

**Еремкина
Анна Константиновна**

«Первичный гиперпаратиреоз: совершенствование диагностики и лечения с применением искусственного интеллекта»

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика
И.И. Дедова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Научный консультант:

Мокрышева Н.Г.

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Каронова Татьяна Леонидовна

доктор медицинских наук, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор
кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А.
Алмазова» Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Суплотова Людмила Александровна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель курса «Эндокринология» кафедры
терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

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 « » 2025 года, в часов на заседании
диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.
Дедова» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

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

Автореферат разослан « » 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – одна из наиболее часто встречающихся эндокринопатий, характеризующаяся полиорганными нарушениями. Несмотря на то, что симптомная форма ПГПТ с тяжелыми скелетными и почечными проявлениями стала редкостью для США и Западной Европы, она все еще преобладает в большинстве стран мира. До недавнего времени крупных эпидемиологических исследований по ПГПТ в Российской Федерации не проводилось [Мокрышева Н.Г., 2021]. Отсутствие единого подхода к сбору и накоплению эпидемиологических данных, значительная гетерогенность диагностических и терапевтических возможностей в различных регионах страны привели к необходимости создания единой платформы для сбора и анализа медицинских данных – Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза (База данных) на территории Российской Федерации [Мокрышева Н.Г., 2021].

База данных позволяет анализировать течение заболевания в различных возрастных группах, в том числе среди детей и подростков. ПГПТ зачастую становится первым проявлением синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и развивается до присоединения других компонентов, что определяет высокую значимость своевременной диагностики именно МЭН1-ассоциированного ПГПТ [Twight BA, 2013; Cristina Eller-Vainicher C., 2009]. В условиях ограниченной доступности генетического исследования особую важность приобретает поиск клинических маркеров наличия мутации в гене менина и определение их прогностической ценности [de Laat JM, 2012].

Нормокальциемический ПГПТ (нПГПТ) до сих пор остается значимой клинической проблемой, так как устанавливается только после исключения всех возможных причин развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [Walker MD, 2013]. В некоторых случаях для верификации диагноза могут использоваться дифференциально-диагностические тесты. Несмотря на актуальность дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза, данные о применении функциональных проб (особенно с аналогами/активными метаболитами витамина D) немногочисленны, их протоколы не унифицированы [Walker MD, 2017, Schini M., 2020].

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) – единственный метод радикального лечения ПГПТ. Результаты крупных наблюдательных и сравнительных исследований демонстрируют ее преимущества в отношении постепенного регресса костных и висцеральных осложнений заболевания [Vestergaard P., 2003; Rose, DM, 2001]. Медикаментозное лечение сохраняет свою актуальность, в том числе в рамках предоперационной подготовки [Marcocci, C., 2014]. Отдельного внимания заслуживают больные с клинически «агрессивным» течением заболевания [Algargaz W. 2021]. Данная когорта пациентов диктует необходимость создания четких алгоритмов предоперационной подготовки с целью минимизации до- и интраоперационных рисков, а также дальнейшего мониторинга для профилактики послеоперационных осложнений. В настоящее время отсутствует инструмент для оценки риска послеоперационной гипокальциемии на дооперационном этапе, отсутствуют исследования, изучающие ассоциации приема лекарственных препаратов с ее развитием. Не разработаны инструменты по индивидуальной стратификации рисков снижения фильтрационной функции почек, развития новых низкоэнергетических переломов (НЭП) после успешного проведения ПТЭ. Разработка способов прогнозирования неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ необходима для послеоперационного ведения больных и оптимизации существующих клинических рекомендаций.

Для реализации поставленных задач одним из перспективных направлений представляется использование математического моделирования, в том числе с применением искусственного интеллекта (ИИ). Возрастающий интерес к ИИ в медицинской сфере обусловлен рядом факторов: появлением на рынке мощных

графических процессоров, ростом вычислительной мощности современных компьютеров, развитием облачных вычислений, формированием больших баз данных (big data). Эти технологии дают возможность выполнять автоматизированное машинное обучение с высокой точностью получаемых моделей, способствующих сокращению затрат на здравоохранение. Аналитическая система помощи принятия врачебных решений (СППВР) является еще одной технологией, для которой оптимальной платформой остаются big data. Наравне с телемедициной и электронными медицинскими картами, алгоритмы СППВР – одни из ключевых секторов в развитии цифрового здравоохранения.

Цель исследования

Определить клинико-эпидемиологические особенности ПГПТ на территории Российской Федерации и оптимизировать комплекс мероприятий по диагностике, до- и послеоперационному ведению пациентов, в том числе с применением методов искусственного интеллекта.

Задачи исследования

1. Провести анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации за период 2017 – 2023 гг.
2. Разработать алгоритмы дифференциальной диагностики различных форм ПГПТ, включая:
 - модификацию функциональных проб для дифференциальной диагностики нормокальциемического варианта ПГПТ и ВГПТ в условиях стационара, а также разработку алгоритма дифференциальной диагностики с применением интеллектуальной СППВР на основании действующий клинических рекомендаций;
 - разработку модели по прогнозированию мутаций в гене *MEN1* у молодых пациентов с ПГПТ.
3. Оценить частоту назначения и эффективность консервативной терапии, используемой для лечения ПГПТ-ассоциированной гиперкальциемии, разработать алгоритм предоперационной подготовки пациентов с тяжелой гиперкальциемией.
4. Разработать модели по прогнозированию послеоперационных рисков у пациентов, перенесших ПТЭ, включая:
 - развитие гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде;
 - ухудшение фильтрационной функции почек через 12 месяцев после хирургического лечения;
 - развитие нового низкоэнергетического перелома через 24 месяца после хирургического лечения.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования

Проведен динамический анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации за 2017 – 2023 гг. Выделены основные характеристики преобладающего «фенотипа» заболевания, а также более редких форм – нормокальциемического, МЭН1-ассоциированного ПГПТ. Впервые предложены и оценены модифицированные функциональные пробы для дифференциальной диагностики нормокальциемического варианта ПГПТ и ВГПТ в условиях стационара. Впервые разработана СППВР, позволяющая усовершенствовать подходы к дифференциальной диагностике гиперпаратиреоза, в том числе при сложных случаях с сочетанием нескольких факторов, влияющих на вторичное повышение паратгормона. Впервые на российской популяции исследованы особенности костно-метаболических нарушений у молодых пациентов с ПГПТ, в том числе при МЭН1-ассоциированной форме заболевания. Впервые в мире апробирована методика 3D-моделирования для выявления особенностей кортикального и трабекулярного компонента бедренной кости у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ. Разработана математическая модель по

прогнозированию мутации *MEN1* на основании клинического «фенотипа» ПГПТ, характеризующаяся высокой прогностической ценностью. Разработан алгоритм ведения пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом. Разработан инструмент для оценки риска послеоперационной гипокальциемии на дооперационном этапе, в том числе учитывающий ассоциации приема лекарственных препаратов с ее развитием. Разработаны инструменты по индивидуальной стратификации рисков снижения фильтрационной функции почек, развития новых низкоэнергетических переломов в отдаленные сроки после успешного проведения ПТЭ.

Положения, выносимые на защиту

1. В Российской Федерации доминирующей остается симптомная форма ПГПТ, что свидетельствует о несвоевременной диагностике заболевания и диктует необходимость исследования кальция крови в группах риска.
2. Разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики различных форм ПГПТ:
 - модифицированные диагностические пробы позволяют значимо сократить время диагностики нормокальциемического ПГПТ, что особенно важно для стационарных пациентов;
 - разработанный алгоритм СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического ПГПТ и ВГПТ характеризуется высокой диагностической точностью, что подтверждается результатами его валидации;
 - разработанная математическая модель по прогнозированию мутации в гене *MEN1* у молодых пациентов с ПГПТ характеризуется высокой диагностической точностью, что позволяет более взвешенно направлять пациентов на генетическое тестирование.
3. По результатам анализа консервативной терапии, используемой для профилактики гиперкальциемического криза, установлено:
 - частота назначения кальцимитетиков не соответствует реальной потребности пациентов со значимой гиперкальциемией;
 - наиболее часто используемыми препаратами с гипокальциемическим эффектом остаются бисфосфонаты;
 - взаимосвязи между экспрессией CaSR, VDR и AMA и тяжестью гиперкальциемии, а также эффективностью ответа на терапию кальцимитетиками не выявлено;
 - разработанный алгоритм по профилактике гиперкальциемического криза с использованием инъекции деносумаба 60 мг позволяет эффективно подготовить пациентов к срочному хирургическому вмешательству.
4. Предложенные математические модели по прогнозированию риска гипокальциемии на 1-3 сутки после ПТЭ, а также снижению рСКФ через 12 месяцев после операции, характеризуются высокой прогностической ценностью, что позволяет рекомендовать их использование в рутинной клинической практике. Наибольшей прогностической ценностью в отношении развития низкоэнергетического перелома через 2 года после операции обладает потеря МПК в лцевой кости.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании мировых и отечественных литературных данных; сформулированы цель и задачи работы, определены дизайн и методология проведения исследования для всех этапов работы; сформированы выборки пациентов для каждого из блоков исследования. Кроме того, проведены систематизация, анализ и интерпретация полученных данных, оформление их в виде публикаций, научных докладов и текста диссертации. Полученные сведения обобщены автором в форме выводов и практических рекомендаций.

Апробация диссертационной работы

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 04.03.2025 г. (протокол №3) на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты работы представлены на российских и зарубежных конференциях: European Congress of Endocrinology (2019, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.); The American Society for Bone and Mineral Research annual meetings (ASMBR) (2022, 2023 гг.); онлайн-конференция по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез «Эндокальций» (2022 г.); IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2022); X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023); V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (ИТЭ 2024).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 45 статей, из них 35 в отечественных журналах, в том числе 18 работ по результатам исследования в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 7 статей – в зарубежных журналах. Получены 1 патент, 3 свидетельства ЭВМ, зарегистрированы 2 электронные базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 367 страницах, состоит из введения, глав (обзора литературы, описания собственных результатов и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 372 источника (из них отечественных - 23). Работа иллюстрирована 28 рисунками и 55 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общий дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из четырех блоков, объединенных общей тематикой. На первом этапе работы с целью изучения основных эпидемиологических характеристик заболевания проведено исследование Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации (далее База данных), выделены ключевые клинические проблемы, требующие более детального анализа. Второй блок представленной работы посвящен дифференциальной диагностике различных форм гиперпаратиреоза. С целью усовершенствования диагностики нормокальциемического ПГПТ и ВГПТ разработаны и оценены короткие пробы с альфакальцитриолом/кальцитриолом и гидрохлоротиаздом в условиях стационара, создан новый алгоритм СППВР. Для совершенствования диагностики МЭН1-ассоциированного ПГПТ разработана математическая модель, прогнозирующая наличие мутации в гене *MEN1*. В третьем блоке работы проведен анализ консервативной терапии, используемой для лечения ПГПТ-ассоциированной гиперкальциемии различной степени тяжести. Разработан алгоритм ведения пациентов с жизнеугрожающим повышением уровня кальция крови. В четвертом блоке работы изучалось послеоперационное течение заболевания. Оценивалась частота развития послеоперационной гипокальциемии, клинически значимого снижения рСКФ и появление новых НЭП после успешной ПТЭ. Выделены группы риска по развитию указанных послеоперационных осложнений, разработаны модели по прогнозированию их развития.

На всех этапах работы, кроме первого, набор пациентов производился на базе отделения патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (научный руководитель отделения член-корреспондент РАН, д.м.н., проф. Н.Г. Мокрышева, заведующий отделением к.м.н. А.К. Еремкина). Лабораторные исследования выполнялись на базе клинко-диагностической лаборатории (и.о. заведующего, к.м.н. Л. В. Никанкина). Рентгенография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – в отделении компьютерной и магнитно-резонансной терапии (руководитель, к.м.н. Н.В. Тарбаева). Оперативное лечение проводилось в отделе хирургии (зав. отделом, д.м.н. Н.С. Кузнецов). Морфологические исследования – в референс-центре патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования (руководитель, д.м.н. Л.С. Урусова).

Этапы представленного исследования были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике (протокол № 8 от 24.06.2015 г., протокол № 1 от 17.01.2018 г., протокол № 21 от 22.11.2023 г.).

Блок I. Динамический анализ Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации

Техническая разработка Базы данных и ее запуск с онлайн-вводом информации были осуществлены в 2017 году (<http://pgpt.clin-reg.ru/>). Учреждение куратор – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Периодичность внесения информации в Базу данных определяется клиническим статусом конкретного пациента и составляет в среднем 1,5 визита в год (от 1 до 10 визитов). Новые случаи заболевания, а также динамические показатели регистрируются путем заполнения электронной формы при обращении пациентов по месту жительства за амбулаторной помощью или при госпитализации в стационар лечебного учреждения субъекта РФ. Все клинические данные собираются анонимно с обязательным подписанием информированного согласия в соответствии с разрешением на обработку персональных данных в целях научных исследований. На момент анализа к онлайн платформе Базы данных был подключен 81 регион Российской Федерации. Проведено продольное ретроспективное наблюдательное когортное исследование, выгрузка данных осуществлена 14.11.2023.

Согласно протоколу, включению в Базу данных подлежат пациенты с верифицированным ПГПТ (код по МКБ-10: E21.0). Не включались пациенты с наследственной гипокальциурической гиперкальциемией (ГНН), другими ПТГ-независимыми причинами гиперкальциемии. Диагнозы бессимптомной и симптомной форм устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ПГПТ. Анализ включал первый и последний ввод данных в Базу данных («первый визит» и «последний визит», соответственно) с динамической информацией по течению заболевания при наличии. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщенность выводов исследования, не выявлено.

Проанализированы следующие данные: демографические параметры (пол, возраст, географический регион); возраст на момент манифестации; биохимические показатели (альбумин скорректированный кальций ($Ca_{\text{корр.}}$, рассчитывается автоматически)), ионизированный кальций сыворотки, фосфор сыворотки, иПТГ сыворотки, креатинин сыворотки (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывается автоматически по формуле СКД-EPI); щелочная фосфатаза (ЩФ); суточная кальциурия, маркеры костного ремоделирования; результаты генетических исследований (при наличии); классические и неклассические (сердечно-сосудистые) осложнения ПГПТ; предоперационная локализация образований ОЩЖ на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) шеи, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -sestamibi (с ОФЭКТ или без нее) и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ с внутривенным контрастированием или без него); исходы хирургического лечения – ремиссия/рецидив/персистенция, гистологическое заключение; медикаментозная терапия (при наличии). Для всех лабораторных показателей

использовали референсный интервал (РИ) локальной лаборатории. Структурная патология почек устанавливалась при наличии признаков нефролитиаза/нефрокальциноза по данным УЗИ или МСКТ. Диагноз остеопороза устанавливался на основании результатов рентгенографии и рентгеновской денситометрии, а также при наличии в анамнезе НЭП. Минеральная плотность костной ткани (МПК) определялась в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4), шейке бедра (FN), в бедре в целом (TH), лучевой кости в целом (RT) и ее дистальной части (R33 %), использовались T- и Z-критерии с учетом возраста и репродуктивной функции пациента. Информация о сердечно-сосудистых заболеваниях вводилась из консультации кардиолога. Подозрение на наследственный характер заболевания устанавливалось при наличии хотя бы одного из факторов: множественное поражение ОЩЖ, рецидив заболевания, возраст < 40 лет на момент дебюта заболевания, наличие другой значимой эндокринной патологии (аденома гипофиза, нейроэндокринное новообразование поджелудочной железы (НЭН ПЖ) или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тимуса или бронхолегочной системы, образование надпочечников, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы),отягощенный семейный анамнез.

Блок II. Разработка алгоритмов дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза

Дизайн исследования с применением модифицированных диагностических проб с 1 мкг альфакальцитриола/кальцитриола и 50 мг гидрохлоротиазида (этап 1)

Проведено одноцентровое интервенционное неконтролируемое ретроспективное исследование на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена; включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2018 по июнь 2022 гг. Применялся сплошной метод формирования выборки.

Критерии включения:

- повышение сывороточной концентрации иПТГ выше верхней границы референсного диапазона лаборатории (≥ 65 пг/мл);
- концентрация альбумин-скорректированного кальция ($Ca_{\text{корр.}}$) в пределах референсного диапазона лаборатории (2,15 – 2,55 ммоль/л);
- наличие гиперкальциурии (превышение верхней границы РИ > 8 ммоль/сут) для пробы с гидрохлоротиазидом;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) > 60 мл/мин/1,73 м² для пробы с гидрохлоротиазидом и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) > 15 мл/мин/1,73 м² для пробы с альфакальцитриолом/кальцитриолом;
- возраст старше 18 лет.

Критерии не включения:

- отказ пациента от проведения функциональной пробы.

После проведения первичного лабораторного обследования всем включенным пациентам назначался гидрохлоротиазид в дозе 25 мг 2 раза в сутки внутрь при гиперкальциурии и альфакальцитриол или кальцитриол в дозе 1 мкг в сутки при нормокальциурии в течение 3-х дней (Ме 3 [3;4]). Далее динамически оценивались показатели фосфорно-кальциевого обмена, по результатам анализа принималось решение о прекращении или продолжении пробы. ПГПТ считался подтвержденным (группа 1), если по результатам короткой пробы была достигнута гиперкальциемия ($Ca_{\text{корр.}} > 2,55$ ммоль/л) в сочетании с повышенным или верхненормальным уровнем иПТГ ($40 < \text{иПТГ} \leq 65$ пг/мл) или, реже, при сохранении нормокальциемии, но в сочетании с повышением концентрации иПТГ относительно исходных значений. ВГПТ считался подтвержденным (группа 2), если по результатам короткой пробы была достигнута нормализация концентрации иПТГ ($\text{иПТГ} \leq 65$ пг/мл) при сохраняющейся нормокальциемии. Пациенты, у которых после пробы сохранялась нормокальциемия ($2,15 \leq Ca_{\text{корр.}} \leq 2,55$ ммоль/л) при снижении, но не

нормализации уровня иПТГ, составили 3-ю группу с неуточненным генезом гиперпаратиреоза (Рисунок 1).

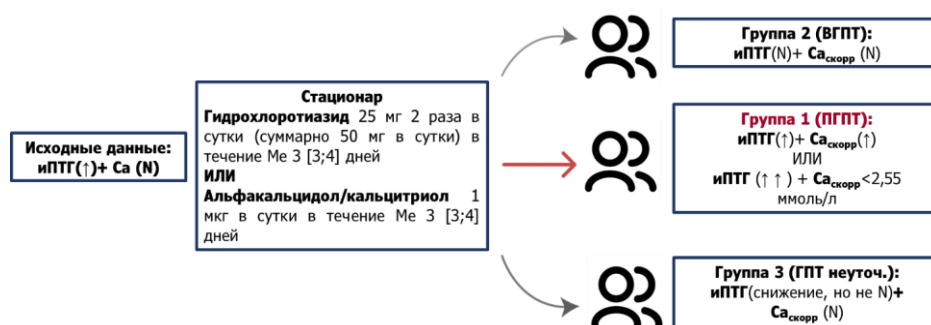


Рисунок 1 – Дизайн исследования с проведением диагностических проб с гидрохлоротиазидом 50 мг/сут. и альфакальцидолом/кальцитриолом 1 мкг/сут. в условиях стационара

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз, ГПТ неуточ. – гиперпаратиреоз неуточненной этиологии, иПТГ – интактный паратгормон, Са_{скорр} – кальций, скорректированный на альбумин, N – референсный интервал.

Разработка СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза и вторичного гиперпаратиреоза (этап 2)

СППВР – медицинская информационная система, предназначенная для помощи врачам и иным медицинским специалистам в работе с задачами, связанными с принятием клинических решений. СППВР по дифференциальной диагностике нПГПТ и ВГПТ была разработана на основании Федеральных клинических рекомендаций по ПГПТ от 2020 года. Исследования проводились на базе специализированного эндокринологического отделения. Моделирование алгоритма СППВР выполнено в приложении draw.io. Разработанный алгоритм реализован и запатентован в виде ЭВМ: IBM PC совместимый ПК. Объем программы составил 28 Кб.

Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза (этап 3)

Выполнено одноцентровое ретроспективное исследование с набором пациентов за период с 01.10.2015 г. по 01.07.2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (далее Центр). Общий дизайн исследования с проведением трех этапов представлен на рисунке 2.

Генетическое исследование в Центре проведено 250 пациентам, 11 пациентам из группы МЭН1-ассоциированного ПГПТ (МЭН+) – в сторонней организации. В Центре был выполнен анализ таргетной генетической панели, включающей кодирующие регионы 378 генов, связанных с эндокринопатиями (в том числе MEN1, CASR, CDC73, RET, CDKN1B). Массивное параллельное секвенирование проводилось на платформе Illumina NextSeq 550 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения; секвенирование по Сэнгеру осуществлялось с использованием генетического анализатора AB3500 (Thermo Fisher Scientific, США). В группе МЭН+ были получены результаты сэнгеровского секвенирования для 51 пациента (секвенирование только гена MEN1), 9 пациентам был выполнен NGS анализ кастомной панели 378 генов, связанных с эндокринопатиями. В группе спорадического ПГПТ (МЭН-) 103 пациентам было выполнено сэнгеровское секвенирование только гена MEN1, 55 пациентам – NGS исследование панели генов. В группе фенокопий (ФК) 15 пациентам было проведено сэнгеровское секвенирование только гена MEN1, 17 пациентам – NGS исследование панели генов. Все выявленные варианты были унифицированы и описаны согласно референсной последовательности NM_001370259.2, с присвоением SNP ID (single nucleotide polymorphism ID) при наличии.

Данные секвенирования были обработаны с помощью автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание чтений в референсной последовательности генома человека (HG38). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS.

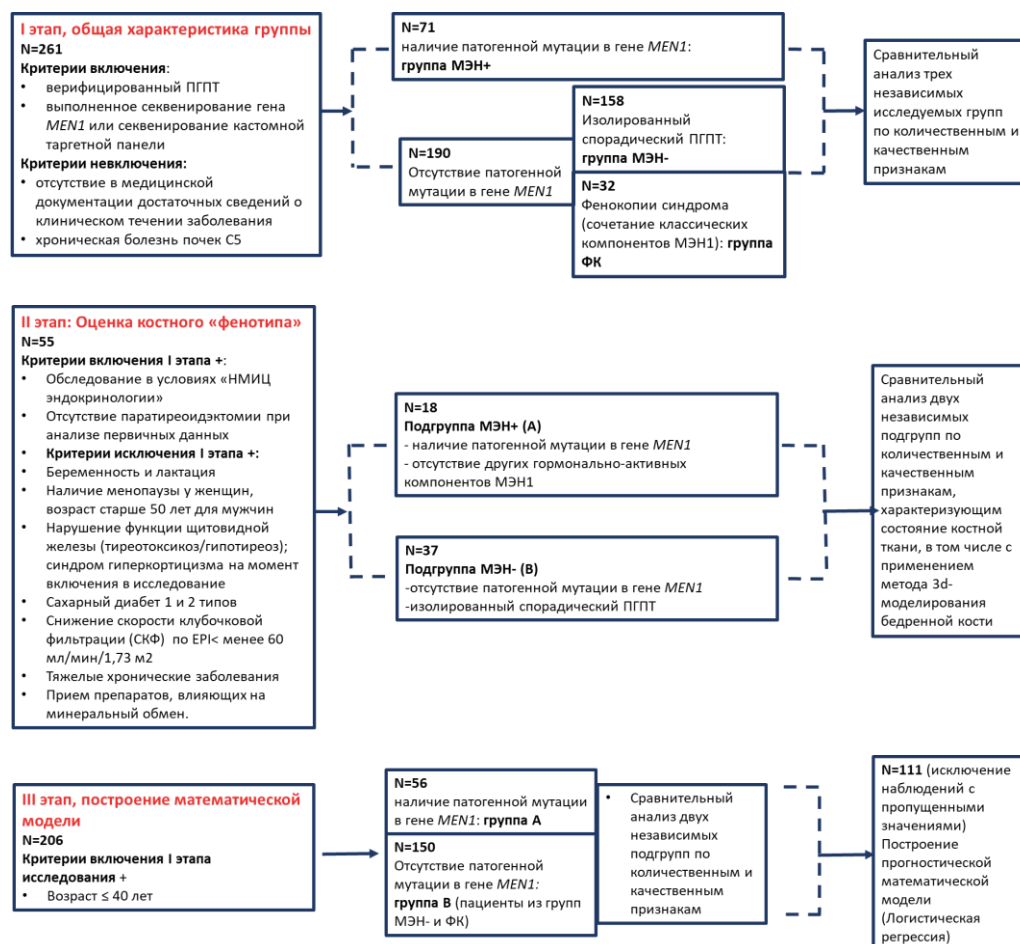


Рисунок 2 – Дизайн трех этапов исследования по прогнозированию наличия мутации в гене *MEN1* на основании клинического фенотипа пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; МЭН+ – группа пациентов с верифицированной мутацией в гене *MEN1*; МЭН- – группа пациентов с изолированным спорадическим первичным гиперпаратиреозом; ФК – фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа.

Все включенные пациенты проходили либо амбулаторное, либо стационарное обследование и лечение в Центре, однако у части лабораторные и инструментальные обследования на момент манифестации ПГПТ могли быть пройдены в других медицинских учреждениях, а в карту внесены лишь их результаты. При анализе истории болезни пациентов учитывались: наследственный анамнез, считавшийся осложненным при наличии у родственников компонентов МЭН-1 синдрома и/или верифицированной мутации в гене *MEN1*; показатели минерального обмена (уровень иПТГ, кальций (Ca) общий и ионизированный, альбумин, Ca_{скорр.}, фосфор сыворотки крови, креатинин с рСКФ (определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI, 2009) и суточная кальциурия на момент манифестации заболевания до проведения ПТЭ, а

также Са общий, иПТГ в первые сутки после ПТЭ; результаты топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфия ОЩЖ с ОФЭКТ/КТ, МСКТ ОЩЖ с контрастированием в различных комбинациях); расхождения результатов топической диагностики с интраоперационной визуализацией; наличие костных и почечных осложнений заболевания, наличие другой МЭН1-ассоциированной эндокринной патологии. НЭП определялись по данным рентгенографии; оценка МПК проводилась по результатам рентгеновской денситометрии МПК в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4), шейке бедра (FN), в бедре в целом (TN), лучевой кости в целом (RT) и ее дистальном отделе (R33 %), использовались T- и Z-критерии с учетом возраста, репродуктивной функции. Наличие осложнений со стороны почек (нефрокальциноза/нефролитиаза) устанавливалось по данным УЗИ и/или МСКТ почек, а также по уровню рСКФ. Учитывались исходы хирургического лечения – ремиссия/рецидив/персистенция. Диагностика НЭН ЖКТ проводилась при помощи МСКТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, аденомы гипофиза – по результатам МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний. Для выявления особенностей повреждения кортикального и трабекулярного компонента костной ткани использовалось программное обеспечение 3D-Shaper Medical (certified by BSI to ISO 13485:2016 under certificate number MD 731095; Version v2.12.1, Испания), способное создавать 3D – модели проксимального отдела бедренной кости пациента на основе метаданных, полученных после стандартного денситометрического исследования.

Блок III. Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом

Проведено одноцентровое неконтролируемое ретроспективное исследование на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. Первоначально выполнен анализ терапии, влияющей на кальций-фосфорный обмен, в общей обследованной когорте. На втором этапе оценена эффективность цинакальцета в зависимости от тяжести гиперкальциемии и иммуногистохимического профиля образований ОЩЖ. На третьем этапе исследован гипокальциемический эффект деносумаба, назначавшегося в рамках подготовки к хирургическому вмешательству пациентам с ПГПТ и тяжелой гиперкальциемией. Сплошной метод формирования выборки применялся на первом и третьих этапах, рандомизация пациентов из общей популяции на группы в зависимости от тяжести гиперкальциемии проводилась на втором этапе. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 3. Включены пациенты, проходившие стационарное обследование и лечение с 01.01.2016 по 31.08.2023 гг. – 1, 2 этапы, с 01.01.2016 по 30.06.2024 гг. – 3 этап.

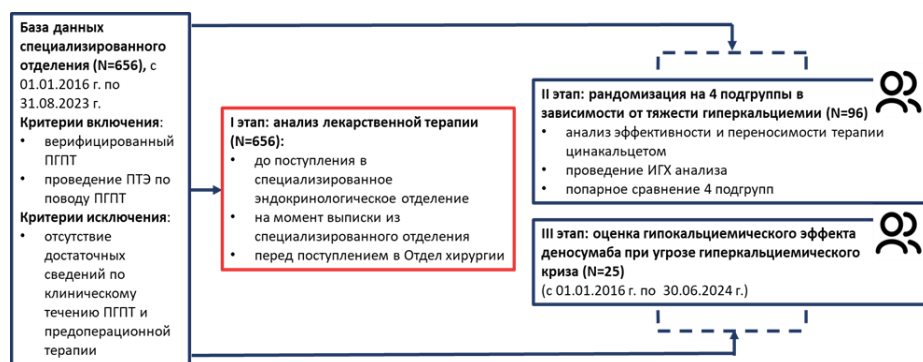


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ПТЭ – паратиреоидэктомия; ИГХ – иммуногистохимический анализ.

Критерии включения (для всех этапов):

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0);
2. Проведение ПТЭ по поводу ПГПТ.

Критерии исключения (для всех этапов):

1. Пациенты с отсутствующими данными о предоперационной терапии препаратами колекальциферола, цинакальцетом, бисфосфонатами, деносумабом.

Регистрировались следующие показатели: пол; возраст на момент операции, ИМТ; лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ионизированный, альбумин, Са_{скорр.}, фосфор, креатинин с рСКФ, кальций в суточной моче, остеокальцин, бета-кросслапс, щелочная фосфатаза, сывороточная концентрация 25(ОН)D (не более чем за полгода до операции); наличие НЭП до операции, фиброзно-кистозного остеоита (ФКО), нефролитиаза/нефрокальциноза; показатели Т- и Z критериев в зависимости от возраста и репродуктивной функции до операции; предоперационная терапия колекальциферолом, цинакальцетом, бисфосфонатами и деносумабом, лабораторные показатели после хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, общий и ион. кальций).

Анализ предоперационной лекарственной терапии (в составе как комбинированной, так и монотерапии) проводился с учетом фармакокинетики препаратов:

- колекальциферол, прием препарата минимум в течение одной недели перед операцией (да/нет);
- цинакальцет, хотя бы 30 мг однократно, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции (да/нет);
- деносумаб, 60 мг, хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 месяцев (да/нет);
- алендроновая кислота, хотя бы 70 мг однократно, не более чем за 1 неделю до операции;
- ибандроновая кислота в таблетированной форме, хотя бы 150 мг однократно, не более чем за 1 месяц до операции;
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл, хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 месяца до операции;
- золедроновая кислота, 5 мг, хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 месяцев до операции.

Для выполнения второго этапа работы из общей выборки с помощью генератора случайных чисел (<https://randstuff.ru/number/>) пациенты были рандомизированы на 3 подгруппы в зависимости от исходной гиперкальциемии: подгруппа 1 – Са_{скорр.} < 2,8 ммоль/л (n = 28); подгруппа 2 – 2,8 ≤ Са_{скорр.} < 3 ммоль/л (n = 25); подгруппа 3 – 3 ≤ Са_{скорр.} < 3,5 ммоль/л (n = 29). Для подгруппы 4 рандомизация не проводилась ввиду ее малочисленности, пациенты включались сплошным методом при Са_{скорр.} ≥ 3,5 ммоль/л (n = 14). Использование отрезных точек по Са_{скорр.} для формирования подгрупп основывалось на показаниях к ПТЭ, а также степени тяжести гиперкальциемии в соответствии с клиническими рекомендациями. Для пациентов, отобранных для второго этапа работы, дополнительно оценивались доза и переносимость цинакальцета, а также эффективность препарата в отношении снижения степени гиперкальциемии относительно исходных показателей: 1 – снижение Са_{скорр.} менее чем на 0,1 ммоль/л, отсутствие эффекта; 2 – снижение уровня Са_{скорр.} более чем на 0,1, но менее чем на 0,25 ммоль/л, умеренный положительный эффект; 3 – снижение Са_{скорр.} ≥ 0,25 ммоль/л, значимый положительный эффект.

Приготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике. Гистологический материал опухолей ОЩЖ, полученный в ходе хирургической операции, фиксировали в 10 %-м забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP6025 и заливали парафином. Суммарное время фиксации, проводки, а также заливки материала, как правило, не превышало 48 часов. Серийные срезы изготавливались толщиной 3 – 4 мкм (не менее 10 срезов) с помещением

на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубацией в термостате при температуре 37 °С в течение 12 часов. Затем срезы последовательно депарафинировали в батарее восходящих спиртов, промывали в дистиллированной воде и окрашивали на аппарате «Leica ST5010 AXL» («Leica Biosystems», Германия) гематоксилином и эозином по стандартной методике. Морфологические диагнозы (аденома, атипическая опухоль, карцинома, гиперплазия) устанавливались согласно классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ 2017/2022 гг.

ИГХ проводилось на срезах ткани толщиной 3 – 3,5 мкм, помещенных на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубированных в термостате при температуре 37 °С в течение 12 часов. ИГХ исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере (Leica Bond Max, Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System, необходимой для депарафинизации срезов, инкубации с антителами при постоянной температуре, высокотемпературной демаскировки антигенов в буферах pH 6,0 (VDR – антитела к рецептору витамина D) и 9,0 (CaSR – антитела к кальций-чувствительному рецептору, АМА – антимитохондриальные антитела), подкраски препаратов гематоксилином. Исследование проводилось в соответствии с представленными производителями протоколами, кроме того, проводились положительные и отрицательные контроли. Гистологические и ИГХ препараты были отсканированы с помощью системы Aperio производства Leica Biosystems с целью создания электронного архива препаратов, а также для лучшего анализа данных и их сопоставления. Полученные оцифрованные препараты анализировались с помощью программы «QuPath» v0.4.3 (University of Edinburgh, Великобритания). Препараты исследовали с помощью световой микроскопии. Экспрессия АМА и VDR определялась в цитоплазме опухолевых клеток и оценивалась полуколичественным методом как выраженная, умеренная, слабая или отсутствие окрашивания. Экспрессия CaSR определялась в мембране/цитоплазме данных клеток и оценивалась аналогично.

В третий этап исследования включены все пациенты из общей исследуемой популяции (этап 1), у которых для коррекции тяжелой (жизнеугрожающей) гиперкальциемии перед операцией проводилась однократная инъекция деносумаба 60 мг. Для увеличения размера выборки дополнительно включались пациенты, проходившие лечение в отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена с 31.08.2023 по 30.06.2024 гг. Жизнеугрожающая гиперкальциемия определялась как $Ca_{\text{с.корр.}} \geq 3,5$ ммоль/л или при уровне $3 \text{ ммоль/л} < Ca_{\text{с.корр.}} < 3,5$ ммоль/л и наличии симптомов, ассоциированных с тяжелой гиперкальциемией: когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства, головокружение, тошнота/рвота, обезвоживание, нарушение ритма и проводимости сердца, острое почечное повреждение. Помимо стандартных лабораторных показателей при поступлении (описаны выше) оценивались уровни кальция (общего, $Ca_{\text{с.корр.}}$), креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ на 3-и и 7-е сутки после введения деносумаба, а также динамические значения иПТГ сыворотки (на 7-е сутки после инъекции или непосредственно перед операцией, при условии ее проведения не более чем через 3 недели от инъекции).

Блок 4. Математическое моделирование в прогнозировании послеоперационного течения у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию

Математическое моделирование в прогнозировании риска гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.12.2022 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Данные по пациентам

были получены из медицинской информационной системы «qMS». Всего включено 504 пациента.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0);
2. Проведение ПТЭ;
3. Снижение уровня иПТГ более чем на 50 % от исходного дооперационного значения и нормокальциемия/гипокальциемия в раннем послеоперационном периоде.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов;
2. Отсутствие данных о концентрации кальция и иПТГ на 1 – 3 сутки после ПТЭ;
3. Проведение сочетанной тиреоидэктомии.

Регистрировались следующие показатели: пол, возраст на момент операции (годы), лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион., альбумин, Са_{с_{корр}}, фосфор, креатинин с рСКФ, кальций в суточной моче, остеокальцин, бета-кросслапс, щелочная фосфатаза, сывороточная концентрация 25(ОН)D не более чем за полгода до операции); наличие НЭП (анамнез по данным предоставленных медицинских заключений); снижение МПК в зависимости от возраста и репродуктивной функции; предоперационная терапия колекальциферолом, цинакальцетом, бисфосфонатами и деносумабом; лабораторные показатели после хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион.); объем хирургического лечения.

Математическое моделирование в прогнозировании развития низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.08.2023 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. В качестве исхода оценивался новый случай НЭП, произошедший в первые 24 месяца после ПТЭ при условии стойкой ремиссии заболевания. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Всего проанализировано 656 историй болезни.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0);
2. Проведение ПТЭ.

Критерии исключения:

1. Нерадикальная ПТЭ;
2. Пациенты с отсутствующими данными о пред- и послеоперационном состоянии костной ткани;
3. Наличие МЭН1-ассоциированного ПГПТ;
4. Наличие рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Регистрировались следующие показатели: пол; возраст на момент операции, ИМТ; лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион., альбумин, Са_{с_{корр}}, фосфор, креатинин с расчетом СКФ, кальций в суточной моче, остеокальцин, бета-кросслапс, щелочная фосфатаза, сывороточная концентрация 25(ОН)D (не более чем за полгода до операции)); наличие НЭП и ФКО до операции, наличие нефролитиаза/нефрокальциноза; абсолютные значения МПК и показатели Т- и Z-критериев в зависимости от возраста и репродуктивной функции до операции; предоперационная терапия колекальциферолом, цинакальцетом, бисфосфонатами и деносумабом; лабораторные показатели после проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион.); наличие нового НЭП в первые 24 месяца после операции. Наличие нового послеоперационного НЭП устанавливалось по результатам активного опроса и/или результатам рентгенографии, выполненной в рамках динамической госпитализации в

отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена после ПТЭ.

***Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения
фльтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии***

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.06.2023 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. В качестве исхода оценивалось прогрессирование до следующей стадии ХБП по уровню рСКФ. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Всего включено 150 пациентов.

Критерии включения:

1. Пациенты с установленным диагнозом ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0);
2. Проведение ПТЭ.

Критерии исключения:

1. Диагноз ПГПТ в рамках наследственных синдромов;
2. Нерадикальная ПТЭ;
3. Пациенты с отсутствующими данными о пред- и послеоперационной (через 12 месяцев) сывороточной концентрации креатинина.

Регистрировались следующие показатели: пол; возраст на момент операции, ИМТ; лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион., фосфор, креатинин с расчетом СКФ, кальций в суточной моче, остеокальцин, бета-кросслапс, щелочная фосфатаза, сывороточная концентрация 25(OH)D (не более чем за полгода до операции), общий холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочевая кислота, мочевины); наличие НЭП, ХБП (стадия и длительность, мес.), нефролитиаза/нефрокальциноза (длительность, мес.), нарушений углеводного обмена (включая сахарный диабет, нарушение гликемии натощак и нарушенную толерантность к глюкозе), артериальной гипертензии (с указанием степени), инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), аритмий, клапанных повреждений, хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе по данным предоставленных медицинских заключений; максимальные значения систолического артериального давления (САД), максимальные значения диастолического артериального давления (ДАД) по данным электронных медицинских карт; снижение МПК в зависимости от возраста и репродуктивной функции; предоперационная терапия колекальциферолом, цинакальцетом, бисфосфонатами и деносумабом; нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторами кальциевых каналов (БКК) в течение всего периода наблюдения; послеоперационная лекарственная терапия (как в виде комбинированной, так и монотерапии) альфакальцитолом, препаратами карбоната кальция, колекальциферолом; наличие послеоперационной гипокальциемии, транзиторного гипопаратиреоза, результаты гистологического исследования (аденома/атипическая опухоль/карцинома/гиперплазия).

Стадии снижения рСКФ согласно рекомендациям KDIGO 2017: высокая или оптимальная рСКФ (С1 в случае наличия ХБП) – ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) – 60 – 89 мл/мин/1,73 м²; умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 45 – 59 мл/мин/1,73 м²; существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 30 – 44 мл/мин/1,73 м²; резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 15 – 29 мл/мин/1,73 м²; терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) – < 15 мл/мин/1,73 м². Диагноз ХБП ставили при снижении рСКФ на уровне С3а и ниже. При уровне рСКФ выше стадии С3а диагноз ХБП ставили на основании наличия альбуминурии/протеинурии/нефролитиаза/нефрокальциноза/воспалительных заболеваний почек в соответствии с рекомендациями KDIGO 2017.

Методы, используемые в исследовании

Лабораторные методы

Биохимические показатели сыворотки крови – кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15 – 2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (РИ 1,03 – 1,29 ммоль/л), альбумин (РИ 34 – 48 г/л для женщин, 35 – 50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74 – 1,52 ммоль/л), креатинин (РИ 50 – 98 мкмоль/л для женщин, 63 – 110 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40 – 150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Определение иПТГ крови (РИ 15 – 65 пг/мл), ОК (РИ 15 – 46 нг/мл) и бета-кросслапса (РИ 0,3 – 1,1 нг/мл для женщин, 0,1 – 0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). pСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-ЕРІ 2009. Расчет альбумин скорректированного кальция осуществлялся по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки крови (ммоль/л) + 0,02*(40 – измеренный уровень альбумина г/л). В рамках биохимического скрининга компонентов МЭН-1 анализировались следующие показатели: ИФР1 (РИ 51 – 271 нг/мл для женщин; 62 – 230 нг/мл для мужчин; LIAISON, Германия) – при наличии отклонений ИФР1 от РИ проводился анализ уровня СТГ (РИ 0,06 – 6,9 нг/мл для женщин, 0,02 – 1,23 нг/мл для мужчин; LIAISON) с применением ОГТТ (оценка уровня СТГ после перорального приема 75 г глюкозы через каждые 30 минут в течение 2-х часов); пролактин (РИ 102 – 496 мЕд/л для женщин; 86 – 324 мЕд/л для мужчин) – при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии, нарушении менструального цикла и/или выявлении инциденталомы гипофиза; при наличии НЭН ЖКТ – хромогранин А (РИ < 3 нмоль/л; ELISA, DiaSource Diagnostics, Бельгия), гастрин (РИ 13 – 115 пг/мл, анализ на базе ЦМД (Центра молекулярной диагностики) методом иммунохемилюминесцентного анализа).

Инструментальные методы

Антропометрические параметры (вес и рост) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). ИМТ рассчитывали по формуле $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела натошак (кг)} / (\text{рост, м})^2$. Пациентам с ПППТ проводился скрининг осложнений основного заболевания. Рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости выполнялась на денситометре Lunar iDXA («GE Healthcare», Япония) или Discovery («Hologic», США). Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника проводилась при помощи рентгенодиагностической системы Optima RF420 («GE Healthcare», Япония). УЗИ почек выполнялось на аппарате Aplio 500 («Toshiba», Япония), МСКТ почек – на компьютерном томографе Optima CT660 («GE», США). Эзофагогастродуоденоскопия проводилась видеодуоденоскопом Olympus GIF-XP 150N («Olympus Corporation», Япония). Топическая диагностика НЭН ЖКТ проводилась с применением МСКТ (Revolution CT, Optima CT, США), визуализация опухолей гипофиза проводилась в ходе МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при необходимости (GE SIGNA Pioneer, Япония).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США), а также с использованием языка программирования Python 3.11 в среде Jupyter Notebook.

Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот. Доверительные интервалы для относительных частот определялись методом Клоппера-Пирсона.

Сравнение независимых групп для количественных данных выполняли с помощью критериев Краскелла—Уоллиса и Манна-Уитни, выбранный критерий приведен в комментариях к таблицам с результатами. Частоты бинарных признаков сравнивали при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2) с проверкой его применимости. При необходимости применяли поправку Йетса. Для сравнения частот бинарных признаков в случае наличия нулевых значений частот использовали точный двусторонний критерий Фишера. При выявлении статистически значимых различий между тремя исследованными группами для попарного сравнения групп применяли post-hoc анализ. Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводили при помощи критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ количественных параметров проводился с помощью метода Спирмена. Изменения частот признаков в двух группах оценивали при помощи критерия Мак-Немара.

Для выявления отрезных точек отдельных предикторов использовали ROC-анализ. Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа с целью прогнозирования наличия мутации в гене *MEN1*, а также НЭП после операции был использован пакет прикладных программ SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Прогнозирование гипокальциемии и снижения рСКФ после ПТЭ осуществлялось с помощью алгоритма случайного леса. Были рассчитаны операционные характеристики, такие как диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результата (ПЦПР, ПЦОР), с указанием значений в процентах. Пропущенные значения в данных для построения моделей обрабатывали следующим образом: признаки с долей пропусков до 10 % заполняли медианами для количественных признаков и модами для категориальных; признаки с долей пропусков от 10 до 20 % заполняли с помощью линейных регрессионных моделей. Наличие ассоциаций между исходом и изучаемыми препаратами определялись с помощью вычисления относительного риска (ОР) с 95% ДИ.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони (p_0), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Статистический анализ и математическое моделирование с помощью языка программирования Python 3.11 выполнен совместно с главным аналитиком, врачом-статистиком отдела цифровой трансформации Елфимовой А.Р.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Блок I. Динамический анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации

Проведен анализ заполняемости Базы данных за период с 2017 по 2023 гг. по количеству визитов в целом, а также по внесению информации в основные поля анкеты. С 2017 по 2023 гг. прирост количества «уникальных» пациентов составил 336,3 % (+4556 человек), сопоставимо возросло число визитов (как первичных, так и динамических) – на 327,3 % (+7214 визитов). На конец 2017 года большинство карт Базы данных были заполнены по пациентам, проживающим в Москве и Московской области – 962 и 442 пациента соответственно (суммарно 72,8 % от общего количества зарегистрированных пациентов). При этом ответственными за внесение данных являлись ведущие учреждения – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского и ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». Среди регионов к лидерам заполнения Базы данных относились Краснодарский край, Ростовская и Владимирская области (51 (2,6 %), 48 (2,5 %) и 31 (1,6 %) пациент соответственно). В 2023 году тенденция сохранялась. Более

половины всех случаев заболевания составляли пациенты из Москвы и Московской области (2134 и 1480 пациентов, соответственно, суммарно 55,8 %). Среди регионов к наиболее активным по количеству внесенных больных относились Тюменская, Нижегородская области и Ставропольский край (533 (8,2 %), 166 (2,6 %) и 164 (2,5 %) пациента, соответственно). Дополнительно проанализировано качество заполнения Базы данных пациентов с ПГПТ в различных регионах Российской Федерации на конец 2023 года. По полученным результатам, большинство карт пациентов может быть отнесено к группе удовлетворительного заполнения (внесено от 50 до 75 % требуемой информации) – 83,8 % (5402/6443), 11,2 % (723/6443) карт имеют хорошие показатели заполнения (от 75 до 100 % информации), 10 карт (0,2 % от всех) имеют 100 % показатель заполнения.

Для расширенного анализа эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик далее в исследование было включено 6480 пациентов, зарегистрированных на момент 14.11.2023 г. (5979 женщин и 501 мужчина). Средний возраст составил 67 [59; 74] лет. Возраст на момент постановки диагноза у мужчин был 52 [37; 64] года против 59 [51; 66] лет у женщин ($p < 0,001$, U-тест). На первом визите активная стадия заболевания (включающая в себя случаи манифестации заболевания) зафиксирована у 80,7 % ($n = 5228$), рецидив отмечен у 1,6 % ($n = 105$), ремиссия – у 9,2 % ($n = 597$); в 8,5 % ($n = 550$) случаев данные по фазе заболевания отсутствовали.

Среди пациентов в активной стадии ПГПТ значительно преобладала симптомная форма в 77,9 % ($n = 4073$), бессимптомная составила только 22,1 % ($n = 1155$) наблюдений. Среди пациентов с симптомной формой заболевания преобладали костные нарушения, которые отмечались у 70,9 % больных ($n = 2891$), преимущественно в сочетании с висцеральными проявлениями ПГПТ – 43,0 % ($n = 1754$). Изолированная патология костей наблюдалась в 27,9 % случаев ($n = 1137$). У 27,3 % ($n = 1113$) пациентов зарегистрированы НЭП (позвоночные и внепозвоночные). Поражение костей чаще встречалось у женщин по сравнению с мужчинами (75,4 % против 55,0 %, $p < 0,001$). Сравнительный анализ пациентов с симптомной и бессимптомной формами представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинические характеристики пациентов с симптомной и бессимптомной формами ПГПТ

Показатель	Симптомная форма ПГПТ		Бессимптомная форма ПГПТ		p
	N (кол-во)	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	N (кол-во)	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	
Мужской пол	4391	355 (8,1%)	1177	92 (7,8%)	0,809 ²
Возраст при манифестации	4391	60 [53; 67]	1177	53 [44; 61]	< 0,001 ¹
Кальций общ., ммоль/л	4158	2,75 [2,62; 2,92]	1093	2,69 [2,58; 2,80]	< 0,001 ¹
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	1300	2,69 [2,57; 2,86]	245	2,62 [2,52; 2,70]	< 0,001 ¹
Кальций ион., ммоль/л	3109	1,38 [1,29; 1,49]	840	1,31 [1,22; 1,40]	< 0,001 ¹
Фосфор, ммоль/л	3036	0,88 [0,75; 1,00]	702	0,90 [0,80; 1,03]	< 0,001 ¹
иПТГ, пг/мл	4343	145,6 [93,0; 249,3]	1166	121,7 [91,0; 167,0]	< 0,001 ¹
Щелочная фосфатаза, Ед/л	2187	120,00 [84,00; 219,00]	470	102,50 [74,00; 176,68]	< 0,001 ¹
Суточная кальциурия, ммоль/сут	1870	7,52 [4,87; 10,2]	395	7,32 [5,105; 10,02]	0,852 ¹
рСКФ мл/мин/1,73м ²	3079	75 [59; 90]	642	88 [76; 99]	< 0,001 ¹
Примечания ¹ U-тест, ² Точный критерий Фишера. ³ Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/15 = 0,003$. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.					

У большинства пациентов (74,1 %, $n = 3019$) наблюдались сочетанные висцеральные нарушения, включающие в себя структурное и/или функциональное поражение почек у 59,2 % ($n = 2412$) и гастродуоденальные эрозии/язвы – у 14,9 % ($n = 607$) больных. Патология почек в целом чаще встречалась у мужчин по сравнению с женщинами (49,9 % против 39,9 %, $p < 0,001$). При этом нефролитиаз диагностирован в 39,1 % ($n = 1592$) случаев, а нефрокальциноз – всего в 1,8 % ($n = 72$) случаев. Данные по СКФ были доступны у 3857 пациентов. Распределение по исследованию ХБП было следующим: С1 – 28,3 % ($n = 1093$), С2 – 50,4 % ($n = 1945$), С3А – 13,9 % ($n = 538$), С3В – 4,7 % ($n = 181$), С4 – 2,1 % ($n = 81$), С5 – 0,4 % ($n = 19$). Пациенты с симптомной и бессимптомной формами различались по возрасту манифестации, а также по основным показателям кальций-фосфорного обмена.

Суммарно ССЗ зарегистрированы у 48,0 % (2511/5228) пациентов. ИМТ был статистически значимо выше в группе с ССЗ – 29,41 кг/м² [25,89; 33,65] против 26,29 кг/м² [23,24; 30,09], $p < 0,001$). Среди кардиоваскулярных нарушений наиболее часто диагностировалась АГ (95,9 %, $n = 2407$), тогда как ГЛЖ фиксировалась лишь у 5,5 % ($n = 139$) больных. Бессимптомное течение ПГПТ характеризовалось меньшей частотой ССЗ: для всех ССЗ 34,7 % ($n = 401$) против 51,8 % ($n = 2110$), $p < 0,001$, для АГ 33,9 % ($n = 392$) против 49,5 % ($n = 2015$), $p < 0,001$.

По результатам анализа Базы данных нПГПТ был зарегистрирован в 11,4 % ($n = 595/5228$) наблюдений. Пациенты с нПГПТ характеризовались более низкими иПТГ, а также более высокими уровнями фосфора. Важно отметить, что пациенты с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами заболевания имели сходную частоту костных и висцеральных осложнений.

Подозрение на наследственную причину ПГПТ отмечено для 837 пациентов (12,9 %) (преимущественно в контексте МЭН-1 синдрома). Наличие двух и более МЭН1-ассоциированных новообразований определялось в 41,3 % ($n = 346$) наблюдений. К наиболее частым компонентам синдрома относились аденомы гипофиза 52,9 % ($n = 183$), НЭН ПЖ 30,3 % ($n = 105$) и новообразования надпочечников 51,7 % ($n = 179$). Генетический анализ был проведен в 185 случаях (20,3 %), при этом мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *RET* определялись в 108 (58,4 %), 6 (3,2 %) и 2 (1,1 %) случаях, соответственно. Среди пациентов с герминальными мутациями в гене *MEN1* семейный анамнез был отягощен в 49,1 % случаев. Для пациентов с МЭН-1 был характерен более ранний дебют по сравнению со спорадическим заболеванием, при этом средняя продолжительность заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза не различалась. При сравнении со спорадической формой заболевания пациенты с МЭН1-ассоциированным ПГПТ (включались только случаи в активной стадии заболевания) имели сопоставимые показатели иПТГ, фосфора и креатинина. У 67,4 % ($n = 58/86$) пациентов с МЭН 1 в активной стадии заболевания наблюдалась симптомная форма, чаще с костными нарушениями (37,7 %, $n = 23/61$). Множественное поражение ОЦЖ на момент первичной диагностики зарегистрировано в 27,8 % (30/108) случаев с МЭН-1.

В общей когорте хирургическое лечение проведено 3442/6480 пациентам (53,1 %), данные об исходе лечения были доступны у 1265 пациентов, из них ремиссия достигнута у 1016 (80,3 %), рецидив или персистенция после операции зарегистрированы у 249 (19,7 %). Гистологическое исследование было доступно у 2869 (83,4 %) пациентов. Рак ОЦЖ верифицирован в 3,5 % случаев ($n = 99$), атипическая опухоль – в 1,8 % ($n = 53$), аденома – в 84,6 % ($n = 2426$), гиперплазия – в 10,1 % ($n = 291$). Медикаментозная терапия назначалась в 24,1 % (1561/6480) случаев. Из них 63,8 % ($n = 996$) принимали колекальциферол (41,1 % ($n = 642$) в виде монотерапии), 40,6 % ($n = 634$) – бисфосфонаты в различных формах (преимущественно алендронат 70 мг 1 раз в неделю), 15,1 % ($n = 236$) – цинакальцет, 9,4 % ($n = 146$) – деносумаб. Наиболее часто применялась комбинация колекальциферола и бисфосфонатов (в 14,4 % ($n = 225$) случаев).

Блок II. Разработка алгоритмов дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза

Раздел 2.1 Диагностика нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза и вторичного гиперпаратиреоза

По результатам анализа Базы данных российской популяции, нПГПТ был зарегистрирован в 11,4 % наблюдений, что подтверждает актуальность данной проблемы. Диагностика нПГПТ – важная задача в современной эндокринологии, так как верификация генеза гиперпаратиреоза необходима для определения тактики дальнейшего наблюдения и лечения. ВГПТ предполагает исключительно консервативное ведение – устранение причин вторичного повышения ПТГ, в то время как ПГПТ при наличии абсолютных показаний требует проведения ПТЭ.

2.1.1 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с гидрохлортиазидом

В соответствии с разработанными критериями, в исследование суммарно включено 28 человек (1 мужчина (3,6 %) и 27 женщин (96,4 %)). По результатам модифицированной пробы выделено три группы: ПГПТ (группа 1, $n = 21$), ВГПТ (группа 2, $n = 1$), гиперпаратиреоз неуточненный (группа 3, $n = 6$). Таким образом, генез гиперпаратиреоза был установлен в 78,6 % случаев. В последующем для проведения сравнительного анализа группы 2 и 3 были объединены в единую группу (с учетом их малочисленности). Медиана возраста включенных пациентов составила 59 [53; 66] лет.

В 1-й группе по результатам пробы с гидрохлортиазидом на 4-е сутки у большинства пациентов отмечалась гиперкальциемия ($Ca_{\text{скорр.}} > 2,55$ ммоль/л) при сохранении повышенного уровня иПТГ ($n=19$), и лишь у двоих пациентов сохранялась нормокальциемия по уровню $Ca_{\text{скорр.}}$ при нарастании уровня иПТГ. В группе 1 структурные изменения в почках по типу нефролитиаза/нефрокальциноза определялись в 52 % случаев, снижение МПК до уровня остеопении и остеопороза – в 4,8 и 61,9 % соответственно. НЭП диагностированы у 19 % пациентов. По завершении короткой пробы в группе ПГПТ отмечалось статистически значимое повышение уровня кальция (при сравнении $Ca_{\text{скорр.}}$ до и после пробы, $p < 0,001$) в отсутствие динамики уровня иПТГ (при сравнении иПТГ до и после пробы; $p = 0,958$).

Морфологическое заключение было доступно для 16 пациентов из 1-й группы. По результатам гистологического исследования у 15 больных подтверждена аденома ОЩЖ, у одной пациентки имелись множественные аденомы. У всех прооперированных пациентов наблюдалась нормализация иПТГ после ПТЭ. В связи с бессимптомным течением ПГПТ трое пациентов из 1-й группы остались под динамическим наблюдением, два пациента после стационарного обследования за медицинской помощью в Центр более не обращались.

Подтвердить диагноз ВГПТ на фоне короткой пробы с гидрохлортиазидом удалось только у одного пациента. Из сопутствующих заболеваний можно отметить наличие микронейролитиаза, а также снижение МПК относительно ожидаемых возрастных значений. Пациент продолжает амбулаторное наблюдение у эндокринолога и уролога, на фоне поддерживающей дозы гидрохлортиазида 25 мг достигнуто стойкое поддержание иПТГ в референсном диапазоне в сочетании с нормокальциемией и нормокальциурией.

В 3-й группе результаты короткой пробы не позволяли однозначно установить диагноз, статистически значимых различий между значениями до и после пробы получено не было ($p = 0,753$ и $p = 0,5$ для $Ca_{\text{скорр.}}$ и иПТГ, соответственно, критерий Вилкоксона). Нефролитиаз/нефрокальциноз в данной группе суммарно определялся в 66,7 % случаев, снижение МПК до уровня остеопении/остеопороза – в 33,3 и 50 % наблюдений, соответственно. У одного пациента был НЭП. Всем пациентам было рекомендовано продолжить пробу с гидрохлортиазидом 50 мг/сут в течение еще 10 дней (суммарно 14

дней), однако сведения имеются только о четырех из них. У двух пациенток был подтвержден ПГПТ, по результатам гистологического исследования верифицированы аденомы ОЩЖ, у одной пациентки в дальнейшем диагностирован ВГПТ. В четвертом случае рекомендован динамический контроль, так как результаты пробы были интерпретированы, как сомнительные: значимое снижение иПТГ относительно исходных значений (но не нормализация) с сохранением нормокальциемии.

Далее был проведен сравнительный анализ между пациентами 1-й и 2-й и 3-й групп (объединены в одну). Различия определялись только по исходным уровням $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ 2,48 ммоль/л [2,47; 2,52] против 2,35 ммоль/л [2,32; 2,45], соответственно ($p = 0,003$). Различий по уровням иПТГ, суточной кальциурии, рСКФ, фосфора, а также частоте почечных и костных осложнений ПГПТ выявлено не было.

2.1.2 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с 1 мкг альфакальцитриола

В соответствии с разработанными критериями, включено 90 человек (6 (7 %) мужчин и 84 (93 %) женщины). По результатам пробы пациенты разделены на три группы: ПГПТ (группа 1, $n = 32$), ВГПТ (группа 2, $n = 14$), гиперпаратиреоз неуточненный (группа 3, $n = 44$). Таким образом, генез гиперпаратиреоза был определен в 51,1% случаев. Медиана возраста включенных пациентов составила 60 лет (53; 66). По результатам пробы, в 1-й группе во всех случаях была спровоцирована гиперкальциемия ($\text{Ca}_{\text{скорр.}} > 2,55$ ммоль/л), при этом у 28 пациентов концентрации иПТГ оставались повышенными, а у 4-х снизились до верхненормальных значений. После пробы отмечалось статистически значимое повышение уровня кальция (при сравнении $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ до и после пробы, $p < 0,001$) при повышенном или верхненормальном уровне иПТГ (при сравнении иПТГ до и после пробы, $p < 0,001$). Поражение почек было выявлено у 25 %, костной ткани – у 56 % пациентов, среди которых тяжелый остеопороз с НЭП обнаружен у 22 %. ПТЭ проведена 21 пациенту из данной группы, диагноз ПГПТ был подтвержден результатами гистологического исследования (во всех случаях верифицирована аденома ОЩЖ). У всех прооперированных пациентов отмечалась нормализация уровней иПТГ. В связи с бессимптомным течением для оставшихся пациентов из данной группы была выбрана консервативная тактика.

Во второй группе медиана $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ исходно составила 2,34 ммоль/л (2,31; 2,44), иПТГ – 81,1 пг/мл (72,9; 95,7); на 4-е сутки после пробы – $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ – 2,40 ммоль/л (2,33; 2,51), иПТГ – 54,5 пг/мл (40,7; 63,6), $p = 0,56$ и $p < 0,001$, соответственно). Поражение почек было выявлено в 29 % случаев, поражение костей в 57 % случаев, среди них тяжелый остеопороз с НЭП выявлен у четырех пациентов.

В третьей группе результаты короткой пробы не позволяли однозначно установить диагноз, что потребовало продолжения пробы с активным метаболитом/аналогом витамина D или колекальциферолом. В 19 случаях было рекомендовано продлить пробу с активными метаболитами/аналогами витамина D на 2 – 4 недели, из них у 9 пациентов впоследствии был подтвержден ПГПТ (у 6 пациентов – развитие гиперкальциемии на фоне повышенного иПТГ, у троих – повышение уровня иПТГ относительно исходных значений на фоне повышения уровня $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ до высоконормальных значений), у одного пациента был установлен ВГПТ (нормализация иПТГ при стойкой нормокальциемии). У шести пациентов через 4 недели значимой динамики показателей кальций-фосфорного обмена не отмечалось, что было расценено как нПГПТ. В связи с бессимптомным течением заболевания им было рекомендовано динамическое наблюдение. У троих пациентов исход неизвестен в связи с тем, что они продолжили наблюдение по месту жительства и не предоставили результаты лабораторных исследований в динамике.

В связи с установленными недостаточностью/дефицитом витамина D оставшимся 16 пациентам из третьей группы был рекомендован прием колекальциферола в насыщающих дозах, при контрольном обследовании у четырех из них отмечалась

нормализация иПТГ при сохранении $Ca_{\text{скорр.}}$ в референсном диапазоне, что подтверждало ВГПТ, у одного пациента достигнута гиперкальциемия без нормализации иПТГ, что подтверждало ПГПТ. У троих пациентов, несмотря на достижение целевого уровня 25(OH)D, сохранялось стойкое повышение иПТГ на фоне нормокальциемии, что было расценено как нПГПТ. В связи с бессимптомным течением им был рекомендован динамический контроль лабораторных показателей и состояния «органов-мишеней». У оставшихся пациентов исход неизвестен.

При сравнении группы ПГПТ и ВГПТ статистически значимо отличались друг от друга по исходным уровням $Ca_{\text{скорр.}}$ и суточной кальциурии ($p < 0,001$ для всех), различий в концентрациях иПТГ, рСКФ, фосфора не выявлено. При сравнении 2-й и 3-й групп статистически значимых отличий не определялось.

2.1.3 Алгоритм СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза с поэтапным выполнением функциональных проб и его валидация

На входе программы для выбора дифференциально-диагностической пробы алгоритм учитывает результаты лабораторных исследований: 25(OH)D, кальция в суточной моче и рСКФ. Исходные показатели иПТГ и $Ca_{\text{скорр.}}$ (до пробы) программа не учитывает, это остается компетенцией врача. В зависимости от комбинации введенных трех параметров, программа предложит врачу пробу с колекальциферолом или альфакальцитриолом/кальцитриолом или гидрохлортиазидом. По завершении пробы врачу необходимо ввести полученные значения иПТГ и $Ca_{\text{скорр.}}$, на основании которых программа в виде заключения выставит наиболее вероятный диагноз. При сомнительных результатах (в заключении будет указано гиперпаратиреоз неуточненный) программа предложит проведение еще одной пробы. Если применение нескольких проб не позволит установить генез гиперпаратиреоза, врачу будет рекомендована экспертная оценка результатов в условиях специализированного эндокринологического учреждения. Для валидации разработанного алгоритма программа была протестирована на выборке пациентов, проходивших амбулаторное и/или стационарное обследование в отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. Всего был включен 91 пациент: с верифицированным диагнозом нПГПТ ($n = 32$); с верифицированным диагнозом ВГПТ ($n = 32$); с гиперпаратиреозом неуточненного генеза ($n = 27$). Проводилось сопоставление результатов, выдаваемых алгоритмом, с клиническими диагнозами, установленными врачами-эндокринологами экспертного уровня (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты валидации автоматизированной системы дифференциальной диагностики нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза с поэтапным применением функциональных проб

Предсказание программой		Диагноз, поставленный врачом			ПЦПР, %	ПЦОР, %
		ПГПТ	ВГПТ	ГПТ-неуточ.		
	ПГПТ	32	0	0	100 (92; 100)	100 (95; 100)
	ВГПТ	0	32	0		100 (95; 100)
	ГПТ-неуточ.	0	0	27	100 (90; 100)	100 (96; 100)
Чувствительность, %		100 (92; 100)	100 (92; 100)	100 (90; 100)		
Специфичность, %		100 (95; 100)	100 (95; 100)	100 (96; 100)		
Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз; ГПТ неуточ. – гиперпаратиреоз неуточненный.						

Раздел 2.2. Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза

Подозрение на наследственную причину ПГПТ было отмечено для 12,9 % пациентов из Базы данных (преимущественно в контексте МЭН-1 синдрома), в то время как генетическая верификация данного синдрома была выполнена лишь в 1,7 % случаев. Данные показатели подтверждают ограниченную доступность генетических исследований в Российской Федерации, что послужило поводом для разработки математической модели прогнозирования мутации *MEN1* на основании клинического «фенотипа» ПГПТ.

2.2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Для реализации поставленной задачи в группу МЭН1-ассоциированного ПГПТ (МЭН+) включен 71 пациент; в группы изолированного спорадического ПГПТ (МЭН-) и фенокопий (ФК) – 158 и 32 человека, соответственно. Пациенты из групп МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по возрасту манифестации заболевания, тогда как пациенты с ФК были статистически значимо старше ($p < 0,001$ при попарном сравнении групп). Во всех трех группах преобладали женщины. В группе ФК у 79 % пациентов были диагностированы аденомы гипофиза, в то время как НЭН ЖКТ (инсулинома, гормонально-неактивная НЭН ПЖ, НЭН желудка) отмечались лишь в 9,4 % случаев. Сочетания всех трех «классических» компонентов МЭН-1 в группе ФК не было. У пациентов МЭН+ с сопоставимой частотой выявлялись аденомы гипофиза и НЭН ЖКТ (43,9 % и 47,7 % соответственно, $p = 0,399$), у 12 пациентов была диагностирована комбинация трех основных компонентов синдрома. В 68 % случаев в группе МЭН+ отмечался отягощенный наследственный анамнез. Группы МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по основным показателям кальций-фосфорного обмена, а также уровню креатинина. В группе ФК по сравнению с МЭН+ и МЭН- определялись статистически более низкие значения кальциемии по уровню общего кальция ($p < 0,001$), а также отмечены тенденции к более низким концентрациям $S_{\text{аскорр.}}$, ионизированного кальция и иПТГ. Статистически значимых различий в послеоперационных концентрациях иПТГ и кальциемии между тремя группами выявлено не было. При сравнении пациентов по частоте развития осложнений первичного гиперпаратиреоза различий не получено.

При сравнении количества образований ОЩЖ, выявленных у пациентов по результатам предоперационной топической диагностики на момент манифестации заболевания, нами были отмечены значимые различия между группой МЭН+ и группами МЭН-, ФК ($p < 0,001$). В группах МЭН- и ФК у подавляющего количества пациентов было выявлено одно образование ОЩЖ, поражение нескольких желез отмечалось достаточно редко ($n = 9$ (5,7 %) и $n = 1$ (3,1 %), соответственно). У одного пациента из группы ФК отсутствовала визуализация образований по данным УЗИ и сцинтиграфии. В группе МЭН+ полигландулярные изменения с вовлечением ≥ 2 ОЩЖ на дооперационном этапе выявлялись в 60,5 % ($n = 43$), при этом у двоих пациентов с мягким течением заболевания убедительных топических данных получено не было.

Гистологические характеристики образований были известны для 192 пациентов. В группах МЭН- и ФК преобладали аденомы ОЩЖ, составляя 92 % (113/123) и 94 % (15/16), соответственно. В группе МЭН+ гиперплазии (в том числе в сочетании с аденомой) верифицированы в 49 % (26/53) случаев, аденомы – в 47,2 % (25/53). Карциномы ОЩЖ диагностированы у 7/123 пациентов из группы МЭН- (у четырех из них проведен расширенный генетический анализ и исключено наличие мутации в гене *CDC73*), у 2/53 пациентов из группы МЭН+ (в обоих случаях исключено наличие мутации *CDC73*). Среди пациентов с ФК случаев карцином зарегистрировано не было.

Информация об объеме первичного хирургического лечения была доступна для 59 пациентов из группы МЭН+: селективная ПТЭ ($n = 13$), субтотальная ПТЭ с удалением двух или трех ОЩЖ ($n = 33$); тотальная ПТЭ ($n = 13$).

2.2.2 Костный «фенотип» молодых пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания

На втором этапе исследования проведен расширенный сравнительный анализ костно-метаболических нарушений при МЭН1-ассоциированной и спорадической формах заболевания с использованием современных методик оценки костной ткани. В соответствии со строгими критериями включения и исключения, из общей когорты пациентов I этапа в исследование вошло 18 пациентов из группы МЭН+ (подгруппа МЭН+(А)) и 37 пациентов из группы МЭН- (подгруппа МЭН-(В)). Подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту. Соотношение мужчин и женщин составило 1/8 для пациентов со спорадическим заболеванием и 1/3,5 – для наследственного. Медиана возраста в подгруппе МЭН+(А) составила 35 лет [24; 37], в подгруппе МЭН-(В) – 32 года [29; 37] ($p = 0,048$). Подгруппы не различались по длительности течения ПГПТ (1 год [0; 2] против одного года [0; 1], соответственно, $p = 0,932$). При сопоставлении основных параметров кальций-фосфорного обмена, а также маркеров костного ремоделирования, значимых различий между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$ для всех показателей). Подгруппы не различались по частоте нефролитиаза и низкоэнергетических переломов ($p = 1,000$ и $p = 0,589$, соответственно). При анализе результатов DXA определены статистические более низкие показатели МПК ТН и МПК FN у пациентов с МЭН+ ($p = 0,002$ для обоих), различия по МПК L1 – L4 между подгруппами находились на уровне статистической тенденции ($p = 0,003$, $p = 0,0026$). При проведении дополнительного 3D-моделирования бедренной кости было показано, что пациенты с синдромом МЭН-1 по сравнению со спорадической формой заболевания характеризовались статистически значимым снижением поверхностной плотности кортикальной кости как в бедре в целом, так и в шейке ($p = 0,002$ и $p = 0,0005$, соответственно). Кроме того, для подгруппы МЭН+(А) отмечались худшие показатели толщины кортикальной кости в бедре в целом ($p = 0,0008$).

2.2.3 Построение математической модели для прогнозирования вероятности МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов

Из общей когорты пациентов ($n = 261$) были выделены лица молодого возраста (до 40 лет включительно). Пациенты МЭН+ составили группу А, пациенты из групп МЭН- и ФК ввиду отрицательного результата генетического анализа объединены в одну группу В. Проведен сравнительный анализ групп по всем параметрам, оцениваемым в общей когорте. Группы А и В были сопоставимы по основным лабораторным показателям и осложнениям ПГПТ, но статистически значимо различались по возрасту манифестации ($p = 0,001$), наличию аденом гипофиза и НЭН ЖКТ, отягощенной наследственности, частоте полигландулярного поражения, гистологическим характеристикам образований ОЩЖ, отсутствию ремиссии после первичной операции ($p < 0,001$ для всех). Результаты 3D – моделирования не были включены в сравнительный анализ ввиду ограниченного объема данных ($n = 55$).

С целью прогнозирования МЭН1-ассоциированного ПГПТ, была использована модель бинарного выбора – логистическая регрессия. В качестве предикторов анализировались признаки, показавшие статистически значимые различия при сравнительном анализе: возраст манифестации ПГПТ (лет), наличие в анамнезе аденомы гипофиза (да-1/нет-0) и НЭН ЖКТ (да-1/нет-0), отягощенная наследственность (да-1/нет-0); количество образований, выявленных с помощью методов дооперационной топической диагностики (≥ 2 ; да-1/нет-0) и количество образований, выявленных интраоперационно (≥ 2 ; да-1/нет-0); гистологическая характеристика образований, отсутствие ремиссии ПГПТ (да-1/нет-0). В качестве отклика (прогнозируемого признака) использовалось наличие положительного или отрицательного результата исследования гена *MEN1*. После исключения наблюдений с пропущенными значениями, размер выборки составил 111 пациентов (22 пациента МЭН+, 89 ФК и МЭН-).

В результате было получено уравнение логистической регрессии, включающее восемь предикторов:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, (1)$$

где Р - вероятность того, что произойдет интересующее событие,

е - основание натурального логарифма 2,71,

$$y = -0,052x_1 - 13,830x_2 + 58,038x_3 + 79,415x_4 - 37,322x_5 + 20,907x_6 - 5,816x_7 - 6,415x_8 + 19,489$$

где x_1 – x_8 – независимые признаки (x_1 – возраст манифестации ПГПТ, x_2 – наличие в анамнезе аденомы гипофиза, x_3 – наличие в анамнезе НЭН ЖКТ, x_4 – отягощенная наследственность; x_5 – количество образований, выявленных с помощью методов дооперационной топической диагностики ≥ 2 ; x_6 – количество образований, выявленных интраоперационно ≥ 2 ; x_7 – гистологическая характеристика образований, x_8 – отсутствие ремиссии ПГПТ). Матрица классификации представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Матрица классификации пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 с использованием полученной модели

		Результат генетического исследования	
		МЭН+	МЭН - и ФК
Результат, предсказанный моделью	МЭН+	21	2
	МЭН- и ФК	1	87
Примечание – МЭН+ – группа пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН- – группа пациентов со спорадическим первичным гиперпаратиреозом; ФК – группа пациентов с фенокопией синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Размер выборки: n = 111.			

Операционные характеристики модели показали высокую классификационную способность: диагностическая чувствительность (ДЧ) 96 %, 95 %ДИ [80 %; 100 %]; диагностическая специфичность (ДС) 98 %, 95 %ДИ [94 %; 99 %]; прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) 91 %, 95 %ДИ [77 %; 95 %]; прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) 99 %, 95 %ДИ [95 %; 100 %].

Блок III. Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом

Консервативное лечение при ПГПТ не является патогенетическим, но может применяться для коррекции гиперкальциемии (в том числе профилактики гиперкальциемических кризов), а также снижения темпов костной резорбции. По результатам анализа Базы данных медикаментозная терапия назначалась в 29,9 %, из них в большинстве случаев использовался колекальциферол (41,1 %). Препараты с гипокальциемическим эффектом применялись реже, преимущественно в виде алендроната. Учитывая преобладание симптомной формы по результатам анализа Базы данных, актуальным представляется анализ эффективной медикаментозной стратегии, особенно при клинически значимой гиперкальциемии, если операция должна быть отложена по каким-либо причинам.

Раздел 3.1 Анализ терапии, влияющей на кальций фосфорный обмен в общей обследованной когорте

Исходно проанализировано 656 историй болезни (612 женщины и 44 мужчины). Медиана возраста пациентов на момент госпитализации в отделение патологии

околощитовидных желез и нарушений минерального обмена составила 59 [51; 66] лет. Большинство пациентов характеризовалось симптомным течением заболевания с развитием костных осложнений (63,3 %), а также структурных (59,6 %) и/или функциональных нарушений почек ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ – в 12,4 % наблюдений). До госпитализации в стационар цинакальцет для коррекции гиперкальциемии применялся лишь в 7,4 % случаев, в то время как в специализированном отделении частота его назначения возрастала до 29,4 %. Из антирезорбтивных препаратов наиболее часто применялись бисфосфонаты, суммарно (вне связи с датой операции) их получало 18,8 % пациентов, непосредственно перед ПТЭ (учитывались особенности фармакокинетики препаратов) – 7 % больных. Среди бисфосфонатов преобладало назначение алендроновой кислоты – в 65 % наблюдений (80/123), золедроновая кислота использовалась в 23,6 % случаев (среди них в 6/29 случаев был переход с другого бисфосфоната), ибандроновая кислота – в 19,5 % случаев (среди них в 8/24 случаев был переход на другой бисфосфонат). Использование деносумаба в режиме более чем одной инъекции отмечено для 5,2 % случаев, однократно – в 9 %. Длительная комбинированная антирезорбтивная терапия бисфосфонатами и деносумабом отмечена в 1,9 % наблюдений (13/656).

Раздел 3.2. Анализ взаимосвязи иммуногистохимического профиля образований околощитовидных желез со степенью тяжести гиперкальциемии и эффективностью ответа на терапию кальцимиметиками

Во второй этап исследования включено 96 человек (86 женщин и 10 мужчин), большинство из которых (73,9 %) получало цинакальцет в дозе 30 [30; 60] мг/сутки до операции. Не получали препарат 22 пациента из подгруппы мягкой гиперкальциемии ($\text{Ca}_{\text{корр.}} < 2,8 \text{ ммоль/л}$) и два пациента из подгруппы жизнеугрожающей гиперкальциемии. Удовлетворительная переносимость цинакальцета выявлена в 91,7 % наблюдений. Значимый ответ на терапию цинакальцетом в средних дозах 30 – 60 мг в сутки зафиксирован для 35,7 % пациентов, в то время как отсутствие значимого эффекта – у 42,9 %. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала преобладали аденомы, при этом атипичная опухоль и карцинома ОЩЖ встречались в 10,4 и 2,1 % случаев, соответственно. Диагноз гиперплазии ОЩЖ был установлен лишь у одного больного.

Далее нами была проведена ИГХ исследование послеоперационного материала для оценки взаимосвязи с степенью тяжести гиперкальциемии и эффективностью ответа на терапию цинакальцетом. Практически для всех образований ОЩЖ была характерна выраженная диффузная экспрессия CaSR, сопоставимая с тканью здоровой железы. случаев отсутствия ИГХ реакции нами выявлено не было. В отношении антител к VDR в 46,9 % наблюдений выявлены реакции, при которых опухолевые клетки были менее интенсивно окрашены по сравнению с прилегающей тканью неизмененной ОЩЖ. Реакция с антителами к АМА характеризовались гетерогенной «мозаичной» экспрессией в виде чередования клеток с выраженным и слабым окрашиванием цитоплазмы во всем исследованном материале. Выполнен попарный сравнительный анализ подгрупп с различной степенью тяжести гиперкальциемии. Подгруппы различались по уровням иПТГ, маркерам костного ремоделирования, включая щелочную фосфатазу, бета-кросслапс, остеокальцин ($p < 0,001$ для всех). Среди показателей, характеризующих тяжесть поражения костной ткани, статистически значимые различия были получены только для частоты ФКО ($p < 0,001$ для всех). Проведен корреляционный анализ, направленный на оценку взаимосвязи между степенью экспрессии ИГХ маркеров и основными показателями кальция фосфорного обмена, значимых корреляций не выявлено. Также не получено корреляционной взаимосвязи экспрессии CaSR и VDR с эффективностью ответа на терапию цинакальцетом.

Раздел 3.3. Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с угрозой гиперкальциемического криза

Мы проанализировали эффективность назначения деносумаба для коррекции тяжелой гиперкальциемии, который использовался с данной целью в 25 случаях (21 женщине и 4 мужчинам). Медиана возраста на момент госпитализации составила 54 [45; 65] года с показателями $Ca_{\text{скорр.}}$ 3,70 [3,60; 3,87] ммоль/л. Большинство пациентов характеризовалось тяжелыми костными осложнениями ПГПТ (92 %), в том числе ФКО в 46% наблюдений. Структурное поражение почек отмечено в 80%, а значимое снижение уровней рСКФ до стадий ХБП 3 – 5 – в 60 %: С3А – 16 % (n = 4), С3В – 16 % (n = 4), С4 – 28 % (n = 7). Среди симптомов, ассоциированных с гиперкальциемией, чаще определялись неврологические расстройства (64 %) и обезвоживание (60 %). Нарушения ритма сердца зарегистрированы у 4 больных, среди них у двоих в анамнезе ранее была диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Медиана времени от момента поступления в стационар до проведения операции составила 12,5 [8; 18] дней, что прежде всего было связано с необходимостью предоперационной подготовки.

Проведен сравнительный анализ показателей общего и $Ca_{\text{скорр.}}$, а также уровней креатинина и рСКФ до, на 3 и 7 сутки после инъекции (Таблица 4). Статистически значимое снижение общего и $Ca_{\text{скорр.}}$ отмечено на протяжении всего периода наблюдения. Статистически значимое увеличение рСКФ было между 1 и 3-ми/7-ми сутками, но различия между 3-м и 7-ми днями были не значимы. Уровни иПТГ исходно и до операции не отличались: 1550,5 пг/мл [982,7; 2147,5] против 1534,5 пг/мл [898,3; 2955,0] (p = 0,506). Нормокальциемия по общему кальцию к 3-м суткам была достигнута у троих пациентов, по $Ca_{\text{скорр.}}$ – у двоих, к 7-м суткам снижение кальциемии < 2,55 ммоль/л отмечалось – у 6/18 (33 %) по общему кальцию и у 6/16 (37,5 %) по $Ca_{\text{скорр.}}$ среди них у одной пациентки после инъекции деносумаба была зафиксирована гипокальциемия (исходная рСКФ 17 мл/мин/1,73 м²).

Таблица 4 – Сравнительный анализ исходных показателей пациентов и на 3 и 7 сутки после инъекции деносумаба

Параметр	Исходно (1)		3-и сутки (2)		7-е сутки (3)		p	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Са общ., ммоль/л	18	3,80 [3,68; 3,98]	18	3,21 [3,11; 3,30]	18	2,79 [2,48; 3,04]	< 0,001	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,001
Са ион., ммоль/л	4	1,78; 1,73; 2,39; 1,87	4	1,54; 1,55; 2,01; 1,68	4	1,19; 1,47; 1,53; 1,34	0,018	-
Са _{скорр.} , ммоль/л	16	3,75 [3,67; 3,93]	16	3,11 [2,95; 3,24]	16	2,73 [2,40; 3,01]	< 0,001	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,005
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	10	40 [24; 60]	10	47 [29; 66]	10	62 [32; 67]	0,004	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,226
Креатинин, мкмоль/л	10	144,2 [99,8; 212,0]	10	119,8 [100,0; 160,7]	10	104,5 [90,2; 145,9]	0,003	p ₁₋₂ = 0,004 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,480
Примечания 1 Критерий Фридмана. 2 Поправка Бонферрони P0 = 0,05/5 = 0,01. 3 рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации.								

На основании полученных результатов нами предлагается алгоритм ведения пациентов с тяжелой гиперкальциемией (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом

Блок IV. Математическое моделирование в прогнозировании послеоперационного течения у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию

ПТЭ остается единственным радикальным методом лечения ПГПТ. Однако восстановление после операции и регресс осложнений заболевания могут протекать по-разному. В большинстве случаев подходы к послеоперационному ведению таких пациентов основывались на мнении врачей-экспертов, что привело к необходимости создания инструментов для персонализированной оценки риска послеоперационных исходов, в том числе развития гипокальциемии в ранние сроки после ПТЭ, динамики состояния костной ткани и почечной функции в отсроченном периоде.

Раздел 4.1. Математическое моделирование в прогнозировании риска гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии

В исследование было включено 504 пациента: 462 женщины (92 %) и 42 мужчины (8 %). Медиана возраста на момент операции составила 59 [51; 65] лет. В обследованной группе частота гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде составила 56 %. Далее нами проведен сравнительный анализ пациентов с послеоперационной гипокальциемией (группа 1, n = 284) и без нее (группа 2, n = 220). Статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения были получены как для количественных показателей – уровней иПТГ, фосфора ($p < 0,001$ для обоих); Са_{корр.}, 25(ОН) D ($p = 0,001$ для обоих), так и качественных характеристик – изолированного приема колекальциферола ($p < 0,001$) или цинакальцета ($p = 0,001$) на дооперационном этапе, а также для многокомпонентной терапии препаратами, влияющими на кальций-фосфорный обмен ($p < 0,001$). Для количественных признаков, показавших статистически значимые различия между группами 1 и 2, определена информативность прогнозирования гипокальциемии с помощью ROC-анализа. Для качественных характеристик (отсутствие приема колекальциферола, прием цинакальцета и нескольких препаратов) информативность в отношении прогнозирования гипокальциемии на 1 – 3 сутки после ПТЭ была рассчитана с помощью операционных характеристик. Согласно значениям AUC, количественные признаки показали невысокую прогностическую способность. Для категориальных признаков были получены неудовлетворительные ДЧ для приема цинакальцета и ДС для отсутствия приема колекальциферола, приема одного и более препаратов.

С целью улучшения качества прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ была построена многомерная модель на основе

классификатора «случайный лес». С учетом пропущенных данных итоговый размер выборки составил 283 пациента. Выборка была разделена на обучающую и тестовую в соотношении 7:3. Размер обучающей выборки составил 198 пациентов, из них у 110 (55 %) пациентов была гипокальциемия. Размер тестовой выборки составил 85 пациентов, из них гипокальциемия развилась у 47 (55 %) пациентов. Анализируемый отклик – наличие гипокальциемии на 1 – 3 сутки после ПТЭ (в формате да/нет). Была построена модель с помощью метода «случайный лес» с 65 деревьями решений глубины 5, использующая следующие предикторы: пол, возраст на момент операции, иПТГ, кальций общий, фосфор, щелочная фосфатаза, 25(OH)D, значимое снижение МПК, прием препаратов (колекальциферола, бисфосфонатов, деносумаба, цинакальцета), объем операции. Матрица классификации представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Матрица классификации пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее с помощью классификатора «случайный лес»

Обучающая выборка		Истина	
		Гипокальциемия есть	Гипокальциемии нет
Прогнозирование моделью	Гипокальциемия есть	98	18
	Гипокальциемии нет	12	70
Тестовая выборка		Истина	
		Гипокальциемия есть	Гипокальциемии нет
Прогнозирование моделью	Гипокальциемия есть	43	10
	Гипокальциемии нет	4	28
Примечание – Размер обучающей выборки: n = 198, размер тестовой выборки: n = 85.			

Операционные характеристики модели: ДЧ = 89 % (95 % ДИ: 84 % – 93 %); ДС = 80 % (95% ДИ: 73 % – 85 %); ПЦПР = 85 % (95 % ДИ: 79 % – 88 %); ПЦОР = 85 % (95 % ДИ: 78 % – 91 %). При валидации на тестовой выборке операционные характеристики составили: ДЧ = 92 %; ДС = 74 %; ПЦПР = 81 %; ПЦОР = 88 %. Все показатели, полученные на тестовой выборке, попали в ДИ операционных характеристик, полученных на обучающей выборке. Таким образом, модель успешно прошла валидацию. С помощью разработанной модели можно прогнозировать развитие гипокальциемии на 1 – 3 сутки после ПТЭ с вероятностью 79 – 88 % и исключать гипокальциемию с вероятностью от 78 – 91 %. Предложенная математическая модель реализована в виде калькулятора, размещенного по ссылке <https://www.endocrincentr.ru/kalkulyator-dlya-prognozirovaniya-gipokalcii-posle-paratireoidtomii-u>.

Для анализа ассоциации приема колекальциферола с изучаемым исходом рассчитывался ОР с 95 % ДИ. При отсутствии дооперационного приема колекальциферола ОР послеоперационной гипокальциемии на 1 – 3 сутки составил 4,800 (95 % ДИ: 1,926 – 11,961).

Раздел 4.2. Математическое моделирование в прогнозировании развития низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии

В исследование вошли 247 пациентов: 227 женщин (92 %) и 20 мужчин (8 %). Медиана возраста на момент операции составила 59 [50; 67] лет. Частота НЭП, произошедших в первые 24 месяца после операции, составила 7,3 % (18/247), медиана времени до развития перелома была 10,5 [6; 14] месяцев. Наиболее часто регистрировались компрессионные переломы тел позвонков (55,6 %). Далее были сформированы две группы пациентов: с наличием переломов в послеоперационном периоде (группа 1, n = 18) и без них (группа 2, n = 229). Статистически значимые различия по параметрам до ПТЭ были получены только для абсолютного значения МПК в лучевой кости в целом, которое было

ниже в группе 1 ($p=0,0005$). Различия на уровне статистически значимых тенденций продемонстрированы для уровня бета-кросслапса ($p=0,046$), абсолютных значений МПК в L1 – L4 ($p=0,0061$), FN ($p=0,0128$), TH ($p=0,0109$) и R33 % ($p=0,0031$), а также минимального Т-критерия ($p=0,0094$), которые также были ниже в группе с НЭП. Дополнительно проанализирована терапия, влияющая на кальций-фосфорный обмен. Различия на уровне статистической тенденции были отмечены для приема бисфосфонатов вне связи с датой операции ($p=0,0463$).

Для предоперационного значения МПК RT, показавшего статистически значимые различия между группами 1 и 2, определена информативность прогнозирования НЭП после операции с помощью ROC-анализа, AUC – 0,757 (95 % ДИ: 0,674 – 0,841), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, найденная отрезная точка составила 0,5485 г/см². Матрица классификации представлена в таблице 6. Были получены следующие операционные характеристики модели: ДЧ = 54,8 % (95 % ДИ: 52,7% – 54,8%); ДС = 100 % (95 % ДИ: 78,0% – 100%); ПЦПР = 100 % (95 % ДИ: 96,1 % – 100 %); ПЦОР = 17,5% (95 % ДИ: 13,7 % – 17,5 %) (неудовлетворительные значения ПЦОР).

Таблица 6 – Матрица классификации с наличием и отсутствием перелома через 24 месяца после ПТЭ с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной -0,5485 г/см²

	Перелом после ПТЭ не обнаружен	Перелом после ПТЭ обнаружен
МПК в лучевой кости $\geq 0,5485$	97	0
МПК в лучевой кости $< 0,5485$	80	17
Примечание – Размер выборки: n = 194.		

С целью улучшения качества прогнозирования была построена математическая модель бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов анализировались признаки, показавшие статистически значимые различия или статистические тенденции при сравнительном анализе: бета-кросслапс (нг/мл), ионизированный кальций в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л), МПК L1-L4 (г/см²), МПК TH (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33 % (г/см²). В качестве отклика использовалось наличие или отсутствие НЭП в послеоперационном периоде. После исключения наблюдений с пропущенными значениями размер выборки составил 103 пациента (10 пациентов с НЭП в послеоперационном периоде, 93 пациента – без них). Получено уравнение логистической регрессии, включающее семь предикторов:

$$p = 1 / (1 + e^{-y}) * 100\%,$$

где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие,

e – основание натурального логарифма 2,71,

$$y = -2,375x_1 + 19,729x_2 - 6,244x_3 + 0,491x_4 + 3,248x_5 - 44,271x_6 + 18,294x_7 - 11,054,$$

где $x_1 - x_7$ – независимые признаки (предоперационные значения бета-кросслапса (нг/мл), МПК L1 – L4 (г/см²), МПК TH (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33% (г/см²), ионизированный кальций в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л).

Таблица 7 – Матрица классификации модели логистической регрессии

Обучающая выборка		Истина	
		Наличие перелома после операции	Отсутствие перелома после операции
Прогнозирование моделью	Наличие перелома после операции	6	4
	Отсутствие перелома после операции	2	91
Примечание – Размер выборки: n = 103.			

Матрица классификации пациентов с НЭП в послеоперационном периоде с использованием полученной модели представлена в таблице 7. Разработанная нами модель продемонстрировала удовлетворительную прогностическую ценность: диагностическая чувствительность (ДЧ) 75,0 %, 95 % ДИ [39,1 %; 95,1 %]; диагностическая специфичность (ДС) 95,8 %, 95 % ДИ [92,8 %; 97,5 %]; прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) 60,0 %, 95 % ДИ [31,3 %; 76,1 %]; прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) 97,8 %, 95 % ДИ [94,8%; 99,6%]. Для улучшения ее характеристик требуется дальнейшая валидация на большей выборке с увеличением сроков послеоперационного наблюдения. Тем не менее, в случае прогнозирования нового НЭП после ПТЭ, она дает основание для более пристального наблюдения за пациентом.

Раздел 4.3. Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии

В соответствии с разработанными критериями, в исследование было включено 150 пациентов, 135 женщин (90 %) и 15 мужчин (10 %). Медиана возраста на момент операции составила 56 [42; 63] лет. В обследованной группе частота значимого ухудшения рСКФ (переход в другую стадию ХБП) составила 15 %. Далее нами проведен сравнительный анализ двух групп: со снижением послеоперационной рСКФ (группа 1, n = 23) и без него (группа 2, n = 127). Статистически значимые различия были получены для уровней Са общего, щелочной фосфатазы, остеокальцина ($p < 0,001$ для всех), а также приема препаратов кальция и альфакальцидола в послеоперационном периоде ($p < 0,001$ для обоих). По остальным параметрам, включая наличие и длительность ХБП до операции, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и кардиотропную терапию препаратами с нефропротективным эффектом, группы были сопоставимы.

Для количественных признаков, показавших статистически значимые различия между двумя группами пациентов через 1 год после ПТЭ, определена информативность прогнозирования снижения рСКФ с помощью ROC-анализа (Рисунок 5).

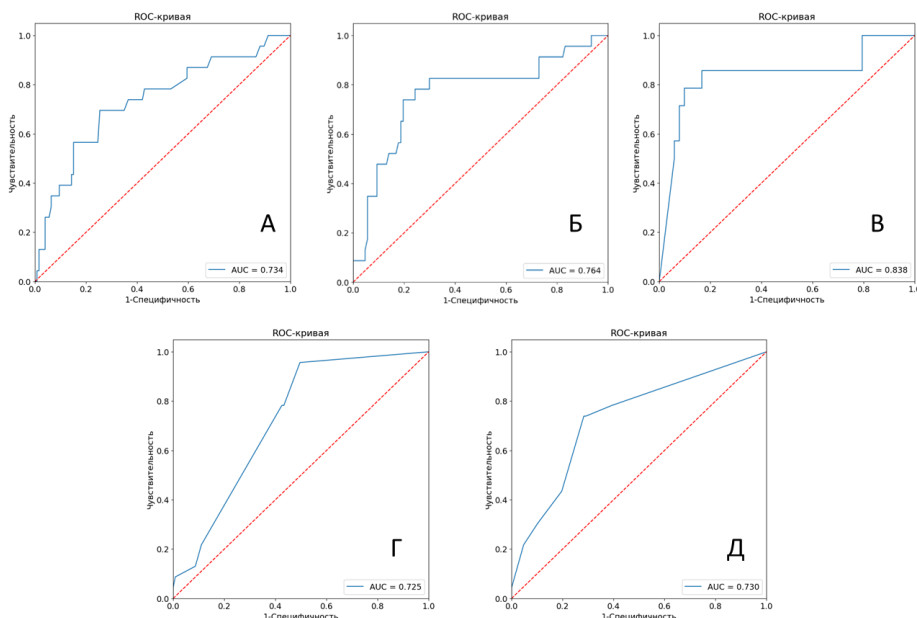


Рисунок 5 – ROC-анализы для уровней кальция общего (А), щелочной фосфатазы (Б), остеокальцина (В), доз препаратов альфакальцидола (Г) и карбоната кальция (Д) в отношении прогнозирования снижения рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

Для предоперационного уровня Са общего AUC составила 0,734 (95 % ДИ 0,611 – 0,857), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, определена отрезная точка – 2,99 ммоль/л. Матрица классификации представлена в таблице 8. Операционные характеристики модели: ДЧ = 70% (95 % ДИ 49 % – 85 %), ДС = 75 % (95 % ДИ 71 % – 78 %), ПЦПР = 33% (95 % ДИ 23 % – 41 %), ПЦОР = 93 % (95 % ДИ 88 % – 97 %).

Таблица 8 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 12 месяцев после операции с использованием отрезной точки общего кальция 2,99 ммоль/л

		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Кальций общий, ммоль/л	≥ 2,99 ммоль/л	16	32
	< 2,99 ммоль/л	7	94
Примечание – Размер выборки: n = 149; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Для предоперационного уровня ЩФ AUC составила 0,764 (95 % ДИ 0,643 – 0,884), что свидетельствует о средней прогностической способности. Используя индекс Юдена, найдена отрезная точка – 129 Ед/л. Матрица классификации представлена в таблице 9. Операционные характеристики модели: ДЧ = 74 % (95 % ДИ 54 % – 88%), ДС = 80 % (95 % ДИ 76 % – 84 %), ПЦПР = 45 % (95 % ДИ 33 % – 53 %); ПЦОР = 94 % (95 % ДИ 89 % – 97 %).

Таблица 9 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 12 месяцев после операции с использованием отрезной точки щелочной фосфатазы, равной 129 Ед/л

		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Щелочная фосфатаза, Ед/л	≥ 129 Ед/л	17	21
	< 129 Ед/л	6	86
Примечание – Размер выборки: n = 130; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Для предоперационного уровня остеокальцина получена AUC 0,838 (95 % ДИ 0,704 – 0,971), что свидетельствует о средней прогностической способности. По индексу Юдена, найдена отрезная точка – 124,9 нг/мл. Матрица классификации представлена в таблице 10. Операционные характеристики модели: ДЧ = 86 % (95 % ДИ 59 % – 97%), ДС = 83 % (95 % ДИ 80 % – 85 %), ПЦПР = 41 % (95 % ДИ 28 % – 47 %), ПЦОР = 97 % (95 % ДИ 93 % – 100 %).

Таблица 10 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии с использованием отрезной точки остеокальцина, равной 124,9 нг/мл

		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Остеокальцин, нг/мл	≥ 124,9 нг/мл	12	17
	< 124,9 нг/мл	2	85
Примечание – Размер выборки: n = 116; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Для дозы альфакальцидола, назначенного после ПТЭ, рассчитана AUC = 0,725 (95 % ДИ 0,600 – 0,849), что свидетельствует о средней прогностической способности. По индексу Юдена найдена отрезная точка – 0,25 мкг/сут. Матрица классификации представлена в таблице 11. Получены следующие операционные характеристики модели: ДЧ = 96 % (95 % ДИ 77 % – 100 %), ДС = 50 % (95 % ДИ 47 % – 51 %), ПЦПР = 26 %

(95 % ДИ 21 % – 27 %), ПЦОР = 99 % (95 % ДИ 92 % – 100 %).

Таблица 11 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии с использованием отрезной точки дозы альфакальцидола, равной 0,25 мкг/сут.

		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Доза альфакальцидола	≥ 0,25 мкг/сут.	22	63
	< 0,25 мкг/сут.	1	64
Примечание – Размер выборки: n = 150; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Также была рассчитана AUC для доз препаратов карбоната кальция, назначенных в послеоперационном периоде, которая составила 0,730 (95 % ДИ: 0,607 – 0,854), что свидетельствует о средней прогностической способности. Используя индекс Юдена, была найдена отрезная точка – 1000 мг/сут. Матрица классификации представлена в таблице 12. Получены следующие операционные характеристики модели: ДЧ = 74 % (95 % ДИ: 53 % – 89 %), ДС = 72 % (95 % ДИ: 68 % – 74 %), ПЦПР = 32 % (95 % ДИ: 23 % – 38 %), ПЦОР = 94 % (95 % ДИ: 89 % – 97 %).

Таблица 12 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 1 год после ПТЭ с использованием отрезной точки дозы препаратов кальция, равной 1000 мг/сут.

		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Препараты кальция	≥ 1000 мг /сут.	17	36
	< 1000 мг/сут.	6	91
Примечание – Размер выборки: n = 150; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Для повышения качества прогнозирования послеоперационного ухудшения фильтрационной функции почек была построена многомерная модель на основе классификатора «случайный лес». С учетом пропущенных значений размер итоговой выборки составил 142 пациента. Размер обучающей выборки составил 96 пациентов, из них у 15 (16 %) пациентов произошло снижение рСКФ через год после операции. Размер тестовой выборки составил 42 пациента, из них у 6 (14 %) пациентов отмечено снижение рСКФ через год после операции. Анализируемый отклик – переход в худшую стадию ХБП на основании рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ (в формате да/нет). В результате получена модель с 15 деревьями-решений глубины 5, в которой использовались 30 предикторов: возраст на момент операции, лет; ИМТ, кг/м²; иПТГ, пг/мл; Са общий, ммоль/л; фосфор, ммоль/л; ЩФ, Ед/л; рСКФ исходная, мл/мин/1,73 м²; мочевины, ммоль/л; ХС, ммоль/л; ЛПНП, ммоль/л; ЛПВП, ммоль/л; ТГ, ммоль/л; гемоглобин, г/л; SD (Т-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0; наличие нефролитиаза/нефрокальциноза; длительность ХБП (не снижения рСКФ), мес.; исходная длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², мес.; САД, мм рт.ст.; ДАД, мм рт.ст.; наличие аритмий в анамнезе; наличие клапанных повреждений; наличие ХСН; терапия деносумабом и цинакальцеом; послеоперационная гипокальциемия; транзиторный гипопаратиреоз; прием альфакальцидола (мкг/сут.), карбоната кальция (мг/сут.), колекальциферола после операции; результаты гистологического заключения. Матрица классификации представлена в таблице 13. Операционные характеристики модели: ДЧ = 87 % (95 % ДИ 67 % – 87%), ДС = 100 % (95 % ДИ 96 % – 100 %), ПЦПР = 100 % (95 % ДИ 78 % – 100 %), ПЦОР = 98 % (95 % ДИ 94 % – 98 %). При валидации на тестовой выборке были получены следующие результаты: ДЧ = 83 %, ДС = 100 %, ПЦПР = 100 %, ПЦОР = 97 %.

Таблица 13 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии при использовании модели, разработанной с помощью классификатора «случайный лес»

Обучающая выборка		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Прогнозирование моделью	рСКФ снизилась	13	0
	рСКФ не снизилась	2	81
Тестовая выборка		Истина	
		рСКФ снизилась	рСКФ не снизилась
Прогнозирование моделью	рСКФ снизилась	5	0
	рСКФ не снизилась	1	36
Примечание – Размер обучающей выборки: n = 96, размер тестовой выборки: n = 46; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.			

Таким образом, все операционные характеристики, полученные на тестовой выборке, попали в ДИ операционных характеристик обучающей выборки, что свидетельствует об успешной валидации модели. С помощью модели можно прогнозировать снижение рСКФ через 1 год после ПТЭ с вероятностью 78 – 100 % и исключать снижение рСКФ с вероятностью от 94 % до 98 %. Предложенная математическая модель реализована в виде калькулятора, размещенного по ссылке <https://www.endocrincentr.ru/kalkulyator-dlya-prognozirovaniya-snizheniya-skf-cherez-12-mesyacev-posle>).

ВЫВОДЫ

1. Анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации свидетельствует о значимом приросте количества новых случаев заболевания за период наблюдения с 2017 по 2023 гг. (+336,3 %); преобладании симптомного течения заболевания (78%) с высокой частотой кардиоваскулярной патологии (46%); выявлении нормокальциемической формы в 11,4 % случаев; генетической верификации МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза в 1,7% случаев.

2. Разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики различных форм первичного гиперпаратиреоза:

- модификация функциональных проб с альфакальцидолом/кальцитриолом и гидрохлоротиазидом в условиях стационара, позволяющие диагностировать первичный гиперпаратиреоз в 51,1 % случаев при нормокальциурии (95 % ДИ: 40,4; 61,8) и в 75 % при гиперкальциурии (95 % ДИ: 55,1; 89,3), соответственно;

- алгоритм СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза, позволяющий в соответствии с результатами валидации установить первичный генез заболевания в 100 % (95 % ДИ: 92; 100) и исключить его в 100 % случаев (95 % ДИ: 95; 100);

- математическая модель высокой диагностической ценности, прогнозирующая наличие мутации в гене *MEN1* у молодых пациентов с первичным гиперпаратиреозом в 91 % (95 % ДИ: 77 %; 95%) и исключаящая ее в 99 % случаев (95 % ДИ: 95 %; 100 %).

3. Консервативная терапия, используемая для предотвращения гиперкальциемического криза в Российской Федерации, чаще представлена бисфосфонатами (18,8 %). Частота назначения кальцимиметиков остается низкой (7,4 % против 29,4 % случаев с потребностью в препарате), взаимосвязи между иммуногистохимической экспрессией CaSR, VDR и AMA с эффективностью ответа на терапию кальцимиметиками и тяжестью гиперкальциемии не выявлено. Наиболее эффективной стратегией при жизнеугрожающей гиперкальциемии является введение деносумаба в дозе 60 мг, характеризующееся значимым снижением уровня кальция крови и опосредованным нефропротективным эффектом.

4. Разработаны модели по прогнозированию послеоперационных исходов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом:

- математическая модель высокой прогностической ценности, прогнозирующая гипокальциемию на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии в 85 % случаев (95 % ДИ: 79 % – 88%) и исключаящая ее – в 81 % (95 % ДИ: 73 % – 87 %); среди наиболее значимых предикторов выделены дооперационные уровни иПТГ, альбумин-скорректированного кальция, фосфора, 25(ОН) витамина D, терапия колекальциферолом и цинакальцетом до операции;

- математическая модель удовлетворительной прогностической ценности, прогнозирующая новый низкоэнергетический перелом в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии в 60 % случаев (95 % ДИ: 31,3 % – 76,1 %) и исключаящая его – в 97,8 % (95 % ДИ: 94,8 % – 99,6%), наибольшей диагностической ценностью обладает потеря МПК в периферическом отделе скелета (абсолютные значения МПК в лучевой кости);

- математическая модель высокой прогностической ценности, прогнозирующая значимое снижение рСКФ через 12 месяцев после паратиреоидэктомии в 100% (95 % ДИ: 78 % – 100 %) и исключаящая его – в 98 % (95 % ДИ: 94 % – 98 %) случаев; среди наиболее значимых предикторов выделены дооперационные уровни общего кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, дозы препаратов кальция (> 1000 мг/сутки) и альфакальцидола (> 0,25 мкг/сутки) после паратиреоидэктомии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления первичного гиперпаратиреоза необходимо включение общего и/или ионизированного кальция в стандартный биохимический анализ крови.

2. Для улучшения дифференциальной диагностики нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза показано использование разработанного алгоритма СППВР с поэтапным выполнением диагностических проб.

3. Однократное введение деносумаба в дозе 60 мг показано пациентам с первичным гиперпаратиреозом старше 18 лет и гиперкальциемией $\geq 3,5$ ммоль/л с целью стабилизации состояния и подготовки к срочной паратиреоидэктомии.

4. Для оценки риска гипокальциемии в первые трое суток после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом рекомендуется использование предложенной математической модели (реализована в виде калькулятора <https://www.endocrincentr.ru/kalkulyator-dlya-prognozirovaniya-gipokalcemii-posle-paratireoidektomii-u>).

5. Предоперационная терапия колекальциферолом (при отсутствии противопоказаний – $Ca_{\text{с корр.}} < 3$ ммоль/л) необходима для профилактики гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, так как это позволяет снизить риск гипокальциемии в 2 – 11 раз (выбор дозы препарата в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению дефицита/недостаточности витамина D, по первичному гиперпаратиреозу).

6. Для оценки риска и профилактики снижения рСКФ у пациентов через год после паратиреоидэктомии рекомендуется использование разработанной математической модели (реализована в виде калькулятора <https://www.endocrincentr.ru/kalkulyator-dlya-prognozirovaniya-snizheniya-skf-cherez-12-mesyacev-posle>).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Першина-Милютин А.П., **Еремкина А.К.**, Ожималов И.Д., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии // Медицинский совет. – 2025. – Т.19, №6. – С. 107–116.
2. Горбачева А.М., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Экономические аспекты оказания медицинской помощи при гиперпаратиреозе. Часть 1. Первичный гиперпаратиреоз // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2025. – Т. 47, №1. – С. 51 – 61.
3. Багирова Х.В., Калетник Е.И., Ким Е.И., Бирик Е.Е., Пастухова Д.А., Тарбаева Н.В., Урусова Л.С., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Атипические опухоли в структуре множественного поражения околощитовидных желез у пациента с МЭН-1 синдромом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2024. – Т. 20, № 3. – С. 21-28.
4. Бондаренко А.С., Бирик Е.Е., Воскобойников В.В., Колегаева О.И., Сазонова А.И., **Еремкина А.К.**, Луныкина О.В., Ионанидзе Т.Ю., Аксененко А.А., Есаян Р.М., Тетраушвили Н.К., Платонова Н.М., Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз на фоне беременности, наступившей в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т.18, №3. – С. 414 – 424.
5. Бирик Е.Е., **Еремкина А.К.**, Липатенкова Ю.И., Адамян Л.В., Мокрышева Н.Г. Кальций-фосфорный обмен и вспомогательные репродуктивные технологии: точки пересечения // Проблемы репродукции. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 19 – 28.
6. Петросян А.С., Бирик Е.Е., Салимханов Р.Х., Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Уткина М.В., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Новая гетерозиготная мутация в гене *CDKN1B* у пациентки с синдромом множественных эндокринных неоплазий 4 типа // Остеопороз и остеопатии. 2024. – Т. 27, № 4. – С. 31 – 37.
7. Ожималов И.Д., Горбачева А.М., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н. Г. Особенности костного метаболизма при первичном гиперпаратиреозе // Профилактическая медицина. — 2024. – Т. 27, № 9. – С. 130 – 137.
8. Фадеева М.И., Васифова Л.З., Савельева Е.А., Урусова Л.С., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз с интратиреоидным расположением аденомы околощитовидной железы // Медицинский совет. – 2024. –Т.18, № 16. – С. 272 – 279.
9. Ким Е.И., Лавренюк А.А., Урусова Л.С., **Еремкина А.К.**, Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Роль иммуногистохимического анализа в дифференциальной диагностике атипических опухолей и карцином околощитовидных желез // Архив патологии. – 2024. – Т. 86, № 4. – С. 5-12.
10. Ким Е.И., **Еремкина А.К.**, Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 10. – С. 958-967.
11. Ожималов И.Д., Каравайная Т.К., Федорова Ю.Д., Горбачева А.М., Бирик Е.Е., Маганева И.С., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Гиперпаратиреоз различного генеза у молодых пациенток с синдромом Шершевского-Тернера: серия наблюдений и краткий обзор литературы// Проблемы эндокринологии. — 2024. — Т. 70, №1. — С. 56-65.
12. Елфимова А.Р., **Еремкина А.К.**, Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, №1. – С. 38-45.
13. Пылина С.В., **Еремкина А.К.**, Горбачева А.М., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Сравнительный анализ костных осложнений при МЭН1-ассоциированном и спорадическом первичном гиперпаратиреозе // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, №1. – С. 81-90.
14. Пылина С.В., **Еремкина А.К.**, Ким Е.И., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Фенотипические особенности и состояние костного метаболизма при

- МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по данным Российского регистра // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2024. – Т. 20, №2. – С. 38-47.
15. Елфимова А.Р., **Еремкина А.К.**, Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Математическая модель для прогнозирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Врач и информационные технологии. – 2024. – №2. – С. 68-81.
16. Мокрышева Н.Г., **Еремкина А.К.**, Милютин А.П., Салимханов Р.Х., Абойшева Е.А., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Елфимова А.Р., Ковалева Е.В., Попов С.В., Мельниченко Г.А. Прогнозирование наличия мутации в гене MEN1 на основании клинического фенотипа пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 5. – С. 4-15.
17. Елфимова А.Р., **Еремкина А.К.**, Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Прогнозирование развития гипокальциемии у пациентов с ПППТ в 1-3 сутки после паратиреоидэктомии // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 50-60.
18. **Еремкина А.К.**, Елфимова А.Р., Абойшева Е.А., Карасева Е.В., Фадеева М.И., Маганева И.С., Ковалева Е.В., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Мокрышева Н.Г. Возможности применения короткой функциональной пробы с гидрохлортиазидом в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 52-58.
19. Мирная С.С., **Еремкина А.К.** Гиперкальциурия и гиперпаратиреоз — всегда ли есть связь? // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 92-95.
20. **Еремкина А.К.**, Сазонова Д.В., Бибик Е.Е., Шейхова А.З., Хайриева А.В., Буклемишев Ю.В., Мокрышева Н.Г. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене *MEN1* // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 81 – 93.
21. Матюшкина А.С., Горбачева А.М., Ткачук А.В., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Случай клинически агрессивного течения первичного гиперпаратиреоза, алгоритм дифференциальной диагностики // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 59 – 66.
22. Горбачева А.М., Пушкарева А.С., **Еремкина А.К.**, Бондаренко Е.В., Гадзыра А.Н., Мокрышева Н.Г. Клинический случай длительно нераспознанного первичного гиперпаратиреоза // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 74 – 80.
23. Карасева Е.В., **Еремкина А.К.**, Елфимова А.Р., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Возможности применения короткой функциональной пробы с активными метаболитами витамина D в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 6 – С. 68-74.
24. Милютин А.П., Горбачева А.М., Айнетдинова А.Р., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Оценка распространенности анемий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое обсервационное исследование // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5 – С. 11-19.
25. **Еремкина А.К.**, Князева О.А., Мокрышева Н.Г. Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественной трансформацией околощитовидных желез // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 31 – 38.
26. Горбачева А.М., **Еремкина А.К.**, Мокрышева Н.Г. Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 1. – С. 97 – 102.
27. **Еремкина А.К.**, Горбачева А.М., Лисина Д.В., Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г. Дифференциально-диагностический поиск при гиперкальциемии у пациентки с терминальной почечной недостаточностью // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 425 – 431.

28. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., **Еремкина А.К.**, Тарбаева Н.В., Бельцевич Д.Г., Ким И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 4 – С. 10-21.
29. Воронкова И.А., **Еремкина А.К.**, Крупинова Ю.А., Гуревич Л.Е., Мокрышева Н.Г. Нейроэндокринные маркеры в опухолях околощитовидных желез // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 6. – С. 70 – 78.
30. Добрева Е.А., **Еремкина А.К.**, Мирная С.С., Маганева И.С., Айнетдинова А.Р., Крюкова И.В., Чагай Н.Б., Маркина Н.В., Подпругина Н.Г., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6-2. – С. 26-35.
31. Добрева Е.А., Мирная С.С., Володичева В.Л., Барсуков И.А., Крюкова И.В., Древаль А.В., Айнетдинова А.Р., Реброва О.Ю., **Еремкина А.К.**, Маганева И.С., Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г. Анализ кальциемии у жителей городов Химки и Коломна Московской области // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 99-104.
32. Крупинова Ю.А., Мокрышева Н.Г., Калинин Н.Ю., **Еремкина А.К.**, Поляков А.Н., Володичева В.Л., Бровин Д.Н., Киршин А.А., Трошина Е.А., Тюльпаков А.Н. Сложности дифференциальной диагностики синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с семейным изолированным гиперпаратиреозом // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 218 – 225.
33. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., **Еремкина А.К.**, Добрева Е.А., Подлужный Д.В., Мельниченко Г.А. Планирование и ведение беременности у пациенток с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 226-232.
34. Еремкина А.К., Мирная С.С., Володичева В.Л., Паневин Т.С., Мельниченко Г.А. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе. Мокрышева Н.Г. // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 10 – 18
35. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 48 – 53.

В других изданиях:

1. **Eremkina A.K.**, Pylina S.V., Elfimova A.R., Gorbacheva A.M., Humbert L., López Picazo M., Hajrieva A.V., Solodovnikova E.N., Kovalevich L.D., Vetchinkina E.A., Bondarenko E.V., Tarbaeva N.V., Mokrysheva N. Analysis of bone phenotype differences in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism using 3d-DXA // JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE. – 2024. – Т. 13. – №6382.
2. Kim E., Kalinchenko N., **Eremkina A.**, Urusova L., Salimkhanov R., Mokrysheva N. Combination approach for CDC73-related parathyroid carcinoma in an adolescent female patient: a case report and literature review // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2024. – Т. 16.
3. Mokrysheva NG, **Eremkina AK**, Elfimova AR, Kovaleva EV, Miliutina AP, Bibik EE, Gorbacheva AM, Dobreva EA, Maganeva IS, Krupinova JA, Salimkhanov RH, Aboishava LA, Karaseva EV, Melnichenko GA, Dedov II. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – Т.14 – 1203437.
4. Kim E., Bondarenko E., **Eremkina A.**, Nikiforovich P., Mokrysheva N. Silent intrathyroid parathyroid carcinoma // Endocrinology Diabetes and Metabolism Case Reports. – 2023. – Т. 2023, № 2.
5. **Eremkina A.**, Bibik E., Mirnaya S., Krupinova J., Gorbacheva A., Dobreva E., Mokrysheva N. Different treatment strategies in primary hyperparathyroidism during pregnancy // Endocrine. – 2022. – Т. 77, № 3.
6. **Eremkina A.**, Krupinova J., Dobreva E., Gorbacheva A., Bibik E., Ajnetdinova A., Mokrysheva N., Samsonova M. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism // Endocrine Connections. – 2020. – Т. 9, № 10. – С. 1019-1027.

7. Mokrysheva N.G., **Eremkina A.K.**, Mirnaya S.S., Rozhinskaya L.Y., Kuznetsov N.S., Yesayan R.M., Kan N.E., Dudinskaya E.N. A Case of Pregnancy Complicated by Primary Hyperparathyroidism Due to a Parathyroid Adenoma // American Journal of Case Reports. – 2019. T. 20. – С. 53 – 59.

Результаты интеллектуальной деятельности (РИД) и регистрация баз данных:

1. Патент на полезную модель № 2822014 Рос. Федерация, МПК А61В5/00. Способ прогнозирования гипокальциемии после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: № 2022133198: заявл. 17.12.2022: опубл. 28.06.2024 / Елфимова А.Р., **Еремкина А.К.**, Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г.; заявитель ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. – 14 С.
2. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024684028 Российская Федерация. Модернизированная автоматизированная система дифференциальной диагностики нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза: определение показаний и рекомендации поэтапного применения функциональных проб: № 2024683060: регистрация 01.10.2024: опубл. 14.10.2024 / Мокрышева Н.Г., **Еремкина А.К.**, Першина-Милютин А.П., Горбачева А.М., Библик Е.Е., Ковалева Е.В., Аредов А.В. – 1 л.
3. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023667001 Российская Федерация. Автоматизированная система дифференциальной диагностики нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза с поэтапным применением функциональных проб: № 2023666268: регистрация 03.08.2023: опубл. 09.08.2023 / Мокрышева Н.Г., **Еремкина А.К.**, Милютин А.П., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Библик Е.Е., Ковалева Е.В. – 1 л.
4. Свидетельство о регистрации базы данных № 2024624046 Российская Федерация. База данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, ассоциированным с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа: № 2023666268: регистрация 03.08.2023: опубл. 09.08.2023 / Мокрышева Н.Г., **Еремкина А.К.**, Ковалева Е.В., Салимханов Р.Х., Библик Е.Е., Горбачева А.М., Ким Е.И., Милютин А.П., Попов С.В. – 1 л.
5. Свидетельство о регистрации базы данных № 2024625148 Российская Федерация. Электронная база данных пациентов с карциномой околощитовидных желез: № 2024624772: регистрация 30.10.2024: опубл. 13.11.2024 / Мокрышева Н.Г., **Еремкина А.К.**, Ким Е.И., Ковалева Е.В., Салимханов Р.Х., Библик Е.Е., Горбачева А.М., Першина-Милютин А.П., Урусова Л.С., Попов С.В., Лавренюк А.А. – 1 л.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол
АГ – артериальная гипертензия
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иПТГ – интактный паратиреоидный гормон
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МПК – минеральная плотность костной ткани
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий
нППТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз
НЭН – нейроэндокринные новообразования
НЭП – низкоэнергетический перелом
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЩЖ – околощитовидная железа
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПЖ – поджелудочная железа
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
САД – систолическое артериальное давление
Са_{скорр.} – альбумин скорректированный кальций
СППВР – система помощи принятия врачебных решений
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – фенокопии
ФКО – фиброзно-кистозный остеоит

ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – общий холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЩФ – щелочная фосфатаза
АМА – антимитохондриальные антитела
CaSR – кальций-чувствительный рецептор
DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
FN – шейка бедренной кости
L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника
MEN1 – ген, кодирующий менин
RET – ген трансмембранного рецептора тирозинкиназы
RT – лучевая кость в целом
ТН – бедренная кость
VDR – рецептор витамина D