разработана на основании федеральных клинических рекомендаций по гипопаратиреозу, 2021 год. Моделирование алгоритма СППВР выполнено в приложении draw.io.

## **Раздел III. Суточные профили кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различном уровне 25(ОН)D**

В данном разделе выполнена оценка суточного профиля кальциемии и кальциурии в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом и здоровых добровольцев при различных уровнях витамина D (рис.1).

Набор группы здоровых добровольцев (n=10) проводился сплошным методом, в соответствии с критериями включения и невключения. В группе здоровых добровольцев выполнялось двукратное определение суточных профилей кальциемии с интервалом в 4 недели при исходно выявленной недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D <30 нг/мл, но  $\geq 20$  нг/мл) и 8 недель при его дефиците (уровень 25(ОН)D <20 нг/мл). Продолжительность приема насыщающей дозы колекальциферола определялась в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по витамину D, 2015 г. - колекальциферол по 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель для коррекции недостаточности витамина D и в течение 8 недель для коррекции его дефицита соответственно.

Критерии включения в исследование (для здоровых добровольцев):

- уровень 25(ОН)D <30 нг/мл (<75 нмоль/л); лица старше 18 лет.

В группу пациентов с хроническим гипопаратиреозом вошли 40 больных (38 с хроническим послеоперационным, 2 – с идиопатическим гипопаратиреозом), госпитализированных в ОПОЦЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за период с 2019-2021 гг. Всем пациентам однократно был проведен суточный профиль кальциемии и кальциурии. Формирование двух групп пациентов с хроническим гипопаратиреозом, сопоставимых по полу и возрасту, проводилось по отрезной точке 25(ОН)D равной 35 нг/мл, которая являлась медианой в общей группе. Все пациенты с гипопаратиреозом продолжали получать лечение в виде комбинации активных форм/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция.

Критерии включения в исследование (для пациентов с гипопаратиреозом):

- подтвержденный диагноз хронического гипопаратиреоза (коды по МКБ-10: E89.2, E20.0); лица старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования (для обеих групп):

- беременность и период лактации; прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D; наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз); наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции; снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; иммобилизация, миеломная болезнь; аллергия на препараты витамина D.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования суточных профилей при различном уровне 25(ОН)D

### Лабораторные методы исследования

Пациентам, проходившим стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в дальнейшем включенных в регистр гипопаратиреоза, биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В.). Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 \* (40 – измеренный уровень альбумина, г/л). Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКD-EPI для взрослых пациентов, по формуле Шварца - для пациентов младше 18 лет.

Для исследования суточных профилей кальциемии определение уровней 25(ОН)D (ПИ 30-100 нг/мл) выполнялось на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) в ранние утренние часы (08-09:00). Измерение уровня общего кальция проводилось каждые 2 часа в течение суток, альбумина - однократно в ранние утренние часы. Образцы сыворотки крови были получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализировались сразу после их забора, в ночное время – центрифугировались (3500 оборотов, 15 мин), хранились в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C и анализировались на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и ложно завышенных показателей кальция крови производился перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови. В исследовании проводился сбор суточной мочи для определения экскреции кальция. Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии, все пациенты получали одинаковый стол (№15) с сопоставимым содержанием кальцийсодержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи исключались.

### Инструментальные методы исследования

Пациентам, проходившим стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в дальнейшем включенных в регистр гипопаратиреоза, инструментальные исследования проводились на базе отдела лучевой диагностики (заведующий отделением – д.м.н., профессор Воронцов А.В.). Оценка состояния почек проводилась с использованием УЗИ на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США). Количественная оценка состояния костной ткани оценивалось в поясничных



позвонках (L2–L4), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), всем бедре (Total)) и лучевой кости (средней трети (Radius 33%), всей лучевой кости (Radius Total)) с использованием DXA на аппаратах Prodigy Lunar (GE, США) и Hologic (Hologic, США). Результаты МПК оценивались по абсолютным значениям ( $\text{г/см}^2$ ) и по Z-критерию (SD) вне зависимости от возраста пациента и наличия менопаузы. Дополнительные инструментальные методы обследования проводились в зависимости от конкретной клинической ситуации.

### Методология оценки качества жизни

**Опросник SF-36:** 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал (рис.2). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психическое и физическое благополучие [77]. Для расчета результатов по субшкалам и шкалам SF-36 использовался автоматический подсчет с помощью калькулятора (<http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>).



**Рисунок 2.** Шкалы и субшкалы опросника SF-36

**Опросник MFI-20:** содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении: общей, физической и психической астении, пониженной активности и сниженной мотивации. Результат по каждой шкале может изменяться в интервале от 4 до 20 баллов. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной шкале может являться основанием для постановки диагноза «астенический синдром» [124].

В анализ влияния количества принимаемых лекарственных препаратов для лечения гипопаратиреоза на качество жизни пациентов включено общее количество таблеток альфакальцитриола, кальцитриола, карбоната кальция, солей магния, гидрохлоротиазида, колекальциферола (прием колекальциферола принимался за 1 таблетку, так как во всех случаях суточная доза принималась ежедневно однократно), принимаемое пациентом в течение суток. Формирование групп сравнения по количеству принимаемых препаратов проводилось на основании наличия или отсутствия лекарственной полипрагмазии на  $<$  и  $\geq 5$  таблетки в сутки [125].

В анализ влияния наличия осложнений гипопаратиреоза на качество жизни включено общее количество осложнений (патология почек, катаракта, аритмия, кальцификация головного мозга, психоневрологическое расстройство) у отдельного пациента, при этом каждое осложнение принималось за 1 вне зависимости от степени тяжести.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Медиана [Q1; Q3]), описательная статистика доз лекарственных препаратов представлена в виде среднего, минимального и максимального значений (в формате среднее (минимум, min; максимум, max)), описательная

статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест), для сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для независимых групп. При наличии нулевых частот применялся критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга путем коррекции критического уровня значимости. Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера-Пирсона. Для поиска отрезных точек для диагностики осложнений хронического гипопаратиреоза использовали ROC-анализ. Точка отсечения выбиралась по индексу Юдена. Операционные характеристики, такие как чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС), положительная прогностическая ценность (ПЦПР) и отрицательная прогностическая ценность (ПЦОР), рассчитывались для найденной точки отсечения. Для ROC-анализа использовалась вся выборка пациентов регистра хронического гипопаратиреоза, которая отражает российскую популяцию, в связи с чем поправка на распространенность не применялась. Для оценки вариабельности профилей кальциемии в течение суток производился анализ разброса показателей по общему и альбумин-скорректированному кальцию с использованием стандартного отклонения и коэффициента вариации.

**Источник финансирования.** Государственное задание №АААА-А20-120011790168-2 «Всероссийский реестр пациентов с хроническим гипопаратиреозом как основа оптимизации и внедрения персонализированного подхода для улучшения качества оказания медицинской помощи населению Российской Федерации» (2020–2022 гг.), грант Российского фонда фундаментальных исследований № 19-315-90039 «Комбинированная терапия различными формами витамина D как реализация «базис-болюсного» подхода в лечении пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом» (2019–2022 гг.).

**Этическая экспертиза.** Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписки из протокола №18 от 11.10.2017 г. и протокола №13 от 04.09.2019 г.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Раздел I. Анализ результатов онлайн-регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом**

Всего в исследование включено 706 пациентов - 611 (86,5%) женщин и 95 (13,5%) мужчин с верифицированным хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом из 64 регионов РФ. Медиана возраста исследуемой популяции составила 56 лет [41; 66]: медиана возраста для женщин 58 лет [43; 67] и 45 лет [25; 56] для мужчин. Среди них 24 (3,4%) пациента младше 18 лет.

#### **1.1 Клиническая характеристика пациентов**

Возраст на момент постановки диагноза для группы послеоперационного гипопаратиреоза составил 45 лет [34; 57], в группе нехирургического гипопаратиреоза - 20 лет [6; 47]. Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом имели статистически значимо более поздний возраст манифестации заболевания по сравнению с нехирургическим гипопаратиреозом (45 против 20 лет,  $p < 0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,014$ ). Послеоперационная этиология гипопаратиреоза превалировала у женщин в соотношении 1:9 (10,1% мужчин против 89,9% женщин). В группе пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом также преобладали женщины в соотношении 1:1,5 (40% мужчин против 60% женщин). Обращает на себя внимание, что манифестация заболевания происходила, в основном, в молодом трудоспособном возрасте (в 453 (74,1%) случаях среди женщин и в 91 (95,8%) случае среди мужчин).

### Этиология

Самой частой причиной развития гипопаратиреоза являлось повреждение и/или удаление ОЩЖ в ходе хирургического вмешательства на органах шеи с развитием послеоперационного гипопаратиреоза, 625 пациентов (88,5%, 95% ДИ: 85,9%-90,8%). Среди других более редких причин – аутоиммунное повреждение ткани ОЩЖ в рамках АПС 1 типа с подтвержденной мутацией в гене *AIRE* у 19 пациентов (2,7%, 95% ДИ: 1,6%-4,2%), АДГ у 5 (0,7%, 0,2%-1,6%), гипопаратиреоз в составе синдрома ДиДжорджи у 3 (0,4%, 0,1%-1,2%). У 48 пациентов (6,8%, 5,1%-8,9%) гипопаратиреоз был расценен как идиопатический. В нашем исследовании не было ни одного случая повреждения ткани ОЩЖ вследствие лучевой нагрузки, а также в результате инфильтративного или метастатического заболевания.

### Причины развития хронического послеоперационного гипопаратиреоза

В большинстве случаев к послеоперационному гипопаратиреозу приводили хирургические вмешательства по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ) – 286 (45,8%), нетоксического, в том числе многоузлового зоба (МУЗ) в 135 (21,6%), ДТЗ - в 94 (15%) случаев (табл.1). Операции проводились в объеме тиреоидэктомии (ТЭ) (495, 79,2%), в том числе с центральной и/или боковой лимфодиссекцией (113, 22,8%), реже – гемиТЭ (47, 7,5%) и паратиреоидэктомии (ПТЭ) – у 34 (5,4%) пациентов. У 29 (4,6%) пациентов хронический послеоперационный гипопаратиреоз развивался в результате сочетанной операции (геми/ТЭ + ПТЭ). Среди пациентов с первичным и вторичным гиперпаратиреозом (ГПТ) вследствие диализной стадии хронической болезни почек (ХБП) у 17 (50%) пациентов выполнялась тотальная/субтотальная ПТЭ (из них 1 пациенту проведена аутотрансплантация ткани ОЩЖ в мышцу предплечья без удовлетворительной функции трансплантата), в 12 (35,3%) - селективная ПТЭ. У 87 (14%) пациентов послеоперационный гипопаратиреоз развивался в результате повторного вмешательства на органах шеи.

**Таблица 1.** Этиология гипопаратиреоза по данным регистра

Этиология гипопаратиреоза				
	Количество пациентов Абсолютные частоты (относительные частоты, %)	Пол		Возраст постановки диагноза, Медиана [Q1; Q3]
		мужчины Абсолютные частоты (относительные частоты, %)	женщины Абсолютные частоты (относительные частоты, %)	
Послеоперационный	625 (88,5)	63 (10,1)	562 (89,9)	45 [34; 57]
ВДРЩЖ	286 (45,8)	36 (12,6)	250 (87,4)	
МУЗ	135 (21,6)	7 (5,2)	128 (94,8)	
ДТЗ	94 (15,0)	9 (9,6)	85 (90,4)	
ГПТ	34 (5,4)	8 (23,5)	26 (76,5)	
Другое	16 (2,6)	0 (0,0)	16 (100,0)	
Нет данных	60 (9,6)	3 (5,0)	57 (95,0)	
Наследственный (кроме АПС)	10 (1,4)	8 (80,0)	2 (20,0)	7 [2; 16]
Аутоиммунный (АПС)	19 (2,7)	7 (36,8)	12 (63,2)	6 [4; 9]
Идиопатический	48 (6,8)	15 (31,3)	33 (68,7)	35 [20; 55]
Другое	4 (0,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	-

## 1.2 Жалобы и качество жизни пациентов с гипопаратиреозом

### Жалобы пациентов с хроническим гипопаратиреозом на основании анализа всероссийского регистра

Анализ жалоб пациентов и степени компенсации гипопаратиреоза проводился на основании данных всероссийского регистра (информация была доступна в 676 (95,8%) случаях):

1. группа с наличием компенсации хронического гипопаратиреоза представлена 183 пациентами (медиана возраста на момент обследования 56,0 лет [38,0; 64,0], медиана длительности установленного заболевания – 7 лет [4; 12]), из них 164 (89,6%) женщины и 19 (10,4%) мужчин; 158 (86,3%) с послеоперационным и 25 (13,7%) – с нехирургическим гипопаратиреозом;

2. группа с наличием субкомпенсации заболевания – 309 пациентов (55,0 лет [42,0; 66,0], 7 лет [4; 15]), из них 269 (87,1%) женщин и 40 (12,9%) мужчин; 287 (92,9%) с послеоперационным и 22 (7,3%) – с нехирургическим гипопаратиреозом;

3. группа с декомпенсацией хронического гипопаратиреоза представлена 184 пациентами (45,5 лет [34,0; 58,0], 7 лет [4; 12]), из них 151 (82,1%) женщина и 33 (17,9%) мужчины; 155 (84,2%) с послеоперационным и 29 (15,8%) – с нехирургическим гипопаратиреозом.

Несмотря на большое количество неспецифических жалоб (слабость, боли в костях и др.), значимые различия между группами по степени компенсации заболевания были получены только по основным проявлениям гипокальциемии. Так, пациенты с декомпенсацией значимо чаще предъявляли жалобы на судороги и парестезии, по сравнению с группами с суб- и компенсированным гипопаратиреозом.

Также установлено, что пациенты с декомпенсацией заболевания ожидаемо имеют статистически более значимые нарушения фосфорно-кальциевого обмена по сравнению с группой суб- и компенсацией хронического гипопаратиреоза, предъявляют значимо большее суммарное количество жалоб (табл. 2). Различий по количеству осложнений заболевания между группами не найдено, однако отмечено наличие тенденции к большей частоте осложнений между группами компенсация/декомпенсация и компенсация/субкомпенсация ( $p=0,026$ , критерий Краскела-Уоллиса, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,032$ ).

**Таблица 2.** Сравнительный анализ пациентов с различной степенью компенсации гипопаратиреоза

Показатель	Степень компенсации гипопаратиреоза						p, критерий Краскела-Уоллиса*	post-hoc анализ
	Компенсация, 1 Медиана [Q1; Q3],		Субкомпенсация, 2 Медиана [Q1; Q3],		Декомпенсация, 3 Медиана [Q1; Q3],			
Количество жалоб	183	2 [1; 2]	309	2 [1; 3]	184	2 [1; 3]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2=0,613 p2-3<0,001
Количество осложнений	183	0 [0; 1]	309	0 [0; 1]	184	0 [0; 2]	0,026	p1-3=0,084 p1-2=0,102 p2-3=1,000
Кальций общий, ммоль/л	183	2,26 [2,17; 2,34]	308	2,12 [2,00; 2,25]	184	1,79 [1,63; 1,91]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2<0,001 p2-3<0,001
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	47	2,22 [2,12; 2,33]	106	2,08 [1,96; 2,21]	81	1,77 [1,56; 1,90]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2=0,014 p2-3<0,001
Кальций ионизир., ммоль/л	135	1,11 [1,06; 1,17]	239	1,05 [0,98; 1,11]	133	0,86 [0,78; 0,91]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2<0,001 p2-3<0,001

Фосфор, ммоль/л	146	1,316 [1,22; 1,43]	257	1,50 [1,34; 1,65]	149	1,69 [1,53; 1,95]	<0,001	p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Суточная кальциурия, ммоль/сут	57	5,99 [3,72; 7,59]	135	6,78 [3,96; 9,45]	72	3,59 [1,39; 6,08]	<0,001	p <sub>1-3</sub> =0,007 p <sub>1-2</sub> =0,404 p <sub>2-3</sub> <0,001
Длительность установленно го диагноза, лет	183	7 [4; 12]	309	7 [4; 15]	184	7 [4; 12]	0,494	p <sub>1-3</sub> =1,000 p <sub>1-2</sub> =1,000 p <sub>2-3</sub> =0,709

\*с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,032$

### Результаты оценки качества жизни пациентов с гипопаратиреозом, на основании опросников SF-36 и MFI-20

В дополнительный анализ оценки качества жизни с помощью анкетирования с использованием стандартизированных опросников качества жизни SF-36 и MFI-20 включены 57 (89%) женщин и 7 (11%) мужчин с хроническим гипопаратиреозом (58 (90,6%) с послеоперационным, 2 (3,1%) с АПС 1 типа, 1 (1,6%) с АДГ, 3 (4,7%) – с идиопатическим гипопаратиреозом). Медиана возраста составила 47 лет [36; 59]. Длительность гипопаратиреоза - 4 года [3; 9]. Результаты опроса пациентов по каждому параметру анкеты SF-36 и MFI-20 представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Результаты опроса респондентов по формам SF-36 и MFI-20

Параметры	N	Медиана [Q1; Q3]	Параметры	N	Медиана [Q1; Q3]
<b>SF-36</b>			<b>MFI-20</b>		
PF	64	70 [45; 90]	Общая астения	64	15 [12; 17]
RP	64	25 [0; 100]	Физическая астения	64	13 [10; 16]
BP	64	51 [41; 67]	Пониженная активность	64	12 [8; 16]
GH	64	47 [35; 65]	Снижение мотивации	64	8 [5; 11]
VT	64	45 [30; 60]	Психическая астения	64	10 [6; 14]
SF	64	63 [50; 88]	Сумма всех полей	64	58 [46; 71]
RE	64	50 [0; 100]			
MH	64	52 [36; 72]			
PH	64	41 [34; 48]			
MH	64	39 [30; 52]			

По результатам проведенного анализа нами не обнаружено значимой взаимосвязи между показателями обоих опросников и уровнями кальция сыворотки крови. Выявлено, что пациенты с гипомagneмией (менее 0,7 ммоль/л) по сравнению с лицами с нормомagneмией имели статистически значимо более высокие показатели по нескольким шкалам SF-36: BP ( $p=0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,007$ ) и PH ( $p=0,004$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,007$ ), на уровне тенденции по шкалам PF ( $p=0,013$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,007$ ) и RE ( $p=0,038$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,007$ ). Различий по уровню магния и показателям MFI-20 получено не было. При проведении корреляционного анализа отмечено, что уровень магния имел тенденцию к отрицательной корреляции с показателями PF и BP ( $p=0,0469$ ;  $r=-0,25$ ;  $p=0,0102$ ;  $r=-0,32$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) опросника SF-36.

При оценке влияния общего количества принимаемых препаратов для лечения гипопаратиреоза на качество жизни пациентов отмечено, что респонденты, получающие 5 и более таблеток в сутки, имели тенденцию к снижению баллов по шкале PF ( $p=0,006$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,003$ ) опросника SF-36. Различий по данному

параметру и показателям MFI-20 не получено. При проведении корреляционного анализа получено, что с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$  показатель PF обладает тенденцией к умеренной отрицательной корреляции с общим количеством таблеток в сутки ( $p=0,0133$ ;  $r=-0,31$ , метод Спирмена), а также значимой умеренной отрицательной корреляцией с количеством таблеток кальция ( $p=0,0002$ ;  $r=-0,46$ , метод Спирмена). Сходные результаты получены по шкалам опросника MFI-20: общая, физическая и психическая астения показали статистическую тенденцию к положительной корреляции с количеством таблеток кальция ( $p=0,0466$ ;  $r=0,26$ ;  $p=0,0363$ ;  $r=0,27$  и  $p=0,0219$ ;  $r=0,30$  соответственно, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ). Значимых результатов по показателям обоих опросников и кратности приема препаратов в сутки не получено. Также не установлено значимых различий по качеству жизни и наличию/отсутствию осложнений гипопаратиреоза, однако при проведении корреляционного анализа общее количество осложнений имело тенденцию к положительной корреляции с VT ( $p=0,0496$ ;  $r=0,25$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ), SF ( $p=0,0013$ ;  $r=0,39$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) опросника SF-36 и отрицательной - с пониженной активностью ( $p=0,0204$ ;  $r=-0,29$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) опросника MFI-20. Длительность заболевания имела тенденцию к положительной корреляции с VT ( $p=0,0083$ ;  $r=0,33$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) и МН ( $p=0,2594$ ;  $r=0,04$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) опросника SF-36, а также к отрицательной – с общей астенией ( $p=0,015$ ;  $r=-0,31$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ), снижением мотивации ( $p=0,0088$ ;  $r=-0,33$ ) и пониженной активностью ( $p=0,0336$ ;  $r=-0,27$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,0003$ ) опросника MFI-20.

### 1.3 Лабораторные показатели

Нами проведен анализ биохимических параметров крови (кальций общий, фосфор, магний) и мочи (кальций в суточной моче) на момент первого визита пациента, то есть при включении в регистр (табл.4).

**Таблица 4.** Лабораторные показатели минерального обмена у пациентов с гипопаратиреозом

Лабораторный показатель	N	n, (относительная частота, %)	Этиология гипопаратиреоза	
			Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом, N1	Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом, N2
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л				
< 2,1	67	331 (49,0)	302	29
2,1 – 2,3		222 (32,9)	200	22
> 2,3 – 2,55		103 (15,3)	88	15
> 2,55	5	19 (2,8)	10	9
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л				
< 0,74	55	0 (0,0)	0	0
0,74 – 1,52		307 (55,6)	278	29
> 1,52	2	245 (44,4)	209	36
> 2,0		43 (17,6)	24	19
Магний сыворотки крови, ммоль/л				
< 0,7	32	87 (26,7)	72	15
0,7 – 1,05		237 (72,7)	216	21
> 1,05		6	2 (0,6)	2
Кальций в суточной моче, ммоль/сут				
< 2,5 (для женщин)		41 (18,0)	38	3

2,5-6,25 (для женщин)	22 8	89 (39,0)	84	5
> 6,25 (для женщин)		98 (43,0)	94	4
< 2,5 (для мужчин)	36	4 (11,1)	0	4
2,5-7,5 (для мужчин)		20 (55,6)	11	9
> 7,5 (для мужчин)		12 (33,3)	9	3

Уровень общего кальция сыворотки крови был доступен для анализа у 675 (95,6%) пациентов, среди них у 222 (32,9%) показатели находились в пределах целевого интервала (ЦИ, 2,1-2,3 ммоль/л), а 19 (2,8%) имели истинную гиперкальциемию (уровень общего кальция сыворотки крови свыше 2,55 ммоль/л). Медиана общего кальция сыворотки крови составила 2,10 ммоль/л [1,90; 2,26]. Альбумин-скорректированный кальций крови был доступен для анализа у 234 (33,1%) пациентов (медиана 2,03 ммоль/л [1,82; 2,20]). Уровень ионизированного кальция сыворотки крови доступен для анализа у 507 (71,8%) пациентов, из них в 254 (50,1%) случаях данный показатель находился в пределах РИ, у 243 (47,9%) - ниже 1,03 ммоль/л (гипокальциемия), у 10 (2,0%) - выше 1,29 ммоль/л (гиперкальциемия). Медиана уровня ионизированного кальция сыворотки крови составила 1,03 ммоль/л [0,92; 1,11]. Уровень фосфора сыворотки крови был доступен у 552 (78,2%) пациентов, медиана 1,49 ммоль/л [1,31; 1,68]. Среди них только 307 (55,6%) пациентов имели уровень фосфора крови в РИ. Гиперфосфатемия зафиксирована у 245 (44,4%) пациентов, из них выраженную гиперфосфатемию (уровень фосфора сыворотки крови свыше 2,0 ммоль/л) имели 43 (17,6%).

Уровень магния сыворотки крови был доступен у 326 (46,2%) пациентов в регистре гипопаратиреоза, медиана 0,74 ммоль/л [0,69; 0,80]. Уровень магния крови в пределах РИ имело 237 (72,7%) пациентов, менее 0,7 ммоль/л – 87 (26,7%), более 1,05 ммоль/л – 2 (0,6%). Уровень кальция в суточной моче был известен у 33 (42,3%) мужчин старше 18 лет, медиана 5,61 ммоль/сут [3,34; 8,44], при этом у 10 (30,3%) он находился за пределами ЦИ (свыше 7,5 ммоль/сут). У женщин старше 18 лет данный показатель был представлен у 226 (39,6%) пациенток, медиана 5,61 ммоль/сут [3,26; 8,44] и в 98 (43,4%) случаях отмечено наличие гиперкальциурии (свыше 6,25 ммоль/сут). Уровень 25(ОН)D был доступен у 122 (17,3%) пациентов, медиана 30,1 нг/мл [23,3; 42,3], в 61 (50%) случае отмечено наличие дефицита/недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D <30 нг/мл). Уровень КФК был оценен у 81 (11,5%) пациента с гипопаратиреозом по данным регистра, медиана составила 124 Ед/л [81; 203].

#### 1.4 Данные инструментальных методов исследования и осложнения гипопаратиреоза

##### Острая гипокальциемия

По данным регистра 15 (2,12%) пациентов (10 пациентов с послеоперационным, 3 - с аутоиммунным гипопаратиреозом в рамках АПС 1 типа и 2 – с идиопатическим гипопаратиреозом) имели госпитализации по причине острой гипокальциемии за последний год наблюдения. Большинство из них перенесло 1-2 подобные госпитализации, однако у 2 пациентов (оба с послеоперационным гипопаратиреозом) отмечено 6 и 10 госпитализаций за год соответственно.

##### Патология почек

По данным всероссийского регистра гипопаратиреоза, УЗИ и/или КТ почек выполнялось у 246 (34,8%, 95% ДИ: 28,6%-40,9%) пациентов. Среди них нефролитиаз был выявлен у 85 (34,6%) больных (двустороннее поражение у 52 (61,2%)), нефрокальциноз – у 29 (11,7%, 95% ДИ: 8,0%-16,5%) (двустороннее поражение у 27 (93,1%)). Наличие ХБП со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечено у 128 (24,9%, 95% ДИ: 21,2%-28,8%) из 515 пациентов с имеющимися результатами креатинина крови. Частота структурных нарушений (нефролитиаз/нефрокальциноз) имела тенденцию к более частому выявлению среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом (p=0,043, критерий  $\chi^2$ , с учетом

поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,014$ ), а снижение рСКФ имело тенденцию к более частому выявлению у пациентов с послеоперационной этиологией заболевания ( $p=0,020$ , критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,014$ ).

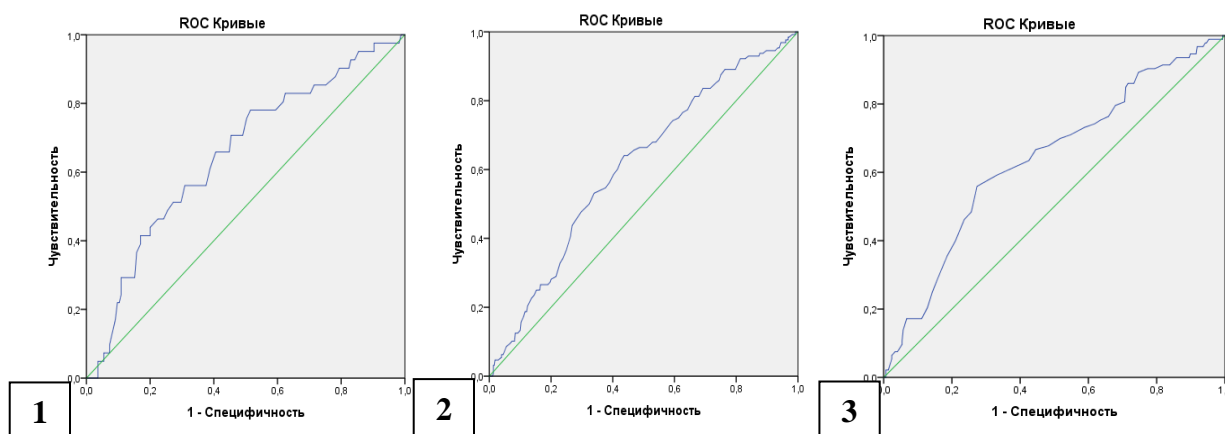
По данным проведенного анализа по поиску предикторов развития почечных осложнений было получено, что частота развития структурных нарушений почек имеет тенденцию к увеличению при наличии у пациентов превышения целевых показателей кальция в суточной моче ( $p=0,033$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ). При этом пациенты с гиперкальциемией ( $\geq 6,25$  ммоль/сут для женщин и  $\geq 7,5$  ммоль/сут для мужчин) имели более высокие показатели кальциемии – 2,21 ммоль/л [2,07; 2,36] против 2,03 ммоль/л [1,85; 2,18] по общему кальцию и 2,15 ммоль/л [1,98; 2,30] против 1,91 ммоль/л [1,71; 2,08] по альбумин-скорректированному кальцию крови, достигшие уровня значимости только у женщин ( $p<0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,05$ ). При анализе данных показателей у мужчин отмечены сходные тенденции – 2,26 ммоль/л [2,20; 2,47] против 2,12 ммоль/л [1,95; 2,26] по общему кальцию крови ( $p=0,060$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,025$ ). В нашей работе не было получено значимых ассоциаций между дозами принимаемой лекарственной терапии (альфакальцитрол, кальцитриол, карбонат кальция и колекальциферол) и структурными нарушениями почек.

Верхненормальные показатели кальция крови также явились значимыми факторами риска развития функциональных нарушений почек. Так в группе пациентов со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с группой с относительно сохранной функцией почек (рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) отмечено наличие значимо более высоких показателей кальциемии – 2,20 ммоль/л [2,01; 2,32] против 2,08 ммоль/л [1,90; 2,24] по общему кальцию и 2,15 ммоль/л [1,98; 2,30] против 1,98 ммоль/л [1,79; 2,16] по альбумин-скорректированному кальцию крови ( $p<0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,025$ ). Также на снижение рСКФ значимо влияли показатели продолжительности заболевания – 11 лет [6; 21] против 7 лет [4; 11] ( $p<0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,025$ ). При анализе лекарственной терапии отмечено, что пациенты с сохранной функцией почек принимали статистически значимо меньшие дозы альфакальцитрола – 1,00 мкг/сут [0,75; 2,00] против 1,50 мкг/сут [1,00; 2,00] по сравнению с пациентами со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,025$ ). Различий по дозам карбоната кальция не получено ( $p=0,270$ , U-тест).

При выполнении корреляционного анализа уровень общего, альбумин-скорректированного и ионизированного кальция крови имел отрицательную корреляцию с рСКФ ( $p<0,001$ ,  $r=-0,17$ ;  $p<0,001$ ,  $r=-0,3$ ;  $p<0,001$ ,  $r=-0,25$ ; метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,025$ ), также как и длительность заболевания ( $p<0,001$ ,  $r=-0,24$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,005$ ). Уровни фосфора и ПТГ на момент постановки диагноза имели положительную корреляцию с рСКФ ( $p<0,001$ ,  $r=0,19$ ;  $p<0,001$ ,  $r=0,22$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,005$ ). С помощью ROC-анализа были получены отрезные точки показателей фосфорно-кальциевого обмена, при превышении которых возрастает риск снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Так для показателей кальциемии она составила 1,97 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию (2,12 ммоль/л по общему кальцию и 1,08 ммоль/л по ионизированному кальцию). Операционные характеристики (рис.3): для альбумин-скорректированного кальция: AUC=0,651 (95% ДИ: 0,557; 0,745), ДЧ=80% (95% ДИ: 65%-90%), ДС=49% (95% ДИ: 45%-51%), ПЦПР=27% (95% ДИ: 22%-31%), ПЦОР=91% (95% ДИ: 84%-96%), ОШ=3,77 (95% ДИ: 1,64; 8,66); для общего кальция: AUC=0,610 (95% ДИ: 0,554; 0,665), ДЧ=64% (95% ДИ: 56%-71%), ДС=56% (95% ДИ: 54%-59%), ПЦПР=33% (95% ДИ: 29%-37%), ПЦОР=82% (95% ДИ: 79%-96%), ОШ=2,30 (95% ДИ: 1,52; 3,48); для ионизированного кальция: AUC=0,637 (95% ДИ: 0,572; 0,703), ДЧ=56% (95% ДИ: 47%-65%),

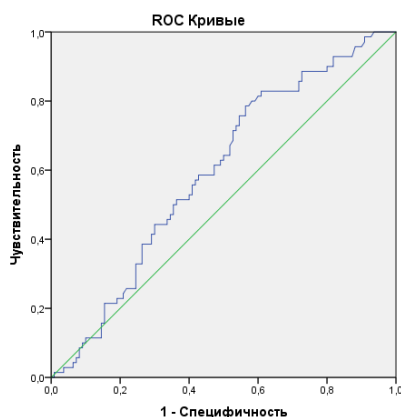


ДС=72% (95% ДИ: 70%-75%), ПЦПР=39% (95% ДИ: 33%-45%), ПЦОР=84% (95% ДИ: 81%-87%), ОШ=3,37 (95% ДИ: 2,08; 5,45).



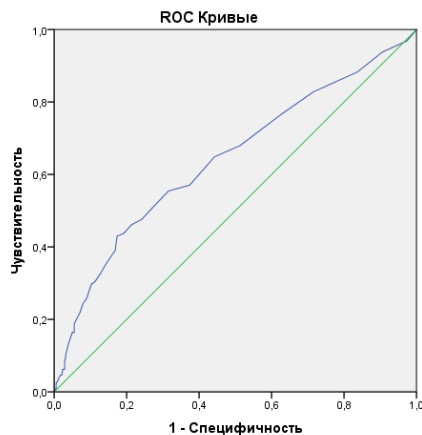
**Рисунок 3.** ROC-анализ показателей кальциемии для определения манифестации снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Операционные характеристики: для альбумин-скорректированного кальция (1): AUC=0,651 (95% ДИ: 0,557; 0,745), p=0,003 (n=205); для общего кальция (2): AUC=0,610 (95% ДИ: 0,554; 0,665), p<0,001 (n=508); для ионизированного кальция (3): AUC=0,637 (95% ДИ: 0,572; 0,703), p<0,001 (n=389)

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что превышение суточной концентрации кальция в моче более 4,02 ммоль/сут связано с увеличением риска структурных нарушений почек. Операционные характеристики (рис.4): AUC=0,594 (95% ДИ: 0,511; 0,677), ДЧ=79% (95% ДИ: 69%-86%), ДС=44% (95% ДИ: 38%-49%), ПЦПР=47% (95% ДИ: 41%-52%), ПЦОР=76% (95% ДИ: 66%-85%), ОШ=2,84 (95% ДИ: 1,43; 5,63).



**Рисунок 4.** ROC-анализ суточной кальциурии для определения манифестации структурных нарушений почек. AUC=0,594 (95% ДИ: 0,511; 0,677), p=0,033 (n=180)

С помощью ROC-анализа была получена отрезная точка длительности заболевания в 14,5 лет, после которой значимо (p<0,001, критерий  $\chi^2$ ) возрастают риски снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> - в 3,58 раз (ОШ = 3,58 (95% ДИ: 2,31; 5,56) (рис.5), операционные характеристики: AUC=0,641 (95% ДИ: 0,583; 0,700), ДЧ = 43% (95% ДИ: 36%; 50%), ДС = 83% (95% ДИ: 80%; 85%), ПЦПР = 46% (95% ДИ: 38%; 53%), ПЦОР = 81% (95% ДИ: 79%; 84%). После поправки фактора длительности гипопаратиреоза более 14,5 лет на возраст пациентов риск снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> увеличивается в 1,58-4,09 раза (ОШ = 2,54 (95% ДИ: 1,58-4,09)).

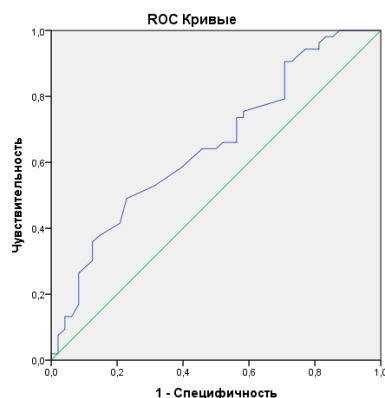


**Рисунок 5.** ROC-анализ длительности заболевания для определения манифестации снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. AUC=0,641 (95% ДИ: 0,583; 0,700),  $p<0,001$  (n=508)

### Патология органов зрения

Офтальмологический осмотр выполнен 132 (18,7%) пациентам, из них катаракта диагностирована у 62 (47%, 95% ДИ: 38,2%-55,9%, 51 пациент с послеоперационным, 11 - с нехирургическим гипопаратиреозом) и в 60 (97%) случаях носила двусторонний характер. У пациентов с развившейся катарактой отмечено наличие статистически значимо большей длительности заболевания – медиана 10,5 лет [6,0; 17,0] против 6 лет [4,0; 9,0] ( $p<0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ). Наличие катаракты не зависело от медикаментозной терапии в целом и доз препаратов в частности.

Установлено также, что пациенты с развившейся на фоне гипопаратиреоза катарактой имели тенденцию к более низким показателям кальциемии – медиана 0,98 ммоль/л [0,83; 1,02] против 1,02 ммоль/л [0,92; 1,08] по ионизированному кальцию крови ( $p=0,009$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ). С помощью ROC-анализа установлена отрезная точка кальциемии в 1,03 ммоль/л по ионизированному кальцию, при недостижении которой повышается риск развития катаракты у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, операционные характеристики (рис.6): AUC=0,652 (95% ДИ: 0,545; 0,758), ДЧ=79% (95% ДИ: 69%-88%), ДС=42% (95% ДИ: 32%-50%), ПЦПР=55% (95% ДИ: 48%-61%), ПЦОР=69% (95% ДИ: 53%-82%), ОШ=2,70 (95% ДИ: 1,11; 6,54).

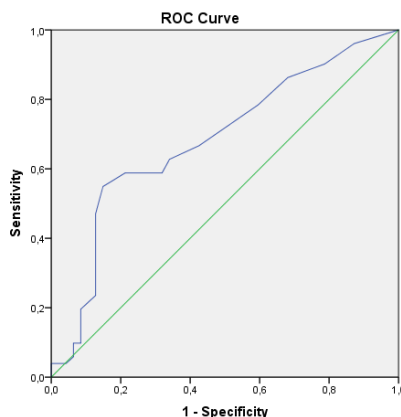


**Рисунок 6.** ROC-анализ уровня ионизированного кальция крови для определения манифестации катаракты. AUC=0,652 (95% ДИ: 0,545; 0,758),  $p=0,009$  (n=101)

В нашем исследовании не было обнаружено различий по частоте возникновения катаракты у мужчин и женщин, а также различий по этиологии гипопаратиреоза ( $p=0,222$ ;  $p=0,595$  соответственно, критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ).

С помощью ROC-анализа была получена отрезная точка длительности заболевания в 10,5 лет, после которой возрастает ( $p<0,001$ , критерий  $\chi^2$ ) риск манифестации катаракты в

4,39 раза (ОШ = 4,39 (95% ДИ: 2,01; 9,58), операционные характеристики (рис.7): AUC=0,680 (95% ДИ: 0,588; 0,771), ДЧ = 50% (95% ДИ: 41%; 58%), ДС = 81% (95% ДИ: 73%; 88%), ПЦПР = 71% (95% ДИ: 57%; 81%), ПЦОР = 65% (95% ДИ: 58%; 70%).



**Рисунок 7.** ROC-анализ длительности заболевания для определения манифестации катаракты. AUC=0,680 (95% ДИ: 0,588; 0,771),  $p < 0,001$  ( $n=132$ )

### **Патология головного мозга**

По данным регистра нативное КТ головного мозга было выполнено 47 пациентам (6,7%), среди них кальцификация базальных ганглиев и других структур головного мозга была отмечена в более половины случаев (25, 53,2% [95% ДИ: 38,1%-67,9%], 11 пациентов с послеоперационным, 8 - с идиопатическим гипопаратиреозом, 3 пациента с аутоиммунным гипопаратиреозом в результате АПС 1 типа и 3 - с другими формами нехирургического гипопаратиреоза). При этом треть больных с синдромом Фара (10 (40%)), страдали от различных психоневрологических расстройств. Значимых связей с принимаемыми лекарственными препаратами и их дозами не обнаружено. При анализе лабораторных показателей и риска развития кальцификаций различных структур головного мозга, статистически значимые различия были получены только по уровню ПТГ на момент постановки диагноза – медиана 3,00 пг/мл [1,40; 5,00] против 4,90 пг/мл [3,00; 8,75] ( $p=0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,008$ ). Отмечено также, что пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом значимо чаще имеют кальцификацию головного мозга по сравнению с послеоперационным гипопаратиреозом ( $p=0,003$ , критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,008$ ).

### **Психоневрологические нарушения**

Психоневрологические диагнозы имели 35 пациентов (5%, 27 пациентов с послеоперационным, 5 - с идиопатическим гипопаратиреозом, 1 пациент с аутоиммунным гипопаратиреозом в результате АПС 1 типа и 2 - с другими формами нехирургического гипопаратиреоза). Среди психоневрологических диагнозов описаны дисциркуляторная энцефалопатия (9, 25,7%), эпилепсия (8, 22,9%) и депрессия (6, 17,14%). Отмечено, что в данной группе больных проведение визуализирующих методов, а именно КТ головного мозга, было выполнено 13 (37%) пациентам, и у 6 из них (46%) отмечено наличие кальцификации базальных ганглиев. При анализе лабораторных показателей и риска развития психоневрологических заболеваний значимых различий получено не было, однако установлено наличие тенденции к более частому развитию данного осложнения у пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом по отношению к послеоперационной этиологии заболевания ( $p=0,008$ , критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,006$ ).

### **Патология сердечно-сосудистой системы**

По данным регистра, те или иные нарушения ритма сердца были зафиксированы у 46 (8,9%) из 517 пациентов с наличием заполненного поля кардиологических осложнений. Все пациенты не имели лабораторной компенсации гипопаратиреоза на момент

манифестации нарушения сердечного ритма – большинство (45 пациентов, 97,8%) имели гипокальцемию – медиана альбумин-скорректированного кальция крови составила 1,93 ммоль/л [1,64; 2,04], у 1 пациента нарушение ритма зафиксировано на фоне выраженной гиперкальцемии, до 3,52 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию (данные о лекарственной терапии, на фоне которой произошла передозировка в регистре отсутствуют). У 2 (0,4%) пациентов при кардиологическом обследовании была выявлена дилатационная кардиомиопатия.

### **Изменения со стороны костной ткани**

DXA с расчетом TBS была выполнена 122 пациентам (17,3%) старше 18 лет. В целом МПК в 3 областях скелета (позвоночник, тазобедренный сустав и лучевая кость) соответствовала возрастным значениям и не было выявлено феномена высокой плотности костной ткани (табл. 5). TBS соответствовал нормальной микроархитектонике кости. У 26 (3,7%) пациентов отмечено наличие низкотравматичных переломов различных отделов скелета в анамнезе: у 8 больных выявлялись компрессионные переломы позвонков, у 5 – лодыжек, у 10 – костей верхней конечности и у 3 – таза.

Уровень ЩФ был известен у 197 (27,9%) от общей когорты больных, ОК и СТХ у 89 (12,6%) и 82 (11,6%) соответственно. Отмечено, что уровень ЩФ значимо выше среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом ( $p < 0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,014$ ), а ОК имел сходную тенденцию ( $p = 0,033$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,014$ ). При проведении корреляционного анализа отмечено наличие тенденций к отрицательной умеренной корреляции между уровнем ЩФ и МПК в шейке бедра ( $p = 0,005$ ,  $r = -0,29$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,005$ ), а также TBS ( $p = 0,039$ ,  $r = -0,34$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,005$ ). Длительность заболевания имела статистически значимую положительную корреляцию с МПК всего бедра ( $p = 0,004$ ,  $r = 0,35$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,005$ ) и тенденцию к положительной корреляции с МПК в шейке бедра ( $p = 0,034$ ,  $r = 0,15$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,005$ ) и поясничного отдела позвоночника ( $p = 0,026$ ,  $r = 0,17$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,005$ ).

При сравнении внутри группы пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, отмечено, что больные старше 50 лет имели значимо более высокие показатели маркеров костного обмена – ЩФ и СТХ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,023$ ), но не ОК ( $p = 0,083$ ), а также более низкие показатели МПК в L2-L4 ( $p = 0,012$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,023$ ), в шейке бедра ( $p = 0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,023$ ) и лучевой кости (Radius 33%,  $p = 0,021$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,023$ ), однако более высокие – во всем бедре ( $p = 0,021$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,023$ ). Внутри группы послеоперационного гипопаратиреоза также сохранялись сходные корреляции длительности заболевания и показателей МПК в осевом скелете. Также в группе больных с послеоперационным гипопаратиреозом выявлена тенденция к отрицательной умеренной корреляции уровня ОК и МПК в шейке бедренной кости ( $p = 0,007$ ,  $r = -0,36$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,001$ ), достигшая уровня статистической значимости в более молодой подгруппе пациентов ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,57$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,001$ ). При дополненном анализе в подгруппах пациентов по возрастам (18-50 лет / старше 50 лет) отмечено наличие тенденции к положительной корреляции продолжительности заболевания и TBS ( $p = 0,041$ ,  $r = 0,49$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,001$ ) и отрицательной корреляции с показателем МПК в лучевой кости (Radius 33%,  $p = 0,039$ ,  $r = -0,44$ , метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,001$ ) в более молодой подгруппе. Внутри группы нехирургического гипопаратиреоза значимых корреляций получено не было.

**Таблица 5.** Маркеры костного обмена и состояние костной ткани по данным DXA у пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом

Маркеры костного обмена	Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом			Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом		p, U-тест
	N	Медиана [Q1; Q3]		N	Медиана [Q1; Q3]	
Маркеры костного обмена						
ЩФ (ед/л)	165	61 [49; 79]		32	94,5 [66,0; 138,0]	<0,001
ОК (нг/мл)	78	13,51 [9,80; 17,52]		11	15,89 [13,46; 26,26]	0,033
CTX (нг/мл)	73	0,20 [0,14; 0,31]		9	0,36 [0,24; 0,38]	0,053
МПК по Z-критерию, TBS						
Параметр	Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом N, Медиана [Q1; Q3]				Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом N, Медиана [Q1; Q3]	
Годы	246	18-50 лет	349	>50 лет	53	≥18 лет
Длительность установленного диагноза, лет	246	6,0 [4,0; 10,0]	349	9,0 [5,0; 17,0]	53	6,0 [3,0; 13,0]
ЩФ (ед/л)	82	55,5 [40,0; 71,0]	82	67,5 [54,0; 82,0]	22	71,5 [55,0; 103,0]
ОК (нг/мл)	46	12,60 [8,73; 16,06]	32	14,91 [11,21; 19,44]	11	15,89 [13,46; 26,26]
CTX (нг/мл)	45	0,18 [0,12; 0,25]	28	0,26 [0,18; 0,38]	9	0,36 [0,24; 0,38]
L2-L4 МПК	24	1,305 [1,216; 1,393]	37	1,194 [0,898; 1,384]	2	-
L2-L4 SD	41	-0,5 [-2,1; 1,2]	29	-1,1 [-2,6; -0,3]	6	-0,8 [-2,7; 0,9]
Femur Neck МПК	24	1,029 [0,942; 1,139]	40	0,973 [0,892; 1,109]	2	-
Femur Neck SD	38	-1,0 [-1,8; 0,0]	29	-1,6 [-2,5; -0,5]	6	-0,4 [-1,8; 0,7]
Total hip МПК	24	1,084 [0,984; 1,241]	25	1,120 [1,002; 1,231]	2	-
Total hip SD	34	0,6 [-0,3; 1,5]	25	1,5 [0,8; 2,1]	6	0,4 [0,0; 1,9]
Radius Total МПК	22	0,698 [0,677; 0,754]	19	0,716 [0,580; 0,774]	2	-
Radius Total SD	33	0,2 [-0,2; 0,9]	21	0,7 [-0,4; 2,2]	3	-
Radius 33% МПК	22	0,897 [0,841; 0,938]	27	0,902 [0,723; 0,978]	2	-
Radius 33% SD	31	-0,3 [-3,0; 0,4]	24	-3,0 [-4,2; -0,7]	6	-1,1 [-4,4; -0,1]
TBS	18	1,52 [1,42; 1,58]	19	1,38 [1,29; 1,54]	4	-

### 1.5 Схемы терапевтического лечения

Данные о принимаемой медикаментозной терапии были известны у 614 пациентов (87%), большинство (492 (80,1%)) из которых получали препараты кальция и витамина D (метаболиты и аналоги). Средняя доза альфакальцидола составляла 1,70 мкг/сут (0,25; 8,00); кальцитриола - 1,30 мкг/сут (0,25; 5,00); элементарного кальция – 1800 мг/сут (250; 8000). По данным регистра 98 (16%) пациентам требовалось более 2500 мг/сут элементарного кальция в сутки, 41 (6,7%) — более 3 мкг альфакальцидола и 4 (0,7%) более 3 мкг/сут кальцитриола. Колекальциферол (дополнительно, не в составе комбинированного препарата с солями кальция) принимали 259 (42,2%) пациентов со средними дозами 2800 МЕ/сут (100; 5000).

Дополнительная терапия (препараты магния и калия, тиазидные диуретики и рчПТГ) была назначена 101 (16,4%) пациенту. Препараты магния принимали 52 (8,5%); калия – 5 (0,8%); тиазидные диуретики – 39 (6,4%) пациентов (средняя доза 25 мг/сут (6,25; 75)). Также при анализе выявлены нерациональные комбинации лекарственных препаратов, используемые для терапии гипопаратиреоза. Так 57 пациентов (9,3%) получали монотерапию активными формами витамина D (альфакальцидолом, кальцитриолом), 19 (3,1%) – монотерапию солями кальция. Колекальциферол в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами кальция был назначен 44 пациентам (7,2%). По данным регистра 21 больной (3,9%) лечился дигидротахистеролом на момент его включения. Большинство из них, 20 (95%), не имели компенсации гипопаратиреоза.

В регистре также содержится информация о 5 пациентах (женщины/мужчины – 4/1, 4 с послеоперационным, 1 – с идиопатическим гипопаратиреозом), которые получали ПТГ (1–34) в средней дозе 28 мкг/сут (20; 40) в дополнение к альфакальцидолу (средняя доза 2 мкг/сут (1,0; 3,0)) или кальцитриолу (4 мкг/сут) и препаратам кальция (3000–4000 мг/сут). По данным регистра у 3 пациентов в анамнезе фиксировались переломы костей скелета, у 2 из них – множественные переломы костей (ребер, лучевой кости, таза, компрессионные переломы позвонков). Из осложнений гипопаратиреоза у 2 пациентов отмечено наличие катаракты обоих глаз, 1 пациент с двусторонним микронефролитиазом.

## **Раздел II. Алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) всероссийского регистра гипопаратиреоза**

Полученные результаты о низкой частоте проведения необходимого обследования для выявления осложнений заболевания, а также недостижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена у более чем половины пациентов с гипопаратиреозом несмотря на проводимое лечение, определило актуальность разработки и внедрения алгоритма СППВР. В разработанном алгоритме СППВР анализируются показатели фосфорно-кальциевого обмена, их отклонение от РИ (внесенного специалистом или преднастроенного, если данные не внесены), на основании чего формируются «подсказки» по коррекции терапии и дообследованию. В алгоритм СППВР также вложены «подсказки» по установлению статуса заболевания – компенсация/субкомпенсация/декомпенсация. Так, лабораторная компенсация заболевания предусматривает целевые показатели по основным лабораторным параметрам – кальцию, фосфору крови и кальцию суточной мочи. При наличии отклонения одного или всех ключевых показателей СППВР будет обращать внимание специалиста на возможное наличие суб- или декомпенсации заболевания. СППВР призван также оценивать полноту внесения данных в регистр и в этом качестве система будет выдавать напоминание о необходимости дообследования пациента, если один или несколько ключевых показателей фосфорно-кальциевого обмена не заполнены.

## **Раздел III. Суточные профили кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различном уровне 25(ОН)D**

Для оценки влияния дефицита/недостаточности витамина D на показатели кальциемии и кальциурии проведен анализ с использованием 12-кратного исследования общего кальция (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) в течение суток, а также определение суточной экскреции кальция, у здоровых добровольцев, без нарушений минерального обмена, и пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

### **Суточные профили кальциемии у здоровых добровольцев при различном уровне 25(ОН)D**

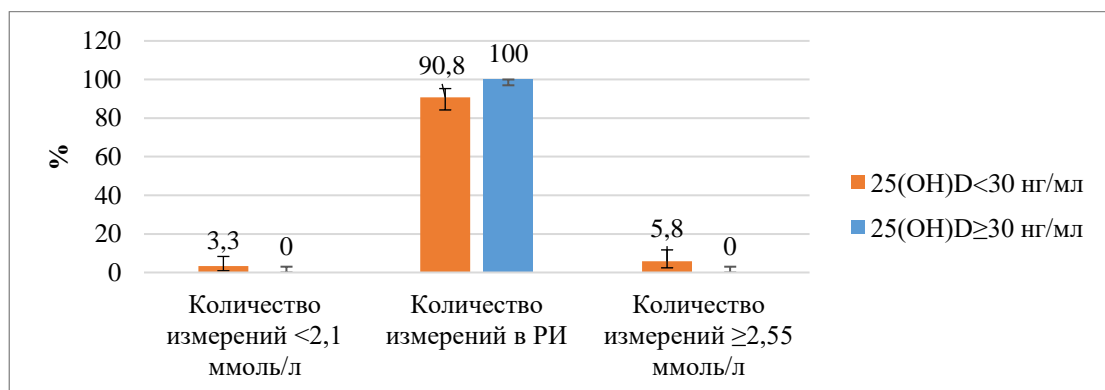
В исследуемую группу вошли 10 здоровых добровольцев (женщины/мужчины - 9/1). Медиана возраста составила 39 лет [31; 48]. По полученным результатам во всей исследуемой группе на фоне приема насыщающих доз колекальциферола был достигнут нормальный уровень 25(ОН)D (медиана 40,9 нг/мл). По данным анализа уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови и кальция в суточной моче до и после достижения нормального уровня 25(ОН)D различий выявлено не было (табл. 6).

**Таблица 6.** Характеристика лабораторных показателей до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D в группе здоровых добровольцев

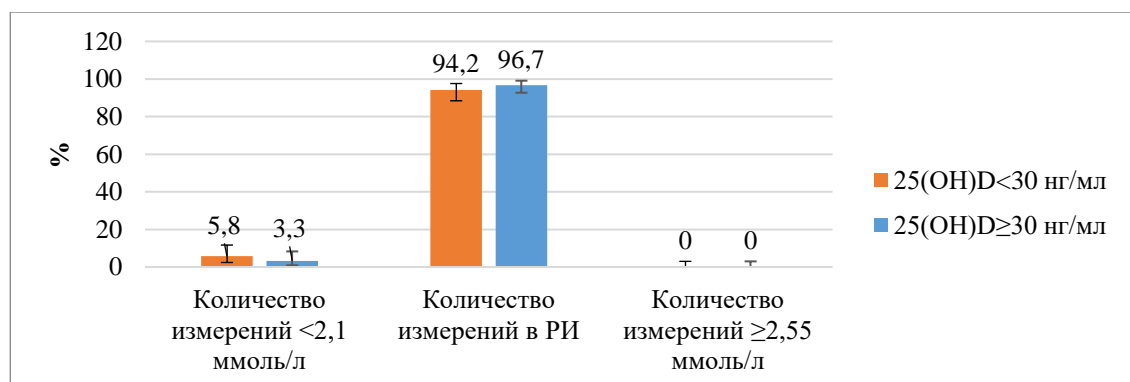
Параметры	25(ОН)D<30 нг/мл		25(ОН)D≥30 нг/мл		p, критерий Вилкоксона
	N	Медиана [Q1; Q3]	N	Медиана [Q1; Q3]	
25(ОН)D, нг/мл	10	19,2 [16,4; 23,6]	10	40,9 [33,9; 45,5]	0,005

Кальций общий, ммоль/л	120	2,39 [2,33; 2,45]	120	2,35 [2,30; 2,39]	0,126
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	120	2,30 [2,21; 2,37]	120	2,26 [2,20; 2,31]	0,221
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	10	2,45 [1,54; 3,32]	10	3,84 [1,61; 4,91]	0,508

Характеристика суточных профилей кальциемии до и на фоне насыщения колекальциферолом, в том числе количество измерений в РИ, представлена на рисунках 8, 9.



**Рисунок 8.** Характеристика уровня общего кальция крови при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл в группе здоровых добровольцев



**Рисунок 9.** Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл в группе здоровых добровольцев

При сравнении частот достижения показателей кальциемии в РИ получены значимые различия по общему ( $p < 0,001$ , критерий Фишера,  $P_0 = 0,010$ ), но не по альбумин-скорректированному кальцию крови ( $p = 0,539$ , критерий Фишера).

При оценке суточного профиля кальциемии нами были выделены временные периоды с минимальными (с 23:40 до 07:40) и максимальными (09:40-17:40) значениями кальция сыворотки крови. Значимость различий показателей в эти временные промежутки подтверждена статистически (для общего и альбумин-скорректированного кальция  $p = 0,005$ , критерий Вилкоксона). Медиана общего кальция имела тенденцию к значениям выше во временной период максимальных значений у пациентов с недостаточным уровнем витамина D, чем у пациентов с 25(OH)D ≥ 30 нг/мл ( $p = 0,044$ , критерий Вилкоксона, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,010$ ).

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлено, что суточный профиль кальциемии различается у здоровых лиц в зависимости от обеспеченности 25(OH)D. Так, количество значений кальциемии в РИ значимо возрастает по мере достижения целевых

уровней 25(ОН)D – от 90,8% до 100,0% по общему кальцию ( $p < 0,001$ , критерий Фишера, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,010$ ). У лиц без нарушений минерального обмена, благодаря наличию циркадианности секреции ПТГ, отмечено наличие периодов минимальных и максимальных значений кальциемии в течение суток.

### **Суточные профили кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различном уровне 25(ОН)D**

Для анализа влияния различного уровня витамина D на суточный профиль кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получающих лечение стандартной терапией в виде комбинации активных метаболитов/аналогов витамина D и препаратов кальция, были выделены 2 группы пациентов, разделенные по медиане 25(ОН)D, равной 35,0 нг/мл. Выделенные группы были сопоставимы по полу ( $p = 0,658$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,004$ ) и возрасту ( $p = 0,481$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,004$ ): группа 1 - пациенты с уровнем 25(ОН)D  $< 35,0$  нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 – с идиопатическим гипопаратиреозом), медиана возраста 44 года [38; 52]; группа 2 - пациенты с уровнем 25(ОН)D  $\geq 35,0$  нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 – с идиопатическим гипопаратиреозом), медиана возраста 48 лет [37; 56]. Группы статистически значимо различались по уровню 25(ОН)D – 28,45 нг/мл против 44,15 нг/мл ( $p < 0,001$ , U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0 = 0,004$ ). При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также кальцию в суточной моче различий выявлено не было (табл.7).

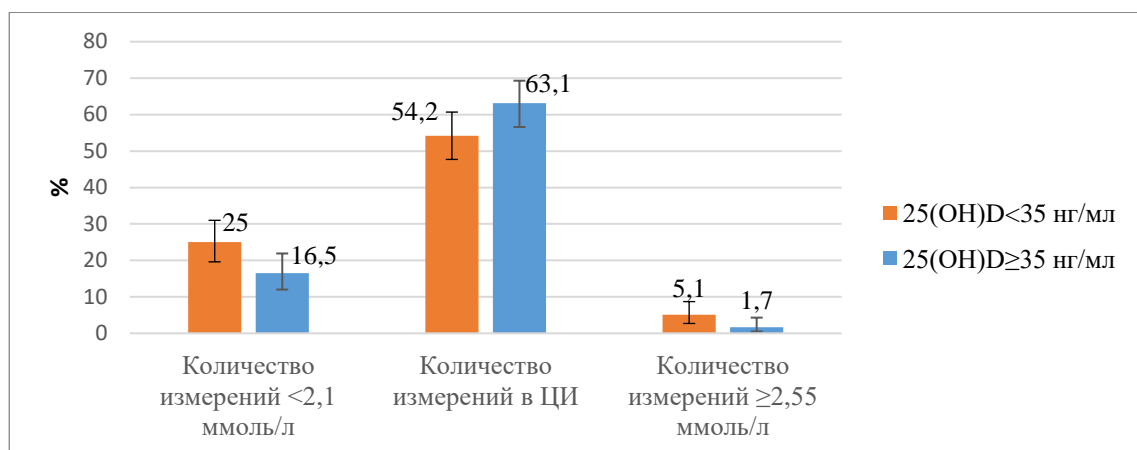
**Таблица 7.** Характеристика основных показателей фосфорно-кальциевого обмена в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(ОН)D

Параметры	Показатели в 1 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D $< 35,0$ нг/мл		Показатели во 2 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D $\geq 35,0$ нг/мл		P, U-тест
	N	Медиана [Q1; Q3]	N	Медиана [Q1; Q3]	
25(ОН)D, нг/мл	20	28,45 [23,40; 29,95]	20	44,15 [39,55; 50,55]	$< 0,001$
Общий кальций, ммоль/л	238*	2,18 [2,10; 2,28]	231*	2,21 [2,11; 2,28]	0,150
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	238	2,11 [2,03; 2,19]	231	2,11 [2,03; 2,19]	0,998
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	20	6,18 [4,74; 8,13]	20	7,42 [5,34; 10,29]	0,254
Время в целевом диапазоне, часы по общему кальцию	12	7 [4; 9]	12	8 [5; 11]	0,308
Время нахождения в гипокальциемии, часы по общему кальцию	12	2 [0; 6]	12	0 [0; 3]	0,320
Время в целевом диапазоне, часы по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 8]	12	4 [2; 10]	0,567
Время нахождения в гипокальциемии, часы по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 10]	12	5 [1; 10]	0,663

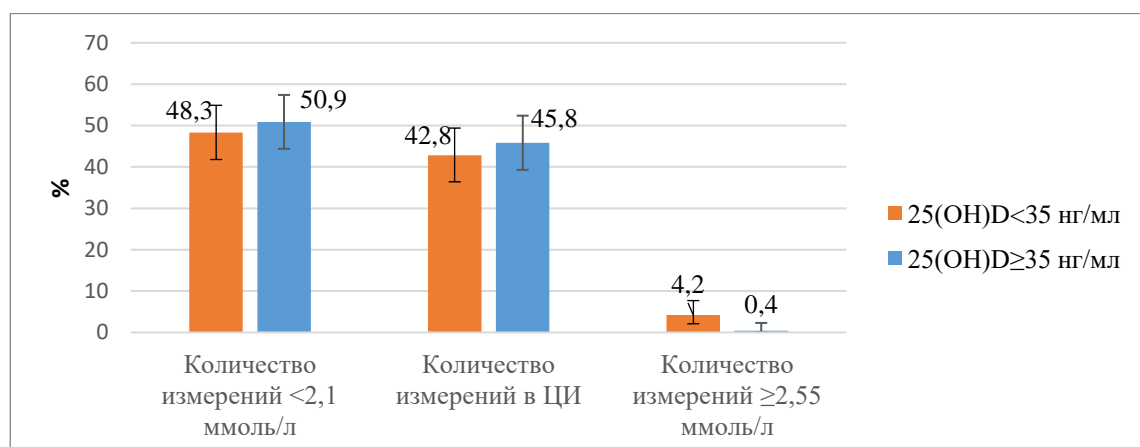
\* 2 измерения общего кальция в 1 группе и 9 измерений – во 2 группе были недоступны по причине гемолиза образцов крови.



Характеристика суточных профилей кальциемии в обеих группах, в том числе количество измерений в ЦИ, представлена на рисунках 10, 11.



**Рисунок 10.** Характеристика уровня общего кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом



**Рисунок 11.** Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом

Проведено сравнение частот достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Отмечено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом, имеющие уровень 25(OH)D ≥ 35,0 нг/мл имеют статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 измерений в течение суток против 149,  $p=0,049$ , критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ), однако тенденция пропадавала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ( $p=0,517$ , критерий  $\chi^2$ , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга  $P_0=0,004$ ). Таким образом, по результатам исследования установлено, что пациенты, имеющие уровень 25(OH)D ≥ 35,0 нг/мл имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток.

#### **Раздел IV. Критерии оценки степени компенсации пациента с хроническим гипопаратиреозом и показания к проведению суточного профиля кальциемии**

На основании анализа литературы и полученных результатов представляем следующие критерии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации хронического гипопаратиреоза.

**Компенсация заболевания** подразумевает наличие:

1. Клинической компенсации (отсутствие специфических жалоб, осложнений заболевания);

И

2. Лабораторной компенсации: уровень кальциемии в пределах нижней границы или несколько ниже нижней границы РИ, при условии отсутствия симптомов гипокальциемии (общий **И/ИЛИ** альбумин-скорректированный кальций 2,0-2,2 ммоль/л **И/ИЛИ** ионизированный кальций 1,03-1,15 ммоль/л) **И** уровень фосфатемии в пределах РИ **И** уровень суточной экскреции кальция до 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента **И/ИЛИ** уровень 25(ОН)D более 30-35 нг/мл.

**Субкомпенсация заболевания** устанавливается на основании наличия жалоб и выявления целевого уровня кальция крови в сочетании с гиперфосфатемией:

1. Клиническая субкомпенсация (наличие специфических жалоб, осложнений заболевания, при условии отсутствия проявлений гипокальциемического криза);

И

2. Лабораторная субкомпенсация: уровень кальциемии в пределах нижней границы или несколько ниже нижней границы РИ (общий **И/ИЛИ** альбумин-скорректированный кальций 2,0-2,2 ммоль/л **И/ИЛИ** ионизированный кальций 1,03-1,15 ммоль/л) **И** уровень фосфора выше верхней границы РИ **И/ИЛИ** уровень суточной экскреции кальция выше 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента.

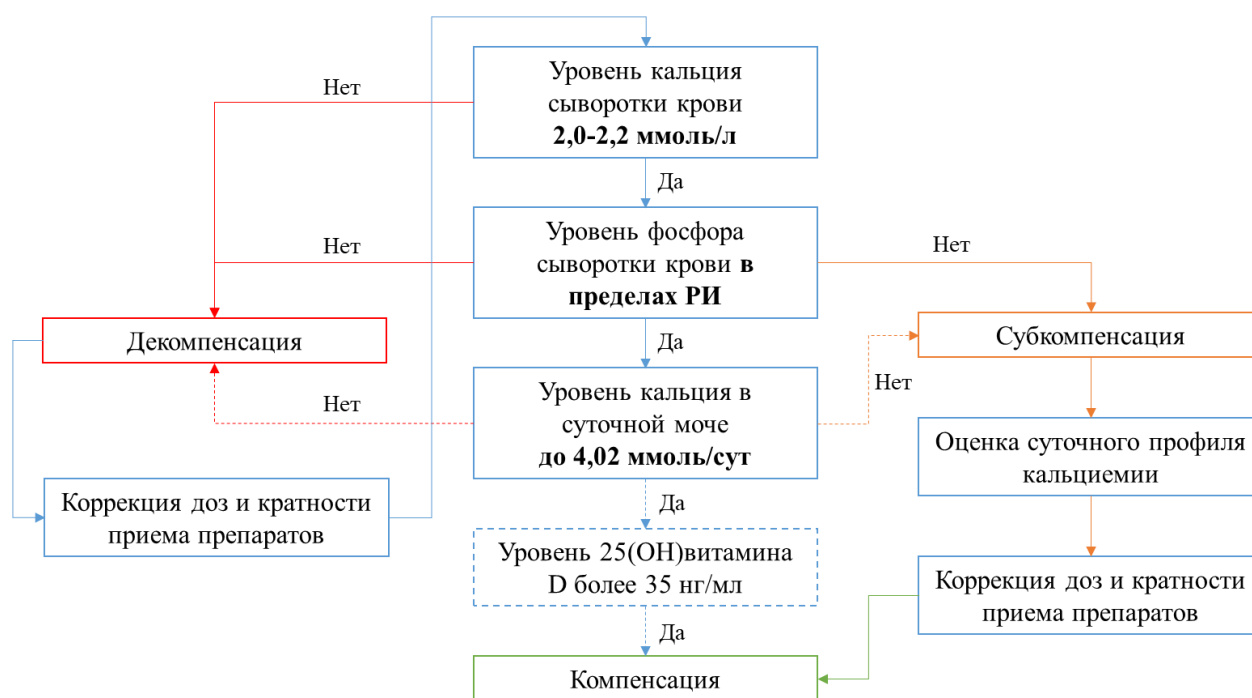
**Декомпенсация заболевания** устанавливается на основании наличия жалоб, в том числе проявлений гипокальциемического криза, и нецелевых показателей фосфорно-кальциевого обмена:

1. Клиническая декомпенсация (наличие специфических жалоб, осложнений заболевания, проявлений гипокальциемического криза);

И

2. Лабораторная декомпенсация: уровень кальциемии существенно ниже нижней границы РИ (общий кальций менее 1,9 ммоль/л **И/ИЛИ** альбумин-скорректированный кальций менее 1,8 ммоль/л **И/ИЛИ** ионизированный кальций менее 0,9 ммоль/л) **И/ИЛИ** уровень фосфора выше верхней границы РИ **И/ИЛИ** уровень суточной экскреции кальция выше 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента или ниже нижней границы РИ.

Оценка суточного профиля кальциемии рекомендуется у пациентов с субкомпенсацией заболевания в первую очередь для исключения эпизодов гиперкальциемий в течение суток, связанных с локальной передозировкой лекарственными препаратами и требующей их перераспределения и/или уменьшения дозировки (рис.12).



**Рисунок 12.** Алгоритм оценки степени компенсации хронического гипопаратиреоза и показания к проведению суточного профиля кальциемии

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ всероссийского регистра гипопаратиреоза свидетельствует с одной стороны о недостаточной выявляемости пациентов с данной нозологией на территории РФ и необходимости расширения представленности регионов по данной патологии в регистре, с другой - о недостаточном охвате скрининговыми методами диагностики осложнений заболевания среди пациентов с хроническим гипопаратиреозом, что демонстрирует бесспорную практическую значимость внедрения алгоритмов СППВР, осуществляющих помощь в следовании утвержденным клиническим рекомендациям в рутинной практике врача-эндокринолога.

В настоящем исследовании проведен анализ всех аспектов течения хронического гипопаратиреоза на российской популяции, определены предикторы развития осложнений заболевания, на основании которых предложено усовершенствование ряда целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена, а также критерии оценки степени компенсации хронического гипопаратиреоза на фоне стандартного лечения препаратами активных форм/аналогов витамина D и кальция. Предложен новый метод оценки состояния кальциемии в течение суток, который может стать необходимым инструментом выявления «скрытых» эпизодов гипо- и гиперкальциемий, и, как следствие, методом для персонализированного подбора терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

### ВЫВОДЫ

1. На основании анализа всероссийского регистра пациентов с хроническим гипопаратиреозом установлено, что наиболее частой причиной заболевания в российской популяции является хирургическое вмешательство на области шеи (89% [95% ДИ: 86%-91%]).

2. По данным регистра наиболее частыми осложнениями хронического гипопаратиреоза среди обследованной когорты пациентов являются структурные (нефролитиаз в 35% [95% ДИ: 29%-41%], нефрокальциноз в 12% [8%-17%]) и функциональные (снижение фильтрационной функции почек в 25% [21%-29%]) нарушения со стороны почек, катаракта в 47% [38%-56%] и кальцификация структур головного мозга в 53% [38%-68%] случаев.

3. Поиск предикторов развития осложнений хронического гипопаратиреоза продемонстрировал, что поддержание низконормальных показателей кальциемии ( $<1,97$  ммоль/л по альбумин-скорректированному,  $<2,12$  ммоль/л по общему и  $<1,08$  по ионизированному кальцию) ассоциировано с отсутствием функциональных нарушений почек, а в сочетании с сохранением целевых показателей суточной кальциурии ( $<4,02$  ммоль/сут) - и структурных нарушений почек; поддержание уровня ионизированного кальция крови более  $1,03$  ммоль/л ассоциировано с отсутствием развития катаракты.

4. По данным суточной оценки кальциемии у здоровых добровольцев достижение уровня  $25(\text{ОН})\text{D}$  более  $30$  нг/мл статистически значимо увеличивало количество показателей общего кальция в референсном интервале (с  $90,8\%$  до  $100,0\%$ ); у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при уровне  $25(\text{ОН})\text{D}$  более  $35$  нг/мл имелась статистическая тенденция к увеличению количества целевых показателей общего кальция (с  $54,2\%$  до  $63,1\%$ ); значимых различий в показателях суточной кальциурии при различных уровнях  $25(\text{ОН})\text{D}$  в обеих группах не отмечено.

5. Компенсация хронического гипопаратиреоза устанавливается на основании достижения низконормальных показателей кальция крови ( $2,0$ - $2,2$  ммоль/л), нормофосфатемии и целевого уровня кальция в суточной моче (до  $4,02$  ммоль/сут вне зависимости от пола пациента). Наличие критериев субкомпенсации заболевания является показанием к проведению суточной оценки кальциемии.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с хроническим гипопаратиреозом для выявления структурных и функциональных нарушений со стороны почек, при наличии таких факторов риска как верхненормальные показатели кальция крови, гиперкальциурия и длительность заболевания более  $14,5$  лет, рекомендовано проведение комплексного обследования, включающего оценку уровня креатинина с расчетом СКФ, проведение УЗИ (по показаниям КТ) почек.

2. Пациентам с хроническим гипопаратиреозом для выявления катаракты, при наличии таких факторов риска как стойкая гипокальциемия и длительность заболевания более  $10,5$  лет, рекомендовано проведение комплексного офтальмологического обследования с осмотром щелевой лампой.

3. Пациентам с наличием критериев субкомпенсации хронического гипопаратиреоза для выявления «скрытых» эпизодов гипо-/гиперкальциемий и персонализированного подбора терапии с указанием индивидуальной кратности и времени приема препаратов рекомендовано проведение суточного профиля кальциемии.

### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Kovaleva EV**, Eremkina AK, Elfimova AR, Krupinova JA, Bibik EE, Maganeva IS, Gorbacheva AM, Dobрева EA, Melnichenko GA and Mokrysheva NG (2022) The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front. Endocrinol.* 13:800119. doi: 10.3389/fendo.2022.800119.

2. **Ковалева Е.В.**, Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 175-179. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>.

3. Т.М. Афонасьева, **Е.В. Ковалева**, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева. Этапы дифференциальной диагностики при идиопатическом гипопаратиреозе: серия клинических случаев // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18. - №3. <https://doi.org/10.14341/omet12726>.

4. **Ковалева Е.В.**, Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(5):7-14. <https://doi.org/10.14341/probl12675>.

5. **Ковалева Е.В.**, Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 283–291. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол  
 АДГ – аутосомно-доминантная гипокальциемия  
 АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром  
 ДТЗ – диффузный токсический зоб  
 ДЧ – диагностическая чувствительность  
 ДС – диагностическая специфичность  
 КТ – компьютерная томография  
 МПК – минеральная плотность кости  
 МУЗ – многоузловой зоб  
 ОЩЖ – околощитовидные железы  
 ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон (PTH, parathyroid hormone)  
 ПТЭ – паратиреоидэктомия  
 ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата  
 ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата  
 РИ – референсный интервал  
 рчПТГ – рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 ТЭ – тиреоидэктомия  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЩЖ – щитовидная железа  
 ЭКГ – электрокардиография  
 ВР – интенсивность боли (Bodily pain)  
 DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, рентгеновская денситометрия (dual energy X-ray absorptiometry)  
 GH – общее состояние здоровья (General Health)  
 MFI-20 – субъективная шкала оценки астении (multidimensional fatigue inventory)  
 PF – физическое функционирование (Physical Functioning)  
 RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)  
 RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning)  
 SF-36 – неспецифический опросник оценки качества жизни (36-Item Short-Form Health Survey)  
 SF – социальное функционирование (Social Functioning)  
 TBS – трабекулярный костный индекс  
 VT – жизненная активность (Vitality)