

**БЕЛЯЕВА
АННА ВЛАДИМИРОВНА**

**СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ В
ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ И НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ
(АЛЕНДРОНАТОМ).**

14.01.02. эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2011 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (директор - академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Рожинская Людмила Яковлевна,
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Петунина Нина Александровна,
Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Москва

доктор медицинских наук Свириденко Наталья Юрьевна,
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ведущая организация:

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

Защита состоится « » _____ 2011 года в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ЭНЦ
Минздравсоцразвития России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия
Ульянова, д. 11.

Автореферат разослан « » _____ 2011 года

Ученый секретарь диссертационного совета
при ФГУ Эндокринологический научный центр
Минздравсоцразвития России,
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в настоящее время считается одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Заболеваемость ПГПТ резко увеличилась в последние годы в связи с введением скринингового определения уровня кальция в крови и улучшением диагностики ПГПТ как за рубежом, так и в нашей стране. В первую очередь возросло количество малосимптомных форм ПГПТ. В связи с ранней диагностикой заболевания, возросшему вниманию к проблеме первичного и вторичного гиперпаратиреоза отмечается тенденция к общему уменьшению выраженности симптоматики ПГПТ.

Однозначной трактовки критериев мягкой формы ПГПТ до настоящего времени не существует. С одной стороны, пациент чувствует себя практически здоровым, риск появления или прогрессирования специфических проявлений болезни не велик, а в краткосрочной перспективе минимален. При регулярном наблюдении и своевременном выявлении ухудшения практически всегда сохраняется возможность хирургического лечения. С другой стороны, исследования, посвященные течению асимптомной и мягкой форм ПГПТ, либо непродолжительны, либо имеют ограничения по дизайну и небольшой объем групп [Rubin M. et al, 2008; Rao D. et al, 2004]. Поэтому безопасность консервативного ведения таких пациентов все еще остается недоказанной.

Поражение костной системы, проявляющееся в большинстве случаев снижением минеральной плотности кости (МПК), – одно из наиболее постоянных проявлений ПГПТ. Нередко наличие остеопороза является единственным показанием к хирургическому лечению. В этой связи является актуальной оценка эффективности медикаментозного лечения остеопороза при ПГПТ, особенно учитывая то, что ПГПТ наиболее часто встречается у пожилых женщин, у которых наступление менопаузы дополнительно ухудшает состояние костной ткани, и наличие сопутствующих заболеваний повышает хирургический и анестезиологический риск.

Исследования по применению алендроната, относящегося к наиболее патогенетически обоснованной при ПГПТ группе антиостеопоротических лекарств - бисфосфонатам, демонстрируют безопасность и эффективность его

использования, особенно для повышения МПК в отделах, богатых трабекулярной костной тканью [Khan A. et al, 2004; Chow C. et al, 2003; Parker C. et al, 2002; Rossini M. et al, 2001]. Однако к настоящему времени объем таких исследований недостаточен. Каждое из исследований проведено на небольшой группе пациентов и ни в одном из них не доказана эффективность лечения для кортикальной костной ткани, наиболее поражаемой при ПГПТ. Одновременно с этим в ряде работ продемонстрировано, что у большинства пациентов не наблюдается прогрессирующего снижения МПК, даже в отсутствии специфического лечения [Rubin M. et al, 2008; Rao D. et al, 2004; Bollerslev J. et al, 2007]. До настоящего времени не известны предикторы, позволяющие на начальных этапах определить, какова вероятность дальнейшего снижения МПК, что крайне важно для своевременного и адекватного выбора тактики лечения.

Тем не менее, в настоящее время все больше пациентов с ПГПТ получают консервативное лечение, поэтому вопрос их качества жизни (КЖ) становится весьма актуальным. Вместе с тем КЖ остается малоисследованной областью. Изучение КЖ может дать дополнительные основания для коррекции лечебной тактики, поскольку в отсутствии жизненных показаний выбор лечения должен учитывать и удовлетворенность пациента своим состоянием.

Цель исследования

Изучить состояние костной ткани у женщин с ПГПТ в постменопаузе в условиях естественного течения заболевания и при лечении бисфосфонатами; оценить КЖ у пациентов с ПГПТ.

Задачи исследования

1. Изучить течение мягкой и манифестной формы ПГПТ в условиях естественной динамики заболевания и на фоне лечения бисфосфонатами (алендронатом).
2. Сопоставить динамику показателей фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и МПК при мягкой и манифестной формах ПГПТ в условиях естественного течения заболевания, а также на фоне лечения бисфосфонатами (алендронатом).
3. Выявить факторы, прогностически значимые для показателей МПК на момент установления диагноза ПГПТ.

4. Выявить предикторы изменения МПК в ходе естественного в течения заболевания и на фоне лечения бисфосфонатами (алендронатом).

5. Оценить качество жизни, наличие депрессии, выраженность болей в спине у пациентов с ПГПТ. Изучить взаимосвязи между качеством жизни и формой и выраженностью ПГПТ.

Научная новизна

Впервые изучены эффективность и безопасность лечения алендронатом на большой когорте пациенток с ПГПТ, достаточной для оценки влияния на кортикальную костную ткань. Установлено, что лечение алендронатом эффективно повышает МПК трабекулярной костной ткани и предотвращает потерю МПК кортикальной костной ткани. Впервые в проспективном исследовании оценены взаимоотношения между МПК и гормонально-биохимическими маркерами ПГПТ в условиях естественного течения ПГПТ и при назначении лечения бисфосфонатами. Впервые проведен анализ КЖ, наличия депрессии, тяжести болей в спине в зависимости от формы и выраженности ПГПТ. Выявлено, что поражение костной системы в наибольшей степени ответственно за низкое качество жизни больных ПГПТ.

Практическая значимость

Полученные результаты позволяют оценить эффективность и безопасность лечения алендронатом остеопороза в рамках ПГПТ, выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, в условиях естественного течения ПГПТ и на фоне лечения алендронатом. А также выявить особенности КЖ и психоэмоциональной сферы при ПГПТ. Полученные результаты позволяют скорректировать алгоритмы ведения пациентов с костными проявлениями ПГПТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток в постменопаузе с ПГПТ в отсутствие антиостеопоротического и радикального хирургического лечения наблюдается снижение МПК как в отделах, богатых трабекулярной костной тканью, так и в отделах с большой долей кортикальной костной ткани.
2. Алендронат является эффективным и безопасным средством лечения остеопороза при ПГПТ, позволяющим повысить МПК позвонков и

проксимального отдела бедренной кости и предотвратить потерю МПК в средней трети лучевой кости, богатой кортикальной костной тканью.

3. ПГПТ ассоциирован со снижением качества жизни. Поражение костной системы, проявляющееся болью и снижением подвижности, в наибольшей степени ответственно за низкое качество жизни больного.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 2009 г.), 36^{ом} Европейском симпозиуме по кальцийсодержащим тканям (Вена, Австрия, 2009 г.), III Российском конгрессе по остеопорозу с международным участием (Екатеринбург, 2008), V Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2006 г.).

Апробация диссертации проведена на межотделенческой научной конференции в ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России 29.11.2010 г.

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в виде 10 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 4 в виде тезисов к постерным и устным докладам на конференциях.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 112 отечественных и зарубежных источников, а также приложений. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 18 таблицами.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику нейроэндокринологического и консультативно-диагностического отделений ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России, Московского эндокринологического диспансера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование и лечение пациентов выполнялось на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России (зав. отд. д.м.н., проф. Л.Я.Рожинская). Исследование состоит из двух частей. В первой части работы проводилось проспективное открытое нерандомизированное исследование, в которое включались пациентки в постменопаузе с верифицированным ПГПТ, наблюдавшиеся в период с 2006 по 2009 год. **Критериями исключения** служили: вторичный и третичный гиперпаратиреоз Синдром МЭН I и II типа. Наличие тяжелых соматических заболеваний, прием препаратов, оказывающих выраженное влияние на костную ткань (бисфосфонатов, солей стронция, заместительной гормональной терапии, препаратов паратиреоидного гормона, кальцитонина), в течение 5 лет, предшествующих исследованию. Всего было обследовано 98 пациенток, которые согласно клинической ситуации были разделены на две группы. Первую группу – группу наблюдения, составили 43 пациентки (11 с мягким ПГПТ, 32 с манифестным ПГПТ), находящиеся под динамическим наблюдением. Вторую группу – группу алендроната, составили 55 пациенток (2 с мягким ПГПТ, 53 с манифестным ПГПТ), которым было назначено лечение алендронатом 70 мг 1 раз в неделю (Фосамакс, МЕРК ШАРП и ДОУМ).

Диагноз мягкой формы ПГПТ устанавливался при отсутствии висцеральных проявлений, повышении $Ca_{общ}$ менее 2,80 ммоль/л, $Ca_{сут}$ менее 10 ммоль/сут, снижении МПК по t-критерию не более чем на 2,5 стандартных отклонения во всех изученных отделах скелета, СКФ выше 60 мл/мин. Остальным пациенткам устанавливался диагноз манифестной формы ПГПТ. Всем пациенткам с манифестным ПГПТ, за исключением тех, кому манифестная форма была диагностирована только по причине остеопороза (62% группы алендроната), было рекомендовано хирургическое лечение, но они отказались или не имели возможности его получить. Основными причинами отказа или отсрочки оперативного лечения стали сопутствующие заболевания в сочетании с отсутствием жизненных показаний к проведению операции и/или отказ от хирургического лечения самой пациентки. Всем пациенткам с остеопорозом был назначен прием алендроната, однако 22 пациентки не получали его в связи с

материальными и социальными трудностями, что и позволило сформировать группу наблюдения. В таблице 1 представлены основные демографические и клинические характеристики пациенток по группам. Пациентки группы алендроната были старше ($p=0,001$), имели более низкий ИМТ ($p=0,002$), СКФ ($p=0,01$) и МПК (для всех отделов $p<0,0005$), и более высокую кальциурию (Са/креатинин, $p=0,03$), чем пациентки, оставленные под наблюдение, в том числе и если рассматривать только пациенток с манифестным ПГПТ. Во всех группах отмечался дефицит или гиповитаминоз D. Основным оцениваемым параметром была МПК.

Из группы наблюдения 36 пациенток было прослежено в течение 1 года (11 мягких, 25 манифестных), 20 в течение 2 лет (7 мягких, 13 манифестных). Из группы алендроната все 55 пациенток прослежены в течение 1 года, 31 - в течение 2 лет.

Наряду с общеклиническими методами обследования мы определяли уровень общего кальция (Са_{общ}, норма 2,15-2,55 ммоль/л), фосфатов (Р, норма 0,87-1,45 ммоль/л) общей щелочной фосфатазы (ЩФ, норма 0-270 МЕд/л), креатинина в сыворотке (норма 40-80 мкмоль/л) и Са и креатинина в утренней моче (норма соотношения Са/креатинин 0,1-0,8) - на биохимическом анализаторе Hitachi 912, стандартными наборами (Roche); ионизированного кальция в цельной крови (Са²⁺, норма 1,03-1,29 ммоль/л) - ионоселективным методом на анализаторе EasyLyte (Medica); паратгормона (ПТГ, норма 15-65 мг/дл), остеокальцина (ОК, норма до 41,3 нг/мл) и С-теминального телопептида коллагена 1 типа (СТх, норма для женщин в постменопаузе до 0,60 нг/мл) в сыворотке крови - методом усиленной электрохемилюминисценции на анализаторе Cobas 6000 (Roche). Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy, GE «Lunar» (DXA). Измерялись суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (МПК L₂₋₄), МПК области шейки бедренной кости (МПК Neck), МПК большого вертела (МПК Troch), суммарная МПК бедренной кости (МПК TH), МПК ультрадистального отдела лучевой кости (МПК R_{ud}), МПК средней трети лучевой кости (МПК R_{33%}), а также суммарная МПК лучевой кости (МПК TR). Оценка результатов проводилась на основании абсолютных значений МПК (г/см²) и по t-критерию в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1994 г.

Табл. 1. Основные характеристики групп на момент включения в исследование ($M \pm sd$ и $Me [Q25; Q75]$).

	Наблюдение			Алендронат n=55
	Мягкий ПГПТ n=11	Манифестный ПГПТ n=32	Всего n=43	
Возраст, годы ***	53,5±6,8	61,7±8,4	59,6±8,7	65,6±8,7
ИМТ, кг/м ² ***	27,7±4,0	28,2±4,8	28,1±4,5	25,4±3,4
Нефролитиаз, чел (%)*	--	10 (31%)	10 (23%)	15 (27%)
Са _{общ} , ммоль/л *	2,55 [2,42; 2,62]	2,73 [2,55; 2,90]	2,64 [2,52; 2,83]	2,70 [2,60; 2,85]
P, ммоль/л *	0,96 [0,90; 1,23]	0,90 [0,84; 1,00]	0,93 [0,86; 1,00]	0,90 [0,80; 1,00]
креатинин, мкмоль/л *	74,0 [68,0; 77,0]	72,0 [66,0; 78,0]	73,0 [66,8; 77,9]	66,0 [59,0; 75,0]
ПТГ, пг/мл *	108,0 [84,1; 124,0]	150,0 [110,0; 245,0]	122,3 [107,0; 205,8]	157,6 [124,5; 200,8]
ОК, нг/мл *	n=7; 35,7 [28,1; 53,3]	n=21; 47,8 [32,7; 65,2]	n=28; 47,5 [28,6; 64,6]	n=37; 42,9 [31,9; 61,8]
СТХ, нг/мл *	n=7; 0,80 [0,70; 0,90]	n=21; 0,85 [0,70; 1,40]	n=28; 0,80 [0,70; 1,11]	n=37; 0,90 [0,70; 1,20]
25(ОН)D, нг/мл *	n=6; 18,6 [16,2; 23,1]	n=11; 11,9 [6,9; 16,6]	n=17; 15,4 [7,7; 17,9]	n=20; 16,6 [11,5; 20,9]
Са _{сут} , ммоль/сут *	4,9 [3,6; 6,9]	7,8 [5,4; 10,3]	7,0 [4,9; 10,2]	8,5 [6,0; 11,8]
Са/креатинин, **	0,44 [0,22; 0,55]	0,53 [0,26; 1,01]	0,48 [0,22; 0,67]	0,79 [0,40; 1,24]
СКФ, мл/мин ***	97 [77; 106]	86 [70; 97]	87 [71; 102]	74 [65; 87]
МПК L ₂₋₄ , г/см ² *** ^^	n=11; 1,158±0,127	n=24; 0,996±0,205	n=35; 1,034±0,198	n=37; 0,896±0,134
L ₂₋₄ t-критерий (sd) ^^	-0,3±1,1	-1,6±1,6	-1,2±1,5	-2,5±1,1
МПК ТН, г/см ² ***	0,988±0,130	0,886±0,155	0,913±0,154	0,796±0,126
ТН t-критерий (sd)	-0,1±1,1	-0,9±1,3	-0,7±1,3	-1,7±1,0
МПК R _{33%} , г/см ² ***	n=11; 0,666 [0,615; 0,703]	n=22; 0,512 [0,487; 0,639]	n=33; 0,599 [0,497; 0,666]	n=50; 0,486 [0,419; 0,550]
R _{33%} t-критерий (sd)	-0,8±0,7	-2,5±1,5	-1,9±1,5	-3,3±1,2

* - $p > 0,05$, ** - $p \leq 0,05$, *** - $p \leq 0,01$ для сравнения групп наблюдения и алендроната. ^^ - МПК L₂₋₄ и L₂₋₄ sd по t-критерию рассчитаны только для пациентов, у которых снижение роста за жизнь не превысило 4 см. Количество измерений указано, если параметр оценен не у всех пациенток.

У пациенток со снижением роста более 4 см за жизнь или 2 см за 1 год МПК L₂₋₄ не учитывалась при анализе из-за возможных компрессионных деформаций позвонков поясничного отдела, что сильно искажает результат денситометрии. Ультразвуковое исследование ОЦЖ и почек выполнялись всем пациентам одним специалистом на аппарате «Voluson 730 Expert» в отделении функциональной диагностики ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России. Сцинтиграфия ОЦЖ с ^{99m}Tc-МИБИ осуществлялось в отделении лучевой диагностики ММА им. Н.И. Сеченова. (зав.отд., д.м.н. Паша С.П.).

В ходе наблюдения диагностировалось прогрессирование ПГПТ если у пациентки возникло по меньшей мере одно из нижеперечисленных состояний: повышение Ca_{общ} в сыворотке более или равно 0,25 ммоль/л от исходного уровня или выше 3 ммоль/л; повышение Ca_{сут} более 10 ммоль/сут, если исходно она была ниже; низкотравматический перелом, появление эпюлидов, развитие остеопороза, если исходно имела место остеопения или остеопении, если исходно был нормальный уровень МПК по данным денситометрии; возникновение или очевидное усугубление висцеральных проявлений (нефролитиаза, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки), развитие ХПН. В отсутствие прогрессирования ПГПТ диагностировалось стабильное течение болезни.

В рамках **второй части** 100 пациентам (мужчинам и женщинам) с установленным диагнозом ПГПТ однократно в период первичного обследования было предложено заполнить опросники КЖ: EQ-D5, SF-36 и опросник болей в спине, опросник депрессии Бека. Для сравнения была сформирована контрольная группа, состоящая из добровольцев, не имеющих тяжелых физических или психических заболеваний, сопоставимая по полу и возрасту. Основные характеристики групп представлены в таблице 2.

Табл. 2. Основные характеристики групп, в которых оценивалось КЖ (M±sd и Me [Q25; Q75]).

	пол, м/ж	Возраст, лет	Ca _{общ} , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	МПК L ₂₋₄ , г/см ²	МПК R _{33%} , г/см ²
ПГПТ	5/87	57±12	2,72 [2,6; 2,92]	169,7 [108,2;279,0]	0,981±0,216	0,515 [0,444; 0,603]
контроль	5/22	59±10	-	-	-	-

Методы статистического анализа

Сравнение количественных признаков, распределение которых соответствует нормальному, проводилось с помощью параметрических методов (однофакторный дисперсионный анализ и дисперсионный анализ для повторных измерений). В альтернативном случае применялись непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, Вилкоксона). При анализе изменения МПК лучевой кости проводилось преобразование переменной по формуле: $\ln(R33\%) = \text{Log}_e(\text{МПК}_{R33\%})$, что позволило использовать параметрические методы. Для сравнения качественных признаков применялся точный критерий Фишера. Анализ предикторов базальной МПК осуществлялся с помощью метода множественной линейной регрессии с пошаговым включением предикторов. Анализ предикторов изменения МПК и анализ связи КЖ с выраженностью ПГПТ осуществлялся с помощью непараметрического корреляционного анализа. Для оценки исходов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95%ДИ). Нулевая гипотеза (H_0) отвергалась при $p \leq 0,05$, если в тексте не оговорено иначе.

Мощность исследования. На основании предварительных данных, объем групп, требуемый для выявления 3% прироста в поясничном отделе позвоночника на фоне приема алендроната, ($\alpha=0,05$, $\beta=0,90$) должен составить не менее 39 пациенток в каждой группе, в средней трети лучевой кости ($\alpha=0,05$, $\beta=0,65$) не менее 65 пациенток.

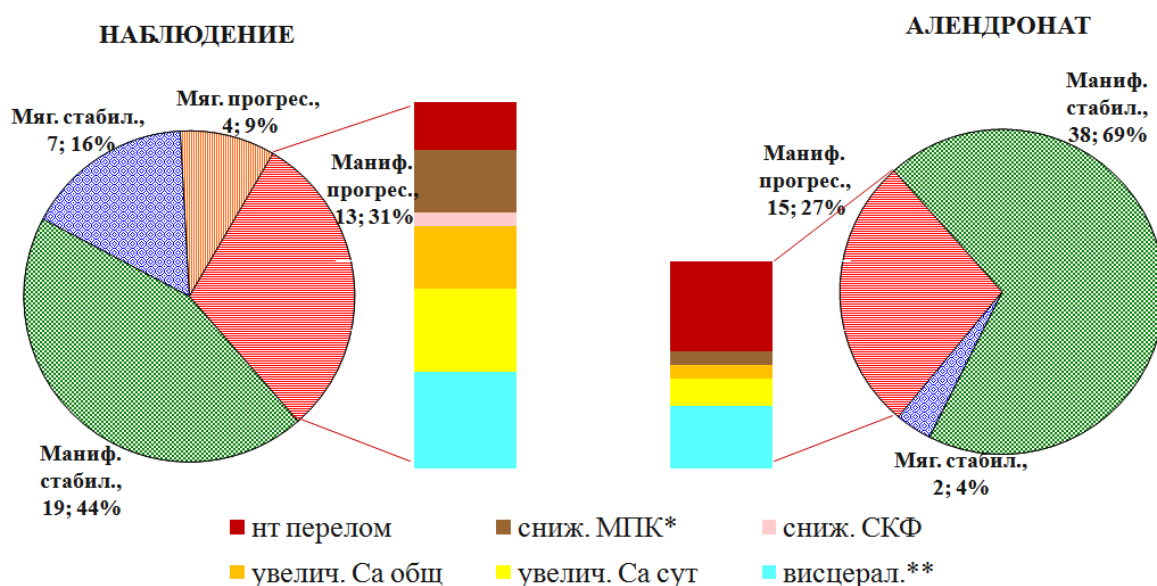
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первая часть исследования. Динамика ПГПТ. В группе пациенток с мягким течением ПГПТ признаки прогрессирования в течение первого года наблюдения были отмечены у 3 (27%) пациенток, а в течение второго года еще у одной (всего у 4; 57%), что сопоставимо с данными зарубежных исследований [Rubin M. et al, 2008]. Такими признаками стали: снижение МПК RT до -3,3 sd по t-критерию у одной пациентки, во втором случае снижение МПК L₂₋₄ и ТН от нормы до остеопении. У третьей пациентки зарегистрировано повышение $\text{Ca}_{\text{общ}}$ с 2,62 до 2,9 ммоль/л и $\text{Ca}_{\text{сут}}$ с 7 до 13 ммоль/сут. У четвертой к концу второго года отмечено нарастание $\text{Ca}_{\text{сут}}$ с 5,4 до 10,8 ммоль/сут, и снижение МПК от нормы до границ остеопении.

В группе пациенток с манифестной формой ПГПТ признаки прогрессирования в течение первого года наблюдения были отмечены у 10 (40%) пациенток, а в течение второго года у 4 из 13 продолживших наблюдение (31%). Среди причин прогрессирования ПГПТ были следующие: нарастание $Ca_{общ}$ более чем на 0,25 ммоль/л наблюдалось у 3 (9%) пациенток, увеличении $Ca_{сут}$ более 10 ммоль/сут. у 3 (9%), развитие остеопороза у 2 (6%), низкотравматический перелом у 3 (9%, из них у 1 пациентки перелом лучевой кости, у 2 – снижение роста более чем на 2 см за 1 год), появление или усугубление нефролитиаза у 5 (16%) пациенток, язвенной болезни желудка - у 1 (3%) пациентки, снижение СКФ с 63 до 50 мл/мин у 1 (3%) пациентки, см. рис. 1.

К моменту окончания исследования 7 пациенток из группы наблюдения были успешно прооперированы (из них двое с исходно мягкой формой), 15 начато лечение бисфосфонатами (из них двум с исходно мягкой формой), одной пациентке назначена заместительная гормональная терапия, 20 пациенток остались под дальнейшим наблюдением.

Рис. 1. Динамика ПГПТ в группах наблюдения и лечения по итогам всего периода наблюдения.



*- снижение МПК, приводящее к изменению формулировки диагноза

** - возникновение или рецидив нефролитиаза, предъязвенное состояние по данным ЭГДС

В группе, получавшей алендронат, за первый год терапии прогрессирование было выявлено у 9 (16%), что достоверно реже, чем в группе наблюдения за тот же период (13; 36%, $p=0,04$). За два года терапии алендронатом признаки прогрессирования выявлены у 9 (29%) из оставшихся 31 пациенток. Прогрессирование ПГПТ в группе алендроната было диагностировано в связи с: нарастанием $Ca_{общ}$ у 1 (2%) пациентки, $Ca_{сут}$ у 2 (4%) пациенток, развитием остеопороза из остеопении у 1 (2%), низкотравматическим переломом у 7 (13%, из них у 1 в связи с переломом лучевой кости, у 6 – со снижением роста), появлением или усугублением нефролитиаза у 5 (9%) пациенток. У всех пациенток с низкотравматическими переломами уже на момент начала исследования отмечался выраженный остеопороз. Несмотря на значимое снижение роста у 6 пациенток в целом по группе достоверного изменения среднего роста не произошло ни в группе наблюдения, ни в группе алендроната ($p>0,3$). У 2 пациенток с мягкой формой ПГПТ, получавших лечение алендронатом, прогрессирования не выявлено. Через 1 или 2 года 5 пациенток из группы алендроната были успешно прооперированы в связи с прогрессированием ПГПТ, а одна из них в связи с выявлением рака щитовидной железы. В целом лечение алендронатом хорошо переносилось пациентками, приверженность лечению была высокой. Из нежелательных явлений было отмечено возникновение головных болей через 9 месяцев после начала лечения у одной пациентки, в связи с чем, она прервала курс лечения.

Изменение показателей фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и МПК. Анализ динамики основных показателей выявил, что в группе наблюдения у пациенток как с мягкой, так и с манифестной формой ПГПТ статистически значимого изменения $Ca_{общ}$, Ca^{2+} , P, ПТГ, ОК, СТх, $Ca_{сут}$, Са/креатинин ни за 1 год, ни за 2 года не произошло. При совместном анализе подгрупп с мягким и манифестным ПГПТ, то есть в группе наблюдения в целом по итогам двух лет выявлено нарастание уровня кальциурии (медиана $Ca_{сут}$ изменилась с 7,0 до 7,7 ммоль/сут, $p=0,003$) и СТх (на 53% [13%; 160%], $p=0,01$).

В группе наблюдения по итогам двух лет выявлена достоверная отрицательная динамика МПК L_{2-4} ($-3,6\pm 4,4\%$, $p=0,01$), ТН ($-3,5\pm 3,8\%$, $p=0,002$) и $R_{33\%}$ ($-4,0\pm 6,5\%$, $p=0,04$), см. рис. 2. Из них у пациенток с мягким ПГПТ произошло снижение МПК L_{2-4} ($-5,1\pm 3,3\%$, $p=0,02$) и МПК ТН ($-2,7\pm 2,4$, $p=0,05$), что

соответствует типичной картине постменопаузального остеопороза. В подгруппе с манифестным ПГПТ выявлена отрицательная динамика в отделах ТН ($-3,9 \pm 4,4\%$, $p=0,02$), $R_{33\%}$ ($-5,7 \pm 6,5\%$, $p=0,03$) и ТR ($-3,7 \pm 3,8\%$, $p=0,04$), то есть преимущественно в кортикальной костной ткани, что является отражением прогрессирования заболевания.

В группе алендроната отмечено достоверное снижение кальциемии за оба отчетных периода (изменение $Ca_{общ}$ за 1 год $-4,3 \pm 5,4\%$ ($-0,12 \pm 0,15$ ммоль/л), $p=0,00005$; за 2 года $-2,7 \pm 6,4\%$ ($-0,08 \pm 0,18$ ммоль/л), $p=0,04$), см. таблицу 3. У 10 пациенток (18%) уровень кальциемии ($Ca_{общ}$ и Ca^{2+}) снизился по крайней мере до верхней границы референсных значений и сохранялся таким до окончания исследования. Уровень ПТГ, Р статистически значимо не изменился. Кальциурия за первый год лечения алендронатом достоверно снизилась, но к концу второго года не отличалась от исходной. Уровень маркеров костного обмена достоверно снизился у пациенток, получавших алендронат в течение одного (ОК на 39% [29%; 55%] и СТх на 66% [37%; 77%], $p<0,001$) и двух лет (ОК на 27% [7%; 56%] и СТх на 60% [5%; 75%], $p<0,01$).

Рис. 2. Изменение МПК в группах наблюдения и алендроната (бруски - среднее изменение МПК (в%), штрихи – 95%ДИ).

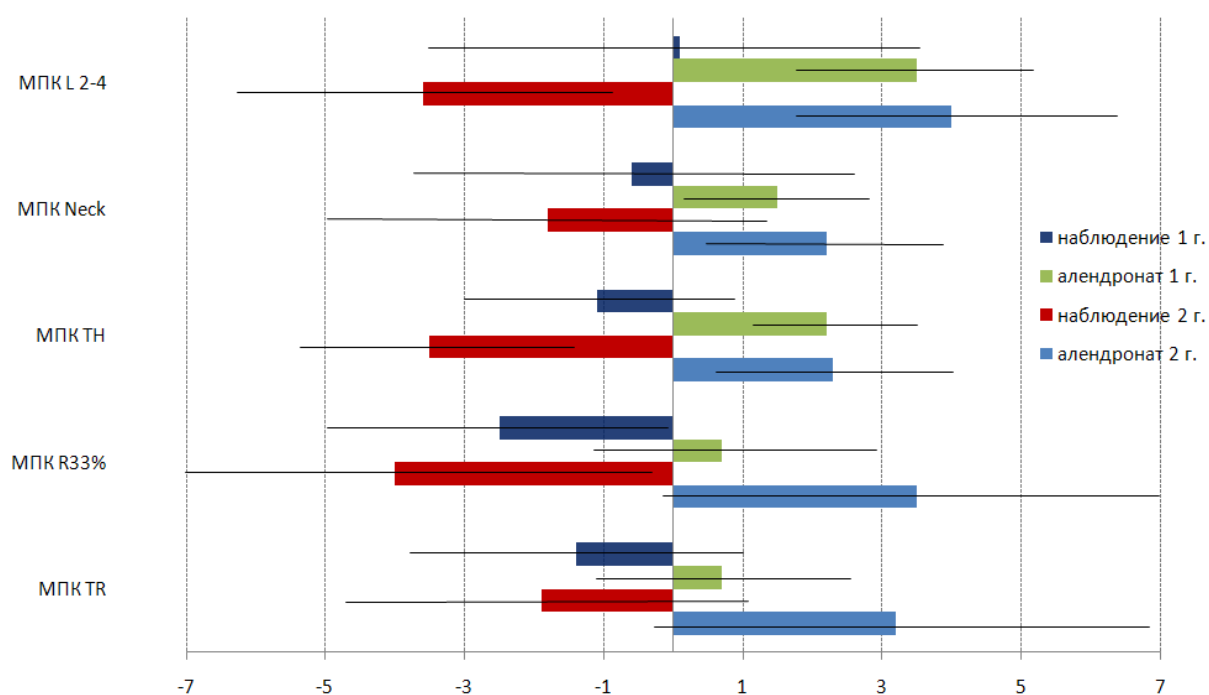


Табл. 3. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в группах алендроната и наблюдения (Ме [Q25; Q75]).

		Са _{общ} , ммоль/л	Са ²⁺ , ммоль/л	Р, ммоль/л	ОК, нг/мл	СТх, нг/мл	ПТГ, пг/мл	Са _{сут.} мочи, ммоль/сут	Са/креатинин мочи
наблюдение	исходно	2,64 [2,52; 2,83]	1,28 [1,21; 1,38]	0,93 [0,86; 1,00]	47,5 [28,6; 64,6]	0,80 [0,70; 1,11]	122,3 [107,0; 205,8]	7,0 [4,9; 10,2]	0,48 [0,22; 0,67]
	1 год	2,65* [2,53; 2,77]	1,25* [1,12; 1,33]	0,94* [0,83; 1,01]	40,3* [24,0; 48,2]	0,70* [0,50; 1,20]	114,0* [83,9; 166,2]	5,3* [3,1; 8,4]	0,66* [0,43; 1,01]
	2 года	2,65* [2,51; 2,75]	1,24* [1,15; 1,26]	0,92* [0,82; 1,02]	43,7* [34,3; 48,1]	0,90** [0,68; 1,01]	122,9* [94,8; 202,5]	7,7** [5,7; 12,9]	0,60* [0,50; 0,99]
алендронат	исходно	2,70 [2,60; 2,85]	1,30 [1,21; 1,33]	0,90 [0,80; 1,00]	42,9 [31,9; 61,8]	0,90 [0,70; 1,20]	157,6 [124,5; 200,8]	8,5 [6,0; 11,7]	0,79 [0,40; 1,24]
	1 год	2,62**** [2,52; 2,7]	1,21*** [1,15; 1,3]	0,91* [0,81; 1,01]	29,6*** [18,6; 36,7]	0,34**** [0,28; 0,55]	158,0* [113,1; 205,6]	6,3** [3,7; 7,6]	0,48* [0,29; 0,82]
	2 года	2,62** [2,47; 2,74]	1,22* [1,81; 1,26]	0,92* [0,85; 1,01]	27,4*** [20,6; 32,9]	0,40*** [0,20; 0,56]	136,0* [103,3; 174,7]	6,5* [4,6; 9,0]	0,57* [0,30; 0,73]

Сравнение с исходными значениями: *- недостоверно, **- p<0,05, ***- p<0,01, ****-p<0,0001

В группе алендроната достоверная положительная динамика МПК L₂₋₄ ($3,5 \pm 4,5\%$, $p=0,001$), Neck ($1,5 \pm 4,3\%$, $p=0,03$), Troch ($2,5 \pm 5,0\%$, $p=0,005$), TH ($2,2 \pm 3,7\%$, $p=0,0004$) выявлена уже через 1 год терапии, прирост сохранялся и в течение и второго года: МПК L₂₋₄ ($4,0 \pm 4,2\%$, $p=0,002$), Neck ($2,2 \pm 4,4\%$, $p=0,02$), TH ($2,3 \pm 4,5\%$, $p=0,02$), см. рисунок 2. Прием алендроната в течение 2-х лет сопровождался увеличением МПК также и в лучевой кости (МПК R_{33%} $3,5 \pm 9,2\%$ (95%ДИ [-0,3; 7,3]); МПК RT $3,2 \pm 8,6\%$, (95% ДИ [-0,3; 6,8])), однако, эти изменения не достигают заданного порога значимости. Сравнение динамики МПК в группах наблюдения и алендроната с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений выявило достоверные различия для следующих отделов: L₂₋₄ – за 1 год ($p=0,045$) и за 2 года ($p=0,00004$), Neck – за 1 год ($p=0,07$) и 2 года ($p=0,006$), TH – за 1 год ($p=0,003$) и 2 года ($p=0,00004$), R_{33%} - за 1 год ($p=0,05$) и за 2 года ($p=0,006$), TR – за 2 года ($p=0,05$).

Предикторы МПК. Прогностически значимыми для уровня МПК L₂₋₄ на момент установления диагноза ПГПТ по данным многофакторного регрессионного анализа ($R=0,52$, $R^2=0,27$, $p=0,003$) оказались ИМТ ($\beta=0,435$) и возраст ($\beta=-0,316$). Влиянием ИМТ можно объяснить до 18,8% изменчивости значения МПК L₂₋₄, возраста - до 9,9% изменчивости МПК L₂₋₄. При анализе естественного течения заболевания в группе наблюдения большие потери МПК L₂₋₄ выявлены у пациенток до 60 лет (абсолютный прирост (ап) МПК L₂₋₄ за 2 года и возраст: $r_s=0,68$, $p=0,01$), при более высокой кальциурии (ап МПК L₂₋₄ за 1 год и Са_{сут}: $r_s=-0,54$, $p=0,03$) и относительно сохранном уровне исходной МПК, особенно в кортикальных отделах (ап МПК L₂₋₄ за 2 года и исходная МПК R_{33%}: $r_s=-0,85$, $p=0,0002$; ап МПК L₂₋₄ за 2 года и исходная МПК RT: $r_s=-0,85$, $p=0,0005$). Пациентки моложе 60 лет без лечения имеют в 6,7 раз (95% ДИ [2,6; 16,9]) больше шансов на убыль МПК L₂₋₄ в ближайшие 2 года, чем пациентки старше 60 лет, что, по всей видимости, связано с резким падением эстрогенной насыщенности организма в первые годы после наступления менопаузы.

Независимыми значимыми предикторами исходного уровня МПК R_{33%} ($R=0,74$, $R^2=0,54$, $p=0,000001$) явились возраст ($\beta=-0,471$, объясняет до 20,5% изменчивости МПК R_{33%}), уровень ПТГ ($\beta=-0,365$, объясняет до 12,3%

изменчивости МПК $R_{33\%}$), ИМТ ($\beta=0,222$), $Ca_{\text{сут}}$ ($\beta=-0,223$) и возраст наступления менопаузы ($\beta=0,176$, $p=0,09$). В ходе естественного течения ПГПТ большее снижение МПК $R_{33\%}$ наблюдалось при высоком исходном уровне ПТГ (ап МПК $R_{33\%}$ за 1 год и ПТГ: $r_s=-0,36$, $p=0,07$) и кальциурии (ап МПК $R_{33\%}$ за 1 год и $Ca/\text{креатинин}$: $r_s=-0,49$, $p=0,07$) и низком уровне фосфатов в сыворотке (ап МПК $R_{33\%}$ за 2 года и P : $r_s=0,57$, $p=0,03$) и МПК бедра (ап МПК $R_{33\%}$ за 2 года и исходной МПК ТН: $r_s=0,67$, $p=0,006$). Пациентки с исходным ПТГ выше 110 пг/мл имеют в 4,5 (95%ДИ [2,4; 8,5]) раза больше шансов, а со значением $Ca/\text{креатинин}$ выше 1 в 5 (95%ДИ [2,0; 12,0]) раз больше шансов на убыль МПК $R_{33\%}$ в течение ближайшего года. Снижение МПК $R_{33\%}$ более 5% произошло у пациенток с уровнем P ниже 0,9 ммоль/л (ОШ=3,3 (95%ДИ [1,5; 7,3]) для снижения МПК $R_{33\%}$). Таким образом, кортикальная костная ткань чувствительна не только к универсальным факторам риска остеопороза, но специфическим проявлениям ПГПТ. Уровень ПТГ и кальциурии являются не только значимыми независимыми предикторами МПК $R_{33\%}$ на момент диагностики ПГПТ, но и определяют степень дальнейшего снижения в этом отделе в отсутствии специфической терапии. Однако доказательная база недостаточна для включения границ указанных параметров в практические рекомендации по ведению пациентов с ПГПТ.

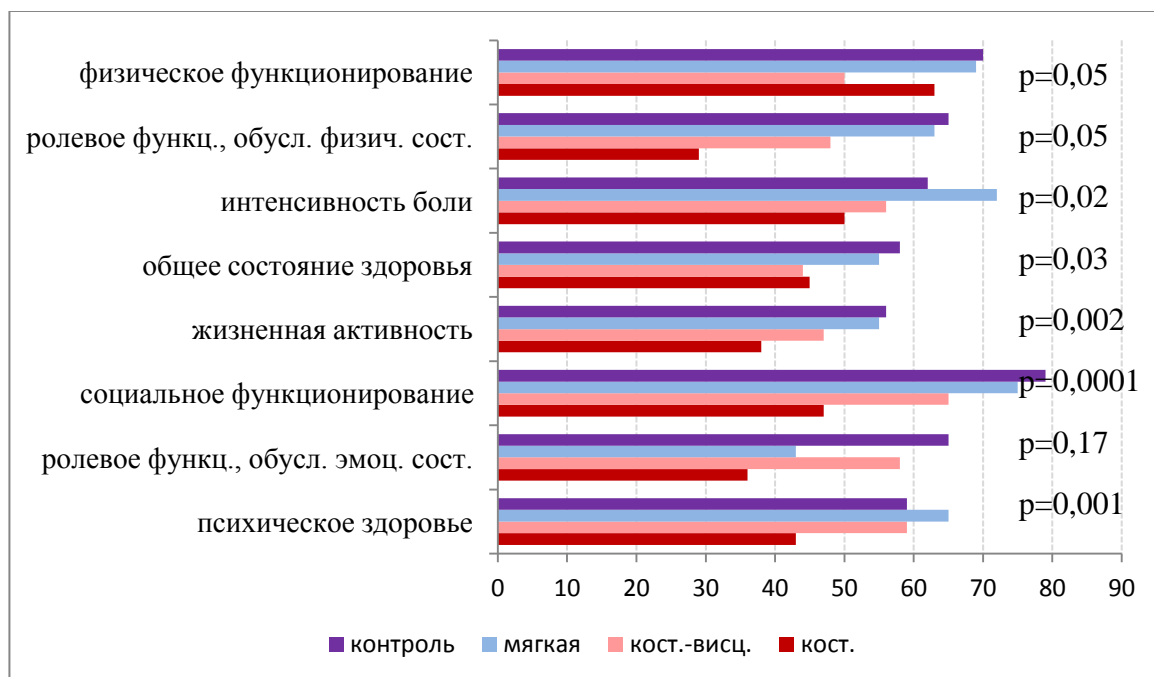
Изучение эффективности терапии алендронатом показало, что ап МПК L_{2-4} коррелирует с объемом и максимальным линейным размером ОЦЖ (ап МПК L_{2-4} за 1 год и объем ОЦЖ: $r_s=-0,49$, $p=0,04$) и изменением СТх (ап МПК L_{2-4} и изменение СТх за 2 года: $r_s=-0,76$, $p=0,004$). Наиболее значимая неблагоприятная тенденция была выявлена у пациенток с размерами аденомы ОЦЖ, превышающими 2 см (ОШ=0,12 (95%ДИ [0,05; 0,28]) для положительного прироста МПК L_{2-4} за 1 год), и у пациенток с недостаточно подавленным уровнем СТх к концу второго года терапии (снижение СТх по сравнению с исходным уровнем менее 35%).

Наиболее статистически сильная корреляционная связь прироста МПК $R_{33\%}$ была выявлена с исходным уровнем СТх (за 1 год: $r_s=-0,50$, $p=0,007$; за 2 года: $r_s=-0,44$, $p=0,07$), изменением ПТГ в динамике (за 2 года: $r_s=-0,49$, $p=0,01$), исходным уровнем P ($r_s=0,49$, $p=0,02$), значением ИМТ ($r_s=0,39$, $p=0,05$) и СКФ ($r_s=0,40$, $p=0,06$), что свидетельствует о том, что нарастание ПТГ, исходно высокий уровень

СТх, низкий уровень Р, низкий ИМТ, СКФ являются неблагоприятными факторами для лечения алендронатом. Разделение пациенток по исходному уровню СТх (по нижнему квартилю, равному 0,7 нг/мл), показало, что при СТх превышающем 0,7 нг/мл имеется в 5 (95%ДИ [2,1; 8,7]) раз меньше шансов на прирост МПК $R_{33\%}$ в течение года терапии и в 2,5 (95%ДИ [1,2; 5,1]) раза меньше шансов на прирост МПК $R_{33\%}$ в течение двух лет терапии. При уровне Р<0,9 ммоль/л в 3,5 (95%ДИ [2,0; 6,9]) раза и при СКФ в <70 мл/мин в 5,5 (95%ДИ [2,7; 11,2]) раз меньше шансов на прирост МПК $R_{33\%}$ в течение двух лет терапии.

Вторая часть исследования. Оценка индекса качества жизни показала, что пациенты с ПГПТ имеют более низкое качество жизни в сравнении с контролем (рис. 3). При анализе отдельных шкал опросника SF-36 наиболее низкий уровень по сравнению с группой контроля получен по следующим шкалам: социальное функционирование, жизненная активность, общее состояние здоровья, физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием.

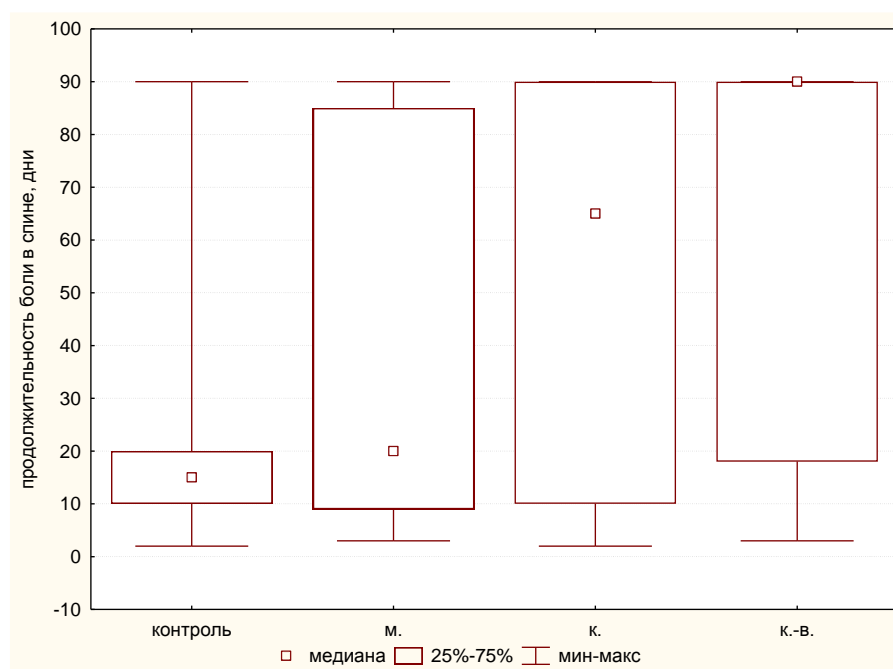
Рис. 3. Качество жизни при ПГПТ в сравнении с группой контроля (SF-36).



Анализ качества жизни в зависимости от формы заболевания показал, что пациенты с мягким течением ПГПТ имеют сопоставимый балл с группой контроля (EQ-D5, $p=0,32$ и $p=0,42$; SF-36, психологический компонент здоровья, $p=0,94$, физический компонент здоровья, $p=0,34$), а пациенты с костной формой значительно более низкую оценку (EQ-D5, $p=0,0001$; SF-36, психологический компонент здоровья, $p=0,002$). При костном ПГПТ наиболее низкий балл в сравнении с остальными пациентами получен в следующих позициях: интенсивность боли ($p=0,015$), жизненная активность ($p=0,027$), социальное функционирование ($p=0,004$) и психическое здоровье ($p=0,001$).

Анализ ответов на анкету по оценке болей в спине показал, что большинство пациентов с ПГПТ (79%) испытывают боли в спине, в том числе и при мягкой форме (92%), равно как и в группе контроля (69%). Интенсивность боли, выраженная по пятибалльной шкале, была статистически сопоставимой в группах, однако продолжительность боли была достоверно больше при ПГПТ и составила 40 [10; 90] дней за последние три месяца, предшествующие опросу, (при мягкой форме 20[10; 85]) против 15 [10;20] в группе контроля ($p=0,05$), см. рис. 4. В основной группе 22 (44%) пациента заявили, что боль в спине была постоянной.

Рис. 4. Суммарная продолжительность боли в спине за 3 последних месяца, предшествующих опросу, у пациентов с различной формой ПГПТ и в группе контроля.

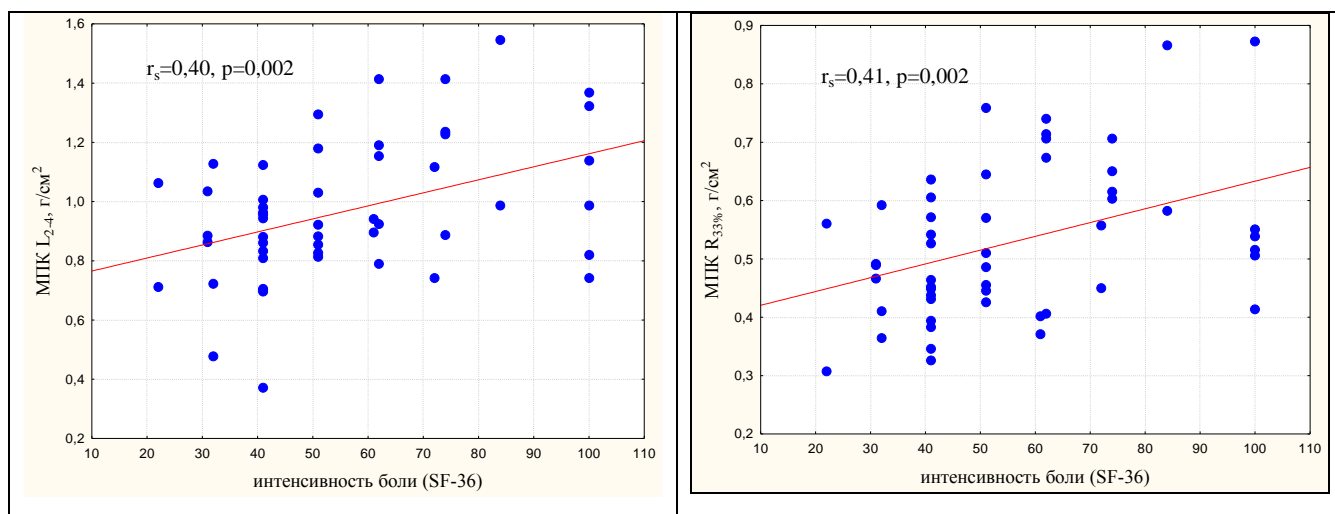


Согласно опроснику депрессии Бека, большинство пациентов не имели депрессии или испытывали лишь ее начальные проявления.

Достоверно более высокий уровень психологического компонента здоровья выявлен у мужчин (ANOVA $p=0,05$, критерий Шеффе $p=0,01$). В физическом компоненте здоровья достоверных различий между полами не обнаружено (ANOVA $p=0,05$, критерий Шеффе $p=0,81$).

Анализ связи качества жизни и возраста, уровня кальциемии, сывороточного ПТГ, объема околоштитовидных желез и МПК показал, что индекс качества жизни (расчетный балл по опроснику EQ-D5, шкалам «испытываемая боль» и «общее состояние здоровья» согласно опроснику SF-36) имеет достоверную средней силы корреляцию с МПК как трабекулярных, так и кортикальных отделов скелета, см. рисунок 5. Таким образом, именно поражение костной системы, проявляющееся болью и снижением подвижности, в наибольшей степени ответственно за низкое качество жизни больного.

Рис. 5. Зависимость между интенсивностью боли (SF-36) и МПК L₂₋₄ и R_{33%}.



ВЫВОДЫ

1. Естественное течение мягкой формы ПГПТ сопровождалось появлением признаков прогрессирования заболевания в 27% случаев через 1 год, в 57% - через 2 года, основными проявлениями которых были постепенное нарастание кальциемии более чем на 0,25 ммоль/л от исходного уровня, и кальциурии более 10 ммоль/сут, снижение МПК в костях с преимущественно трабекулярной структурой.

2. Естественное течение манифестной формы ПГПТ сопровождалось появлением признаков прогрессирования заболевания у 40% пациенток через 1 год, и 31% - через 2 года, что было связано с нарастанием кальциемии более чем на 0,25 ммоль/л от исходного уровня, и кальциурии более 10 ммоль/сут, снижением МПК в отделах скелета, богатых кортикальной костной тканью, снижением роста более 2 см за 1 год, возникновением или прогрессированием нефролитиаза.

3. В ходе естественного течения умеренно выраженного ПГПТ снижение МПК L_{2-4} происходит преимущественно у пациенток в ранней менопаузе с относительно сохранной кортикальной костной тканью и высокой кальциурией (более 10 ммоль/сутки) без значимой зависимости от уровня ПТГ. Снижение МПК $R_{33\%}$ тесно связано с выраженностью ПГПТ (уровнем ПТГ, фосфатов сыворотки, кальциурией). МПК средней трети лучевой кости является наилучшим показателем для оценки повреждающего действия ПГПТ на скелет.

4. Алендронат является эффективным и безопасным средством лечения остеопороза при ПГПТ. Прием алендроната сопровождается снижением кальциемии и кальциурии, что делает менее вероятным прогрессирование ПГПТ в течение ближайшего года. Прием алендроната в течение 2 лет значительно повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости и предотвращает потерю МПК в средней трети лучевой кости, богатой кортикальной костной тканью.

5. Применение алендроната дает лучший результат у пациенток с аденомой ОЩЖ небольшого размера (до 2 см в диаметре), умеренно повышенным уровнем СТх (до 0,7 нг/дл), нормальным уровнем сывороточных фосфатов, сохранной фильтрационной функцией почек ($СКФ > 70$ мл/мин); низкий ИМТ, нарастание ПТГ и СТх в динамике ассоциированы с меньшим набором МПК.

6. ПГПТ ассоциирован со снижением качества жизни, особенно следующих его аспектов: общий жизненный тонус, физическое функционирование, участие в социальной жизни и ролевое функционирование, а также испытываемая боль. Поражение костной системы, проявляющееся болью и снижением подвижности, в наибольшей степени ответственно за низкое качество жизни больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм обследования пациентов с ПГПТ необходимо включение измерения МПК лучевой кости, так как снижение МПК в этой области является наиболее патогномичным для ПГПТ; а также определение кальциурии как предиктора прогрессирования нефролитиаза и динамики МПК кортикальных отделов скелета.

2. Консервативное ведение пациенток с мягкой формой ПГПТ целесообразно у пациенток старше 50 лет при размере аденомы или гиперплазированной околощитовидной железы менее 2 см, $Ca_{\text{общ}} < 2,8 \text{ ммоль/л}$, $Ca_{\text{сут}} < 10 \text{ ммоль/сут}$, соотношении $Ca/\text{креатинин}$ в тощачевой моче < 1 .

3. Консервативное ведение пациенток с костной формой манифестного ПГПТ возможно у пациенток старше 50 лет, имеющих сопутствующую патологию, увеличивающую хирургический риск, опыт неэффективных паратироидэктомий в анамнезе или при отказе от хирургического лечения, если размер аденомы или гиперплазированной околощитовидной железы менее 2 см, $Ca_{\text{общ}} < 3 \text{ ммоль/л}$, отсутствуют низкотравматические переломы в анамнезе, и нейромышечные симптомы.

4. Для лечения остеопороза у пациентов с костной формой ПГПТ и предотвращения дальнейшей потери МПК у пациентов с мягкой формой ПГПТ и остеопенией показано назначение бисфосфонатов (алендроната 70 мг 1 раз в неделю).

5. При назначении лечения бисфосфонатами (алендронатом) необходимо провести оценку общего состояния, кальциемии, кальциурии, СКФ, уровня ПТГ, ОК, СТх исходно и через 3 месяца терапии, далее 1 раз в год; рентгеновскую денситометрию отделов: L_{2-4} , ТН, $R_{33\%}$, УЗИ почек и околощитовидных желез,

исходно, далее 1 раз в год, рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника исходно, далее 1 раз в 2 года или подозрении на компрессионный перелом позвонка. При выявлении увеличения кальциемии, ПТГ, снижения СКФ, подтвержденных при повторном обследовании, развитии нефролитиаза, компрессионного перелома позвонка рекомендовано хирургическое лечение.

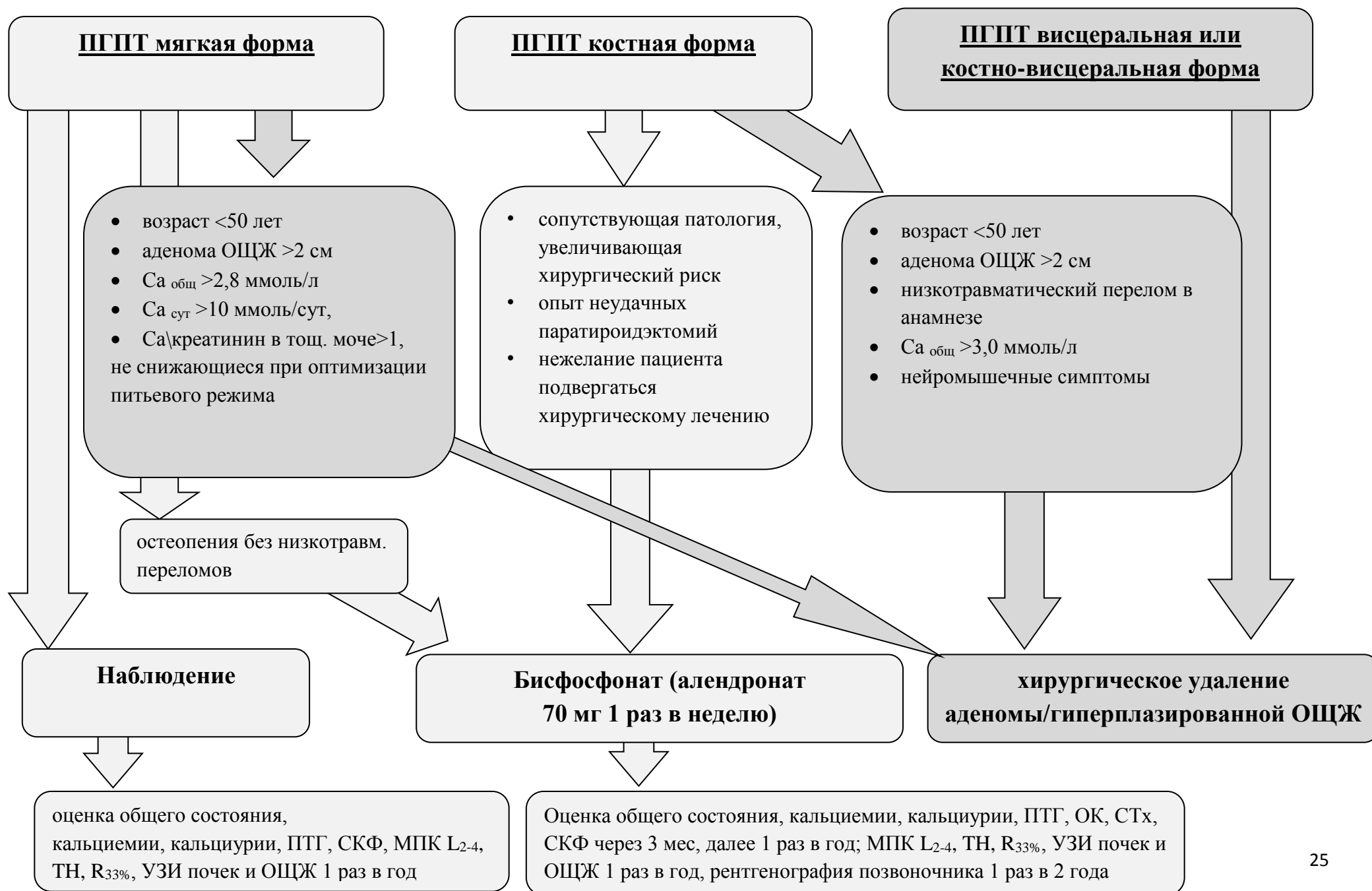
6. На фоне терапии алендронатом при снижении уровня СТх менее чем на 35% по сравнению с исходным требуется анализ приверженности пациента к лечению и других причин сохранения высокого костного обмена.

7. Наблюдение за пациентами с ПГПТ без антиостеопоротического лечения должно включать оценку общего состояния, кальциемии, кальциурии, СКФ, уровня ПТГ, ОК, СТх, МПК L₂₋₄, ТН, R_{33%}, УЗИ почек и околощитовидных желез, исходно, далее 1 раз в год. При выявлении увеличения кальциемии, ПТГ, снижения СКФ, подтвержденных при повторном обследовании, развитии нефролитиаза, компрессионного перелома позвонка рекомендовано хирургическое лечение.

Список печатных работ

1. Применение алендроната и предикторы его эффективности у пациенток с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) в постменопаузе (в соавтор. Л.Я.Рожинская, Н.Г. Мокрышева, А.В.Ильин, Г.С. Колесникова, Н.И. Сазонова, Т.О. Чернова, С.С. Мирная). Остеопороз и остеопатии - 2010-№1-С.6-13
2. Применение алендроната у пациентов с остеопеническим синдромом при первичном гиперпаратиреозе (в соавтор. Н.Г.Мокрышева, С.С.Гуляева, Н.И.Сазонова, Л.Я.Рожинская). Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии», Москва, 23-26 ноября 2009 г.
3. The use of biphosphonates for conservative treatment of the patients with a mild form of primary hyperparathyroidism (в соавтор. N.G.Mokrysheva, S.S.Gulyaeva, L.Y.Rozhinskaya, N.I.Sazonova, A.V. Ilyin, G.S.Kolesnikova). Bone, vol.44, supplement 2, 2009, S439. 36th European Symposium on Calcified Tissues
4. Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза (в соавтор. Л.Я.Рожинская). Consilium medicum № 08(9), 2006 г., стр. 105-110.

5. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе (в соавтор. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я). Ожирение и метаболизм – 2009 - № - с.
6. Применение алендроната у пациентов с мягкой (костной) формой первичного гиперпаратиреоза (в соавтор. Мокрышева Н.Г., Сазонова Н.И., Колесникова Г.С., Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я.). Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием, 2008 - с.106.
7. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза (в соавтор. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Тюльпаков А.Н., Рожинская Л.Я). Остеопороз и остеопатии - 2010 - №3 - с.28-33.
8. Новые возможности лечения постменопаузального остеопороза: стронция ранелат (Бивалос) (в соавтор. Л.Я Рожинская, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко). Проблемы эндокринологии 2006 - 5 - стр. 47-55.
9. Ранелат стронция (Бивалос) - препарат двойного действия на костную ткань; новые подходы к лечению остеопороза (в соавтор. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е.). Остеопороз и остеопатии – 2006 - № 1 – с. 34-43.
10. Эволюция клинической картины первичного гиперпаратиреоза (в соавтор. Мокрышева Н.Г., Дубровина Я.А., Кузнецов Н.С., Сморщок В.Н.). Высокие медицинские технологии в эндокринологии. Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов 30 октября-2 ноября, 2006 г. Москва. Стр. 347.



Список принятых сокращений:

25(OH)D - кальцидол

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

МПК – минеральная плотность кости

МПК L₂₋₄ – МПК поясничного отдела позвоночника

МПК Neck – МПК отдела «шейка бедра»

МПК Troch – МПК отдела «большой вертел бедренной кости»

МПК TH – МПК отдела «вся бедренная кость»

МПК R_{ud} – МПК ультрадистального отдела лучевой кости

МПК R_{33%} – МПК отдела «средняя треть лучевой кости»

МПК TR – МПК отдела «вся лучевая кость»

ОК - остеокальцин

ОЩЖ – околотитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

P - фосфаты

Ca²⁺ - кальций ионизированный

Ca_{общ} – кальций общий

Ca/креатинин – соотношение кальция и креатинина в тощаковой моче

Ca_{сут} – экскреция кальция с мочой за сутки

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СТх – С-терминальный телопептид коллагена 1 типа

ЩФ – общая щелочная фосфатаза