

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии  
имени академика И.И. Дедова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Еремкина Анна Константиновна

**ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ:  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Мокрышева Наталья Георгиевна

Москва – 2025

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| 1 Введение.....   | 11 |
| 1.1 Актуальность темы исследования и степень ее разработанности....                                     | 11 |
| 1.2 Цель и задачи исследования .....  | 14 |
| 1.3 Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы .....                  | 15 |
| 1.4 Положения, выносимые на защиту.....   | 16 |
| 1.5 Апробация результатов.....  | 18 |
| 1.6 Личный вклад автора.....  | 18 |
| 1.7 Публикации по теме диссертации .....  | 19 |
| 1.8 Объем и структура диссертации .....   | 19 |
| 2 Обзор литературы .....  | 19 |
| 2.1 Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза.....  | 19 |
| 2.2 Этиология первичного гиперпаратиреоза.....  | 25 |
| 2.3 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза.....   | 30 |
| 2.3.1 Синдромальные формы первичного гиперпаратиреоза.....  | 31 |
| 2.3.1.1 Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа..  | 31 |
| 2.3.1.2 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа ..... | 34 |
| 2.3.1.3 Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа..  | 36 |
| 2.3.1.4 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа..... | 37 |
| 2.3.1.5 Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа..  | 39 |
| 2.3.1.6 Первичный гиперпаратиреоз в структуре МЭН-4 .....   | 39 |
| 2.3.1.7 Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти .....   | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.1.8 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти.....                        | 41 |
| 2.3.1.9 Другие синдромы, потенциально ассоциированные с первичным гиперпаратиреозом .....                              | 43 |
| 2.3.2 Несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза .....  | 43 |
| 2.3.2.1 Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз .....   | 43 |
| 2.3.2.2 Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия.....  | 44 |
| 2.3.2.3 Тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз.....  | 46 |
| 2.4 Поражение костной ткани при первичном гиперпаратиреозе.....  | 47 |
| 2.4.1 Эффекты паратгормона на костную ткань .....  | 47 |
| 2.4.2 Специфические изменения костной ткани при первичном гиперпаратиреозе.....  | 49 |
| 2.4.3 Менин в развитии костных нарушений у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ .....                                 | 54 |
| 2.5 Поражение почечной ткани при первичном гиперпаратиреозе .....  | 55 |
| 2.6 «Неклассические мишени» при первичном гиперпаратиреозе .....   | 62 |
| 2.7 Нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза, современные подходы к дифференциальной диагностике ..... | 66 |
| 2.8 Методы топической диагностики .....  | 70 |
| 2.9 Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза: влияние на «органы-мишени» и послеоперационные осложнения.....  | 74 |
| 2.9.1 Влияние паратиреоидэктомии на костную систему.....   | 75 |
| 2.9.2 Влияние паратиреоидэктомии на функцию и структурные изменения почек .....  | 76 |
| 2.9.3 Послеоперационные осложнения.....  | 77 |

|  |    |
|--|----|
| 2.10 Место консервативной терапии при первичном гиперпаратиреозе .....   | 80 |
| 2.10.1 Аминобисфосфонаты.....  | 80 |
| 2.10.2 Деносумаб .....   | 83 |
| 2.10.3 Кальцимиметики .....  | 85 |
| 2.10.4 Препараты нативного витамина D .....  | 87 |
| 2.11 Резюме .....  | 88 |
| 3 Материалы и методы исследования .....  | 89 |
| 3.1 Материалы и методы для раздела 4.1 (Динамический анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации)..... | 89 |
| 3.1.1 Дизайн исследования .....  | 89 |
| 3.1.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования .....  | 90 |
| 3.1.3. Статистический анализ.....  | 92 |
| 3.2 Материалы и методы для раздела 4.2.1 (Диагностика нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза) .....  | 92 |
| 3.2.1 Дизайн исследования с применением модифицированной дифференциально-диагностической пробы с гидрохлоротиазидом (этап 1) .....   | 93 |
| 3.2.2 Дизайн исследования с применением модифицированной дифференциально-диагностической пробы с 1 мкг альфакальцитриола/кальцитриола (этап 1).....                                  | 95 |
| 3.2.3 Методы (для обеих проб) .....  | 96 |
| 3.2.4 Разработка СППВР (Этап 2) .....  | 97 |
| 3.2.5 Статистический анализ (для обоих этапов).....  | 97 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 3.3    | Материалы и методы для раздела 4.2.2 (Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза).....  | 98  |
| 3.3.1. | Дизайн исследования.....   | 98  |
| 3.3.2  | Генетическое исследование .....  | 100 |
| 3.3.3  | Лабораторное и инструментальное обследование (для 1 и 3 этапов исследования).....  | 101 |
| 3.3.4  | Дополнительные лабораторные и инструментальные обследования (для 2 этапа исследования) .....   | 102 |
| 3.3.5. | Статистический анализ.....   | 105 |
| 3.4    | Материалы и методы для раздела 4.3 (Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом)..... | 106 |
| 3.4.1. | Дизайн исследования.....   | 106 |
| 3.4.2  | Лабораторные и инструментальные исследования .....   | 108 |
| 3.4.3  | Анализ предоперационной лекарственной терапии.....   | 109 |
| 3.4.4  | Дополнительные методы (для 2 этапа исследования).....  | 110 |
| 3.4.5  | Дополнительные методы (для 3 этапа исследования).....  | 114 |
| 3.4.6  | Статистические методы.....   | 114 |
| 3.5.   | Материалы и методы для раздела 4.4.1 (Математическое моделирование в прогнозировании риска гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии).....          | 115 |
| 3.5.1  | Дизайн исследования.....   | 115 |
| 3.5.2  | Лабораторные и инструментальные исследования .....   | 117 |
| 3.5.3  | Анализ предоперационной лекарственной терапии.....   | 117 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.6 Материалы и методы для раздела 4.4.2 (Математическое моделирование в прогнозировании развития низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии) ..... | 117 |
| 3.6.1 Дизайн исследования .....  | 117 |
| 3.6.2 Лабораторные и инструментальные исследования .....   | 119 |
| 3.6.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии .....  | 119 |
| 3.7 Материалы и методы для раздела 4.4.3 (Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии) .....   | 120 |
| 3.7.1 Дизайн исследования .....  | 120 |
| 3.7.2 Лабораторные и инструментальные исследования .....   | 122 |
| 3.7.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии .....  | 122 |
| 3.8 Статистические методы для разделов 4.4.1 – 4.4.3 .....   | 123 |
| 3.9 Отделения и межинститутские подразделения, принимавшие участие в проведении исследования .....   | 124 |
| 3.10 Этическая экспертиза .....  | 124 |
| 4 Результаты исследования .....  | 125 |
| 4.1 Динамический анализ базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации .....                                   | 125 |
| 4.1.1 Динамические изменения в карте Базы данных с 2017 по 2023 гг., внедрение системы СППВР .....   | 125 |
| 4.1.2 Анализ заполняемости анкеты Базы данных ПГПТ на конец 2023 года .....  | 131 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.1.3 Анализ ключевых эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов, зарегистрированных на конец 2023 года .....              | 134 |
| 4.1.4 Обсуждение результатов раздела .....   | 151 |
| 4.1.5 Ограничения исследования .....   | 162 |
| 4.2 Разработка алгоритмов дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза.....  | 163 |
| 4.2.1 Диагностика нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза.....  | 163 |
| 4.2.1.1 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с гидрохлортиазидом .....  | 163 |
| 4.2.1.2 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с 1 мкг альфакальцидола/кальцитриола .....                                       | 167 |
| 4.2.1.3 Алгоритм СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза с поэтапным выполнением функциональных проб..... | 169 |
| 4.2.1.4 Валидация алгоритма .....  | 180 |
| 4.2.1.5 Обсуждение результатов раздела.....  | 181 |
| 4.2.1.6 Ограничения исследования .....   | 192 |
| 4.2.2 Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза.....   | 193 |
| 4.2.2.1 Анализ клинико-anamнестических, лабораторных, инструментальных и морфологических характеристик обследованных групп.....  | 193 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.2.2.2 Костный «фенотип» молодых пациентов с первичным гиперпаратиреозом в активной фазе заболевания.....  | 201 |
| 4.2.2.3 Построение математической модели для прогнозирования вероятности МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза у молодых пациентов.....                                     | 203 |
| 4.2.2.4 Обсуждение результатов раздела.....   | 207 |
| 4.2.2.5 Ограничения исследования .....  | 212 |
| 4.3 Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом.....   | 213 |
| 4.3.1 Анализ терапии, влияющей на кальций-фосфорный обмен в общей обследованной когорте .....   | 213 |
| 4.3.2 Анализ взаимосвязи иммуногистохимического профиля образований околощитовидных желез со степенью тяжести гиперкальциемии и эффективностью ответа на терапию кальцимиметиками ..... | 215 |
| 4.3.3 Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с угрозой гиперкальциемического криза .....  | 224 |
| 4.3.4 Обсуждение результатов раздела .....  | 229 |
| 4.3.5 Ограничение исследования .....  | 239 |
| 4.4 Математическое моделирование в прогнозировании послеоперационного течения у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию .....  | 240 |
| 4.4.1 Математическое моделирование в прогнозировании риска гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии .....   | 240 |
| 4.4.1.1 Анализ общей когорты пациентов.....   | 240 |



|  |     |
|--|-----|
| 4.4.1.2 Построение математической модели для прогнозирования развития гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом ..... | 244 |
| 4.4.1.3 Анализ ассоциации приема колекальциферола до паратиреоидэктомии с развитием послеоперационной гипокальциемии .....   | 247 |
| 4.4.1.4 Обсуждение результатов раздела.....  | 249 |
| 4.4.1.5 Ограничения исследования .....   | 256 |
| 4.4.2 Математическое моделирование в прогнозировании развития низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии .....                                | 257 |
| 4.4.2.1 Анализ общей когорты пациентов.....  | 257 |
| 4.4.2.2 Построение математической модели по прогнозированию низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии.....                                   | 263 |
| 4.4.2.3 Обсуждение результатов раздела.....  | 266 |
| 4.4.2.4 Ограничения исследования .....   | 276 |
| 4.4.3 Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии .....                                  | 276 |
| 4.4.3.1 Анализ общей когорты пациентов.....  | 276 |
| 4.4.3.2 Построение математической модели по прогнозированию послеоперационного ухудшения фильтрационной функции почек.....   | 286 |
| 4.4.3.3 Обсуждение результатов раздела.....  | 293 |
| 4.4.3.4 Ограничения исследования .....   | 297 |
| 5 Заключение .....   | 298 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.1 Выводы .....                                | 306 |
| 5.2 Практические рекомендации.....              | 308 |
| 6 Список сокращений и условных обозначений..... | 310 |
| 7 Список литературы .....                       | 314 |

## 1 Введение

### 1.1 Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными околощитовидными железами (ОЩЖ). Данные изменения, как правило, приводят к гиперкальциемии и развитию полиорганных нарушений различной степени выраженности. По мере прогрессирования ПГПТ снижается качество жизни пациентов, повышается риск инвалидизации и преждевременной смерти. 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 [14].

До недавнего времени крупных эпидемиологических исследований по ПГПТ в Российской Федерации не проводилось. 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 пациентов с ПГПТ. Техническая разработка Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации была осуществлена в 2016 году [14]. Предложенная База данных направлена не только на изучение клинико-эпидемиологических особенностей, но и на оценку соответствия ведения пациентов утвержденным клиническим рекомендациям.

База данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ позволяет анализировать течение заболевания в различных возрастных группах, в том числе среди детей и лиц молодого возраста. ПГПТ зачастую является первым проявлением синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и развивается до присоединения других компонентов синдрома, что определяет

высокую значимость своевременной диагностики именно МЭН1-ассоциированного ПГПТ [96, 319]. В настоящее время большая роль отводится врачу-клиницисту, который должен вовремя заподозрить МЭН-1 и обеспечить правильную тактику обследования, лечения и динамического наблюдения больного. В условиях ограниченной доступности генетического исследования особую важность приобретает поиск клинических маркеров, позволяющих определить наличие мутации в гене *MEN1*, и определение их прогностической ценности [77]. Это позволит более персонализировано назначать генетическое исследование, и, тем самым, снизить финансовую нагрузку на пациента (и потенциально – на систему здравоохранения), и при этом на ранней стадии поставить диагноз.

Нормокальциемический ПГПТ был впервые описан в начале ХХI века и до сих пор остается значимой клинической проблемой. Диагноз, как правило, устанавливается только после исключения всех возможных причин развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [285]. 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, что диктует необходимость создания более четких алгоритмов, направленных на помощь врачу в условиях реальной клинической практики [14, 285, 340].

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 [227, 336]. Эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых лекарственных препаратов не позволяет достичь сопоставимого эффекта. Тем не менее, медикаментозное лечение сохраняет свою актуальность,

в том числе в рамках предоперационной подготовки [40]. Отдельного внимания заслуживают пациенты с клинически «агрессивным» течением заболевания [302], для которых необходимы четкие алгоритмы предоперационной подготовки с целью минимизации периоперационных рисков, а также дальнейшего мониторинга. В настоящее время не разработан инструмент для оценки риска послеоперационной гипокальциемии на дооперационном этапе, отсутствуют исследования, изучающие ассоциации приема лекарственных препаратов с ее развитием. Нет инструментов для индивидуальной стратификации рисков снижения фильтрационной функции почек, развития новых низкоэнергетических переломов после успешного проведения ПТЭ. Разработка способов прогнозирования неблагоприятных явлений после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, особенно в группе агрессивного течения, 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. Для повышения качества и полноты внесения данных, а значит и дальнейшего клинико-эпидемиологического анализа, актуальными

представляется разработка и внедрение СППВР, призванных помочь специалистам посредством вывода «подсказок» о необходимости дополнительного лабораторного/инструментального обследования и/или выбора лечебной тактики, исходя из заполненных данных пациента.

Таким образом, исходя из актуальности темы исследования представленная работа была разделена на четыре основных блока, включая оценку клинико-эпидемиологических характеристик ПГПТ на территории Российской Федерации на основании анализа Базы данных с выделением наиболее значимых тенденций, разработку новых подходов в дифференциальной диагностике нормокальциемического и МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза с целью выбора дальнейшей тактики ведения пациентов, разработку и внедрение алгоритма предоперационной подготовки пациентов с клинически «агрессивным течением заболевания», совершенствование послеоперационного мониторинга пациентов для профилактики прогрессирования возможных осложнений.

## 1.2 Цель и задачи исследования

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 действующих 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 исходов 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.

### 1.3 Научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы

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, характеризующая 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.

#### 1.4 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 значительно 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 кальцимиметиков не соответствует реальной потребности пациентов со значимой гиперкальциемией, наиболее часто используемыми препаратами с гипокальциемическим эффектом остаются бисфосфонаты; взаимосвязи между экспрессией CaSR, VDR и АМА и тяжестью гиперкальциемии, а также эффективностью ответа на терапию кальцимиметиками 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 лучевой кости.

### 1.5 Апробация результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 04.03.2025 г. 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).

### 1.6 Личный вклад автора

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, проведена 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.

### 1.7 Публикации по теме диссертации

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.

### 1.8 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.

## 2 Обзор литературы

### 2.1 Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза

За последние десятилетия представления об эпидемиологии ПГПТ значительно изменились. Рост заболеваемости ПГПТ, особенно за счет бессимптомных форм, не сопровождающихся тяжелой гиперкальциемией, отмечен в странах Северной Америки и Западной Европы, где определение уровня кальция в сыворотке крови стало широко распространенным. Это произошло благодаря появлению автоматических биохимических анализаторов, позволяющих проводить эффективный скрининг заболевания. Тем не менее, в мире распространенность ПГПТ остается вариабельной, сильно зависит от региона проживания и расовой принадлежности, методологии

биохимического скрининга кальциемии, и колеблется в пределах 0,4 – 82 случая на 100 000 населения [260, 351, 363]. ПГПТ чаще встречается у женщин в постменопаузе (с соотношением женщин и мужчин 3:1), хотя может диагностироваться во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Заболеваемость и распространенность ПГПТ увеличиваются с возрастом, достигая максимальных показателей у лиц старше 65 лет [363]. Чаще всего ПГПТ является спорадическим заболеванием, не сопровождается отягощенным семейным анамнезом и поражением других эндокринных желез. Наследственные формы составляют около 10 % всех случаев ПГПТ и могут характеризоваться как изолированным поражением ОЦЖ, так и сочетаться с другими полиорганными изменениями в рамках генетических синдромов [39].

Динамика эпидемиологических характеристик ПГПТ хорошо прослеживается в исследованиях североамериканской популяции. До середины 1970-х годов ПГПТ рассматривали как одно из редких нарушений фосфорно-кальциевого обмена, сопровождающееся специфическими нарушениями в виде нефролитиаза/нефрокальциноза и множественных низкоэнергетических переломов (НЭП)/фиброзно-кистозного остеита (ФКО). Крупнейшее на тот период исследование, проведенное в 1965 – 1974 гг. в клинике Мейо г. Рочестера (США) продемонстрировало заболеваемость ПГПТ на уровне  $7,8 \pm 1,2$  случаев на 100 000 жителей [352]. Внедрение методики определения кальциемии в стандартный биохимический анализ привело к резкому повышению выявляемости заболевания преимущественно за счет мягких и бессимптомных форм, характеризовавшихся стертой симптоматикой и незначительной гиперкальциемией. В результате так называемого catch-up эффекта, обусловленного широким выявлением не диагностированных ранее случаев заболевания, в США к 1974 г. заболеваемость ПГПТ достигла пика и составила 129 случаев на 100 000 жителей. К середине 1980-х годов она заметно снизилась, и, если с 1974 по 1982 гг. ПГПТ выявлялся с частотой 82 случая на 100 000 жителей, то с 1983 по 1992 гг. данный показатель упал до 29,1 случая

на 100 000 жителей в год [352]. В 1998 году заболеваемость снова стала увеличиваться до 50,4 на 100 000 человеко-лет, что, вероятно, было связано с появлением новых антиостеопоротических препаратов и, как следствие, активным скринингом остеопороза [121, 351].

В крупное исследование по эпидемиологии ПГПТ в Калифорнии вошло 15 234 пациента со стойкой гиперкальциемией. По результатам анализа установлено, что в подавляющем большинстве случаев (87 %) причиной повышения кальция сыворотки крови являлся именно ПГПТ, при этом на втором месте среди причин гиперкальциемии находились злокачественные новообразования. С возрастом заболеваемость ПГПТ значимо возрастала, более выраженными становились половые различия [363].

В Западной Европе, как и в США, ПГПТ обычно диагностируют у пациентов с бессимптомной легкой гиперкальциемией, выявленной при рутинном скрининге. Наиболее объективные данные о распространенности ПГПТ представляют крупные эпидемиологические исследования, проведенные в Швеции с 1976 по 2002 гг., и десятилетнее проспективное исследование в Шотландии среди всех жителей старше 20 лет [59, 74, 249, 294, 366]. По данным шведских исследований, распространенность ПГПТ среди всего населения обоих полов старше 18 лет составляла примерно 1 %, возрастая до 3 % среди женщин в постменопаузе (старше 60 лет) [249]. Увеличение заболеваемости ПГПТ было также отмечено и в исследованиях других западноевропейских стран. В Испании за период 2003 – 2017 гг. проанализированы медицинские карты более чем 12 000 пациентов с различными заболеваниями ОЩЖ. Основной причиной госпитализации был именно гиперпаратиреоз различной этиологии (90,23 %). Количество госпитализированных пациентов в год увеличивалось за период исследования. Общая заболеваемость гиперпаратиреозом в 2017 г. составила 2,95 на 10 000 населения, (4,03 на 10 000 у женщин и 1,37 на 10 000 у мужчин). На долю женского населения приходилось 90 % всех госпитализаций по поводу ПГПТ

[75]. Ретроспективный анализ итальянской популяции (2006 – 2011 гг.) включил в себя 46 275 госпитализаций по поводу ПГПТ и подтвердил преобладание заболевания среди женщин (69 %). Кроме того, было продемонстрировано значимое увеличение среднего возраста пациентов за период исследования ( $p < 0,001$ ) [63]. Аналогичное исследование проведено в период с 2000 по 2010 гг. в Англии и Уэльсе. Среди лиц, перенесших ПТЭ, ПГПТ в три раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин [103]. Крупные исследования, посвященные заболеваемости ПГПТ в странах Восточной Европы, в настоящее время отсутствуют.

Значительное преобладание симптомных форм остается актуальным для Индии. Эпидемиологические характеристики аккумулируются в Индийской базе данных ПГПТ. Подобно российскому аналогу он имеет онлайн-платформу, к которой подключены 5 крупнейших центров (<http://www.indianphptregistry.com>), охватывающих четыре географических региона [38]. До недавнего времени в Китае также регистрировалась высокая частота манифестных форм с классическими проявлениями заболевания, такими как нефролитиаз, боли в костях и ограничения подвижности. Однако за последние 15 лет отмечаются тенденции к более частому выявлению пациентов с легким течением (примерно от 20 до 38 % от общего числа случаев ПГПТ до 2010 г.), а также к постоянному увеличению доли бессимптомных форм после 2007 г. [370].

Имеются данные ретроспективных и проспективных исследований, проведенных на территории стран Ближнего Востока. В рамках эпидемиологического исследования Саудовской Аравии было охвачено 3 крупнейших региона во всей географической зоне Персидского залива. Особенностью стало отсутствие характерных клинических проявлений у большинства пациентов, а также подтверждение ПГПТ без повышения уровня иПТГ в сыворотке крови в 16,6 % наблюдений [29]. Также опубликованы свежие

эпидемиологические данные о случаях ПГПТ в Бахрейне, где наблюдается значительный рост заболеваемости до 274 случаев на 100 000 населения [24].

Эпидемиологические данные в Российской Федерации все еще ограничены, хотя интерес к проблеме ПГПТ растет. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации была основана в 2017 г. (далее База данных). Инициатором ее создания стал ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, что позволило значимо улучшить представления о течении заболевания на территории страны. Однако для полномасштабной оценки основных характеристик ПГПТ требуются как дальнейшее расширение диагностических возможностей в определении кальциемии, так и работа по активному включению всех регионов Российской Федерации для пополнения Базы данных. Исходя из численности населения, по данным РОССТАТа, а также эпидемиологических характеристик ПГПТ в странах с активным скринингом кальциемии (1 % от общей популяции), ожидаемое количество пациентов в Российской Федерации может достигать 1,5 млн человек [13]. Для сравнения, по результатам пилотного анализа Базы данных распространенность ПГПТ по Москве на 2017 г. составила всего 0,013 %, или 13 случаев на 100 000 населения (в 2012 г. – 6,8 случая на 100 000), 6,1 на 100 000 для Московской области, что, конечно, не соответствует ожидаемым показателям [16]. В 2020 г. опубликованы ретроспективные данные многопрофильного центра Санкт-Петербурга о 394 госпитализированных пациентах с ПГПТ, перенесших ПТЭ. Среди описанных пациентов также преобладала симптомная форма ПГПТ, однако бессимптомное течение заболевания встречалось в 43,6 %, что выше результатов анализа Базы данных за 2017 г. Наиболее вероятно, это связано со смещением выборки из-за улучшения диагностических и лечебных возможностей, а также централизованным сбором информации [360].

Информационные технологии стали неотъемлемым инструментом развития различных областей медицины. Сбор и аккумуляция больших данных

(big data) позволяют использовать их не только в практическом здравоохранении, но и в научно-исследовательских целях, в том числе для оценки распространенности заболевания, его течения, выделения факторов неблагоприятного прогноза или факторов риска. Как правило, big data в медицине не привязаны к определенному клиническому исследованию. Для баз данных в медицине характерно динамическое накопление информации, что позволяет использовать их как для ретроспективного анализа, так и для оценки ситуации на текущий момент времени.

Основным источником информации для баз данных является электронная медицинская карта (ЭМК). Однако, возможности получения качественной информации из ЭМК ограничены такими существенными факторами, как отсутствие единой системы ведения ЭМК и структурированности записей, низкое качество ЭМК, дублирование данных, в большинстве случаев невозможность ведения единой базы вследствие неудовлетворительного технического оснащения в отдельных медицинских организациях, отсутствие единой нормативно-справочной информации, пропуски данных [18].

В качестве big data можно рассматривать и медицинские регистры. Регистры – это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения [116]. С точки зрения эпидемиологии, регистр – проспективное, обсервационное когортное исследование пациентов с определенной нозологией, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием, обеспечивающее поддержку электронного документооборота персональных данных в проблемно-ориентированных областях медицинской деятельности и предполагающее наличие аналитических функций [116].



## 2.2 Этиология первичного гиперпаратиреоза

ППТ, как правило, является спорадическим заболеванием (около 90 % случаев заболевания) и чаще обусловлен развитием солитарной доброкачественной аденомы (80 %). Реже встречаются множественные аденомы (4 – 5 %) или гиперплазия всех четырех ОЩЖ (10 – 15 %), на долю карцином приходится в среднем 1 % наблюдений [39]. Наследственные причины составляют до 10 % случаев ППТ, им будет посвящен отдельный раздел.

Этиология спорадического ППТ остается неизвестной. Среди возможных причин, которые могли бы способствовать автономной выработке ПТГ, выделяют действие ионизирующего излучения на область шеи и верхней части грудной клетки, применение препаратов лития, хронический дефицит витамина D, генетические и эпигенетические нарушения и др.

Rosen I. и соавт. первыми связали радиацию с образованиями ОЩЖ [276]. Имеются данные, что после облучения головы и шеи или верхнего средостения аденомы ОЩЖ появляются в 3 раза чаще, чем в неэкспонированной популяции [150]. Особенно это характерно для пациентов, подвергшихся воздействию высоких доз радиации, например, у рабочих, которые выполняли задачи по герметизации энергоблока Чернобыльской атомной электростанции в 1986 году [41]. Christmas T. J. и соавт. проанализировали данные 1550 прооперированных пациентов с ППТ и установили, что у 10 из них в анамнезе было предшествующее облучение области шеи [60]. Тем не менее, насколько весом вклад этого потенциального этиологического фактора в развитие ППТ, до сих пор неясно.

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает изучение химических промышленных веществ в качестве эндокринных дизрапторов. Например, у крыс, которых кормили полихлорированными бифенилами (ПХБ), развивался ВПТ, отчасти вследствие повышенного метаболизма витамина D [275]. Hu X. и соавт. выявили аккумуляцию

химических промышленных веществ тканью ОЩЖ у пациентов как с ВГПТ, так и ПГПТ. Многие из обнаруженных соединений относились к эндокринным дизрапторам. Более того, уровни ПХБ-28 и ПХБ-49 положительно коррелировали с массой опухоли ОЩЖ, в большей степени у пациентов с ВГПТ вследствие хронической болезни почек (ХБП) [145].

Изменения в экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CaSR) при абсолютном увеличении массы патологически измененной ОЩЖ, а также изменения чувствительности рецептора к ионам кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ) могут способствовать развитию ПГПТ. Предполагается, что нарушение взаимодействия CaSR с  $\text{Ca}^{++}$  и нарушенная реакция паратиреоцитов на внеклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{++}$  при аденомах может быть связана с двукратным снижением экспрессии сопряженного мембранного G-белка [68]. Изучается вклад эпигенетических факторов, в том числе модификации гистонов. В своей работе Singh P. и соавт. продемонстрировали повышенное метилирование гистонов H3K9me3 и H3K27me3 и деацетилирование гистонов H3K9ac при спорадических аденомах ОЩЖ. Более высокие уровни H3K9me3 были ассоциированы со снижением экспрессии мРНК CaSR, а повышение уровней H3K27me3 на промоторе CaSR в случае спорадической опухоли положительно коррелировали с ее массой [303]. Снижение экспрессии CaSR в культурах гиперплазированных клеток ОЩЖ, полученных от пациентов с ПГПТ, также может быть связано с повышенным образованием гетеромерных рецепторных комплексов, включающих CaSR и рецептор гамма-аминомасляной кислоты типа B1 (GABAB1R). Такие гетеромерные комплексы CaSR-GABAB1R могут способствовать гиперсекреции ПТГ при ПГПТ. Генетическая абляция GABAB1R или глутаматдекарбоксилазы (GAD) 1,2 в культивированных паратиреоцитах у мышей приводила к снижению секреции ПТГ и гипопаратиреозу, и наоборот, его активация способствовала усилению секреции ПТГ [55].

ППТ достоверно чаще встречается у женщин в постменопаузе, в связи с чем ранее предполагалось наличие взаимосвязи между постменопаузальным дефицитом эстрогенов и развитием опухоли ОЦЖ. Эстрогены реализуют свои эффекты за счет связывания со специфическими рецепторами. С учетом того, что в ткани ОЦЖ присутствуют два типа ядерных рецепторов к эстрогену – альфа ( $ER\alpha$ ) и бета ( $ER\beta$ ), данные рецепторные взаимодействия также рассматривались в качестве возможной причины развития ППТ.  $ER\alpha$  экспрессируются в незначительном количестве как в нормальной, так и в опухолевой ткани ОЦЖ, поэтому наибольший интерес в отношении новообразований представляют  $ER\beta$  ( $ER\beta1$  и  $ER\beta2$ ) [262]. В ряде случаев экспрессия  $ER\beta1$  в ядрах опухолевых клеток была менее выражена, чем в неизмененных паратиреоцитах. К тому же наблюдалась обратная зависимость между количеством  $ER\beta1$  в ядре клеток и массой опухоли. *In vitro* селективная активация  $ER\beta1$  способствовала онкосупрессивному эффекту. В противовес теории о вкладе эстроген-опосредованного сигналинга в патогенез опухолей ОЦЖ выступает тот факт, что экспрессия  $ER\beta1$  в ОЦЖ не отличается у женщин в пре- и постменопаузе. Это не позволяет связать экспрессию  $ER\beta1$  с уровнями эстрогенов в крови [129].

Точные патофизиологические механизмы, объясняющие связь между низким уровнем 25-гидроксикальциферолом ( $25(OH)D$ ) и ППТ, остаются неизвестными. ПТГ усиливает превращение  $25(OH)D$  в 1,25-дигидроксивитамин D ( $1,25(OH)_2D$ , кальцитриол) за счет активации почечного фермента 1-альфа-гидроксилазы. Повышенные уровни  $1,25(OH)_2D$ , в свою очередь, могут ингибировать дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени. Период полувыведения  $25(OH)D$  также может быть сокращен при ППТ из-за повышенной инактивации кальцидиола в печени. Кроме того, хронический дефицит  $25(OH)D$  рассматривается как провоцирующее событие, приводящее к гиперплазии ОЦЖ, способной в последующем приобрести автономные аденоматозные свойства [11].

По сравнению со здоровой тканью в аденомах или гиперплазированных ОЩЖ наблюдается снижение экспрессии мРНК VDR. Не исключено, что сниженная экспрессия гена *VDR* ухудшает 1,25(OH)<sub>2</sub>D-опосредованный контроль паратиреоцитов, и это может иметь значение в патогенезе не только ВГПТ вследствие ХБП, но и при ПГПТ [58].

Вклад молекулярно-генетических факторов в развитие опухолей ОЩЖ остается неясным. Образование опухоли часто представляет собой многоэтапный процесс, во время которого клетки приобретают мутации в одном или нескольких генах, не исключается дополнительное влияние эпигенетических факторов. Большинство аденом ОЩЖ является моноклональными, то есть происходят из одной мутировавшей клетки. Гиперплазия ОЩЖ преимущественно происходит путем поликлональной пролиферации клеток под влиянием различных факторов – алиментарного дефицита кальция, хронического дефицита витамина D, почечной недостаточности и др. Хотя в ряде случаев к моноклональным относят и образования, наблюдаемые при спорадическом ПГПТ вследствие гиперплазии и при ВГПТ на фоне ХБП [207].

В соответствии с современными представлениями, два основных гена ассоциированы с развитием аденом ОЩЖ при спорадическом ПГПТ: *MEN1* и *CCND1*. Оба расположены на 11-ой хромосоме (11q13), как и ген, кодирующий ПТГ (*PTH*, 11p15). Биаллельные инактивирующие соматические мутации в *MEN1* наблюдаются в 25 – 40 % случаев спорадических опухолей ОЩЖ, что является наиболее частым генетическим соматическим нарушением [139, 222]. Менин – продукт гена *MEN1*, модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК. Данный белок экспрессируется во всех тканях и преимущественно располагается в ядре. Эффекты менина тканеспецифичны. Более того, в разных органах менин может оказывать прямо противоположное влияние. Так, он является онкосупрессором в эндокринных тканях, а в отношении лейкопоэза выступает стимулятором пролиферации. Причины

этого до конца не ясно, поскольку на сегодняшний день отсутствует информация обо всех внутриклеточных взаимодействиях менина [138]. Супрессивный эффект менина достигается за счет его связывания с различными доменами: гистон-модифицирующими ферментами (MLL1, EZH2 и HDAC), факторами транскрипции (JunD, NF- $\kappa$ B, PPAR $\gamma$  и VDR) и другими белковыми комплексами (AP-1, Smad). Перицентрические инверсии хромосомы 11 с участием промотора гена *PTH* и гена *CCND1* были обнаружены в 8 % аденом ОЩЖ, при этом повышенная экспрессия *CCND1* регистрировалась чаще – в 20 – 40% спорадических аденом и до 90 % спорадических карцином ОЩЖ [364]. Один из белков семейства циклинов – циклин D1, кодируемый *CCND1*, специфически регулирует фазовый переход G1/S в клеточном цикле. Циклин D1 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы и других субстратов путем связывания с циклин-зависимой киназой 4/6 (CDK4/6), что приводит к быстрому делению клеток. Инверсия хромосомы 11 вблизи центромеры ассоциирована со смещением промоторной последовательности гена *PTH* непосредственно перед *CCND1*, и эта перестановка в свою очередь обуславливает усиленную экспрессию циклина D1 при активации CDK [205, 364].

Злокачественные новообразования ОЩЖ в большей степени ассоциированы с геном *CDC73* (1q31.2), кодирующим белок парафибромин. При спорадической карциноме мутации в гене *CDC73* отмечаются в 25 – 73 %, а отсутствие экспрессии соответствующего белка – в 33 – 62% случаев. Парафибромин – компонент полимераза-ассоциированного фактора 1 (PAF1), взаимодействующего с РНК-полимеразой II типа в процессе транскрипции ДНК. Так же, как и менин, парафибромин может функционировать в качестве онкосупрессора или онкогена в зависимости от типа клетки [4]. Соматические мутации в гене *CDC73* в спорадических аденомах могут выявляться примерно в 4 % случаев [238].

В исследовании Pardi E. и соавт. оценивалось участие гена *AIP* в развитии спорадических аденом ОЩЖ. Соматические мутации в *AIP*, а именно замена

аргинина на глутамин в кодоне 304 (R304Q), были идентифицированы в 2 из 132 опухолей. В обоих случаях мутация была герминальной. Крупные гетерозиготные делеции гена были обнаружены в 29 случаях, что подтверждает его биаллельную инактивацию. Соматические мутации *MEN1* были обнаружены в 1 из 2 AIP-мутировавшей опухоли и в 22 аденомах ОЦЖ [253].

По результатам исследований с использованием секвенирования ДНК по Сэнгеру и высокопроизводительного секвенирования (NGS) на больших когортах было показано, что соматические мутации в других генах при спорадических аденомах ОЦЖ встречаются достаточно редко [207]. Сообщалось об инактивирующих мутациях в генах CDK (в том числе в гене *CDKN1B* – в 2 из 86 случаев), мутациях бета-катенина (*CTNNB1*), активирующих мутациях в гене метилтрансферазы, катализирующей триметилирование гистона H3 по лизину 27 (*EZH2*, в 2 из 193 проанализированных аденомах), мутациях в гене X-связанного белка цинкового пальца *ZFX* [207]. Однако, другой исследовательской группе подтвердить наличие мутаций в генах *EZH2* и *ZFX* не удалось [283].

### 2.3 Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

Генетически детерминированные формы ПГПТ могут быть как частью сложных многокомпонентных синдромов (синдромов МЭН, преимущественно типа 1, реже 2A, 4 и 5; синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти), так и проявляться изолированным поражением ОЦЖ (при семейном изолированном гиперпаратиреозе, семейной гипокальциурической гиперкальциемии и неонатальном тяжелом ПГПТ). Генетическое исследование остается наиболее значимым инструментом для верификации наследственной природы ПГПТ как у пробанда, так и у его ближайших родственников, включая бессимптомных носителей герминальных мутаций [8].

### 2.3.1 Синдромальные формы первичного гиперпаратиреоза

#### 2.3.1.1 Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Синдром МЭН-1 (OMIM# 131100) – это редкое наследственное заболевание с распространенностью около 2 – 3 случаев на 100 000 человек [320]. К «классической триаде» МЭН-1 относятся новообразования ОЩЖ (95 %), аденогипофиза (15 – 55 %) и островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ) (30 – 80 %), однако в рамках данного синдрома описано более 20 других эндокринных и неэндокринных опухолей [319]. В основном определяются семейные формы заболевания, спорадический МЭН-1 составляет до 10 % случаев. В соответствии с европейскими клиническими рекомендациями диагноз МЭН-1 устанавливается согласно следующим критериям: клиническим – при наличии 2-х и более классических МЭН1-ассоциированных образований (опухолей ОЩЖ, нейроэндокринных новообразований ПЖ (НЭН ПЖ), аденом гипофиза); семейным – у пациентов, имеющих одно МЭН1-ассоциированное образование и родственника первой линии родства с установленной мутацией в гене *MEN1*; генетическим – при наличии гетерозиготной мутации в гене *MEN1* [148, 319].

Ген *MEN1*, кодирующий менин, был идентифицирован в 1997 году. В настоящее время описано более 1500 мутаций в *MEN1*, включая нонсенс-мутации, сплайсинговые мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, делеции или инсерции внутри рамки считывания, миссенс-мутации, редко – частичные или полные делеции гена. Проводится активное изучение причин избирательного опухолевого поражения тканей при МЭН-1. Было установлено, что менин представляет собой не просто опухолевый супрессор, а скорее молекулярный адаптер, координирующий функции различных белков. Так, например, с помощью одного и того же рецепторного «кармана» менин связывается и с транскрипционным фактором JunD, и с гистоновой

метилтрансферазой MLL1, однако, эффекты от этих взаимодействий диаметрально противоположны: в первом случае запускается каскад онкосупрессии, а во втором, напротив, активируется рост опухоли. По всей видимости, в развитии компонентов синдрома МЭН-1 важна не столько сама мутация, сколько другие генетические и эпигенетические факторы [208].

В большинстве исследований очевидной взаимосвязи генотип-фенотип при МЭН-1 не выявлено [349]. По результатам крупного итальянского многоцентрового исследования также была подтверждена широкая внутрисемейная вариабельность клинической картины синдрома и пенетрантности компонентов, что предполагает влияние еще не известных модифицирующих факторов [349]. Результаты японского исследования Shimazu S. и соавт. с применением метода оценки стабильности менина позволили предположить, что некоторые миссенс-мутации и мутации внутри рамки считывания *MEN1* не приводят к полной утрате функции белка. В этих случаях менин сохраняет биологическую активность, что может быть ассоциировано с «неполными» клиническими фенотипами (изолированный семейный ПГПТ или спорадический ПГПТ) [292]. Имеются данные о том, что герминальные мутации в домене *JunD* (активатор протеина-1 фактора транскрипции) могут быть связаны с повышенным риском летального исхода вследствие онкологического заболевания ( $n = 806$ , 262 семьи) [321], а герминальные мутации киназы *CHES1* (компонент комплекса-репрессора транскрипции: mSin3a, HDAC1 и HDAC2) ассоциированы с агрессивным течением НЭН ПЖ [35].

Некоторыми исследователями продемонстрированы клинические различия между наследственными и спорадическими формами синдрома. Так, в работе Pardi E. и соавт. ( $n = 116$ ) аденома ОЩЖ достоверно чаще диагностировалась у пациентов без семейного анамнеза МЭН-1, в то время как у пациентов с наследственной формой преобладали изменения по типу гиперплазии. Опухоли ЖКТ чаще встречались при семейной форме,



гормонально-неактивные образования надпочечников обнаруживались с равной частотой в обеих группах, при этом кортикостеромы были выявлены только у пациентов из спорадической группы. Более того, сочетание ПППТ и опухолей гипофиза, а также злокачественные МЭН1-ассоциированные опухоли любой локализации чаще встречались при спорадическом МЭН-1 [252].

Среди методов генетической диагностики наиболее доступным является прямое секвенирование гена *MEN1*, которое позволяет выявить мутации примерно в 90 % случаев, в том числе в составе генетических панелей. В последнее время все большее распространение получают NGS, полногеномное секвенирование (WGS) [208]. Наиболее распространенный генетический анализ *MEN1* включает в себя секвенирование кодирующих областей (2 – 10 экзоны) и сайтов сплайсинга. Примерно в 10 % случаев у пациентов с клиническим фенотипом МЭН-1 мутаций в данных областях выявить не удастся, что может быть обусловлено несколькими причинами. Герминальная мутация гена *MEN1* может быть в регуляторной/некодирующей области гена (например, в зоне промотора) или представлять собой крупную делецию гена, не идентифицируемую «рутинными» генетическими методами [207]. По данным исследований, частота крупных делений гена *MEN1* составляет около 1 – 3 %, и в таких случаях применяется мультиплексная лигазозависимая амплификация (MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification analysis) [208]. При отрицательных результатах MPLA в семьях, в которых есть как минимум два поколения больных, дополнительно можно провести анализ сцепления гаплотипов (с использованием микросателлитных маркеров, граничащих с локусом 11q13) [207].

Отсутствие выявленной мутации в гене *MEN1* может указывать на наличие фенокопии, вызванной изменениями в других генах. Фенокопии МЭН-1 представляют собой сложную диагностическую задачу, так как их проявления и семейная пенетрантность четко не определены, и, следовательно, возникает вопрос о необходимости проведения ежегодного скрининга для раннего

выявления других компонентов и рисках развития заболевания у потомков. На сегодняшний день выделяют ряд генов, связанных с фенотипом синдрома МЭН-1. Менее 2 % пациентов с клиническим фенотипом МЭН-1, но без изменений в *MEN1*, могут иметь мутации в генах ингибиторов CDK: *CDKN1A* (OMIM \*116899), *CDKN1B* (OMIM \*600778), *CDKN2B* (OMIM \*600431), *CDKN2C* (OMIM \*600927), кодирующих белки p21<sup>Cip1</sup>, p27<sup>Kip1</sup>, p15<sup>Ink4b</sup> и p18<sup>Ink4c</sup>, соответственно [207, 223].

### 2.3.1.2 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа

ПГПТ, как правило, становится самым первым лабораторным и/или клиническим проявлением МЭН-1. ПГПТ при МЭН-1 развивается на 20 – 30 лет раньше, чем спорадический (то есть, во 2 – 4 декадах жизни, чаще в возрасте 20 – 25 лет). Самый ранний дебют заболевания был зарегистрирован в возрасте 4 лет, при этом распространенность ПГПТ в популяции пациентов с МЭН-1 моложе 21 года (n = 160) составила 75 % [120]. Сопоставимые результаты были получены в другом исследовании [333]. С возрастом пенетрантность ПГПТ в рамках МЭН-1 может достигать 90 – 100 % [319]. Результаты исследований российской популяции демонстрируют смещение дебюта заболевания на 3 – 4 декады жизни [12].

ПГПТ при МЭН-1 характеризуется полигландулярным поражением, причем опухоли не всегда развиваются синхронно, что обуславливает высокую частоту послеоперационных рецидивов заболевания (до 50 % в течение 12 лет после исходной ПТЭ). Также нередко встречается эктопическое расположение ОЩЖ – в тимусе, переднем средостении, щитовидной железе и каротидном синусе [162]. Поражение ОЩЖ при МЭН1-ассоциированном ПГПТ наиболее часто обусловлено их гиперплазией, реже встречаются множественные аденомы. Рост гиперплазированных клеток при этом может быть диффузным, узловым или

диффузно-узловым, что затрудняет дифференциальную диагностику между типичной аденомой и диффузно-узловой гиперплазией с наличием одного доминантного узла. Злокачественное поражение ОЩЖ при МЭН-1 встречается казуистически редко (всего описано 19 случаев) [21].

ПГПТ у молодых пациентов с МЭН-1 чаще протекает бессимптомно, хотя в педиатрической практике продемонстрирована более высокая частота рахита и остеомалации по сравнению с взрослыми пациентами [346]. Описан случай МЭН1-ассоциированного ПГПТ у 14-летнего подростка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения [224]. Как правило, частота и степень гиперкальциемии нарастает с возрастом и уже к 50 годам повышение уровня кальция в сыворотке крови ожидается практически у всех пациентов с МЭН-1 [210]. Также для ПГПТ в рамках синдрома было характерно постепенное нарастание иПТГ, наиболее заметное после 40 лет (для более молодой возрастной группы описаны случаи сочетания высоконормальных уровней иПТГ в сочетании с гиперкальциемией) [96, 160].

Информация по осложнениям ПГПТ в рамках МЭН-1 остается неоднозначной. В литературе представлены данные о более выраженных костных нарушениях по сравнению со спорадической формой заболевания. Так, например, на момент постановки диагноза при ПГПТ/МЭН-1, МПК, как правило, была ниже [96, 171]. Обсуждается вклад мутации в гене *MEN1* как фактора, влияющего на созревание и функцию клеток остеогенного ряда [157]. Данные по висцеральным осложнениям противоречивы. Lourenco D.M. и соавт. описали высокую распространенность раннего дебюта нефролитиаза у пациентов с МЭН-1 (до 86,2 % у лиц моложе 30 лет) [194], в других работах частота структурных изменений в почках была сопоставима со спорадическим ПГПТ [96, 328].

Показания к хирургическому лечению не отличаются от таковых при спорадическом ПГПТ. Тем не менее, единого мнения относительно оптимальных сроков и объема операции до сих пор нет. Раннее проведение ПТЭ (до развития

симптомов) способно предотвратить развитие долгосрочных инвалидизирующих осложнений заболевания. Однако на ранних стадиях заболевания идентификация патологически измененных ОЩЖ может быть затруднена. Кроме того, существует риск развития хронического гипопаратиреоза в более молодом возрасте [211].

В качестве основного метода лечения ПГПТ при МЭН-1 большинством авторов предлагается двусторонняя билатеральная ревизия шеи с субтотальным ( $\geq 3,5$  желез) или тотальным удалением ОЩЖ с ауотрансплантацией части наименее измененной железы в плечелучевую мышцу. Частота развития хронического гипопаратиреоза, в том числе тяжелого течения, значимо выше при тотальной, чем при субтотальной ПТЭ [14]. Обсуждалась возможность проведения одномоментной трансцервикальной тимэктомии, учитывая риски эктопии ОЩЖ в тимус и развития НЭН тимуса, однако эффективность этого подхода остается спорной [14].

### 2.3.1.3 Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа

Синдром МЭН-2 (OMIM #171400) включает в себя два подтипа – МЭН-2А (70 – 80 % случаев) и МЭН-2В (в некоторых источниках известный как МЭН-3). Синдром характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) с односторонней или двусторонней феохромоцитомой. ПГПТ выявляется у 20 – 30 % пациентов с МЭН-2А [207].

Синдром МЭН-2 имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлен мутацией в гене трансмембранного рецептора тирозинкиназы *RET* (локус 10q12.2, OMIM \*164761). Рецептор тирозинкиназы включает в себя внеклеточную часть (состоящую из четырех кадгеринподобных доменов и цистеин-богатого домена), которая выполняет функцию рецептора и специфически связывается с гормонами или другими сигнальными веществами; трансмембранного домена; каталитический киназный домен,

находящийся с внутренней стороны клеточной мембраны. Мутация в одном из аллелей доминантного онкогена *RET* (унаследованная от родителей при семейной форме заболевания или возникшая в период эмбриогенеза при спорадической форме) достаточна для развития синдрома МЭН-2. Мутации *RET* в богатом цистеином или киназном доменах приводят к гиперактивации тирозинкиназы мутантного рецептора [207].

#### 2.3.1.4 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа

ПГПТ в рамках МЭН-2А дебютирует раньше, чем в общей популяции (в среднем, в возрасте 35 – 41 года), однако манифестация заболевания описана в широком диапазоне от 5 до 77 лет. ПГПТ в 1,5 – 2,6 раза чаще наблюдается у женщин, причины пока не известны. Для большинства случаев (42 – 84 %) МЭН2А-ассоциированного ПГПТ характерно бессимптомное течение [148]. При гистологическом исследовании удаленных ОЩЖ чаще определяется гиперплазия главных клеток. Тем не менее, в некоторых случаях может выявляться одна патологически измененная ОЩЖ, которую морфологически сложно отличить от единичных или множественных аденомоподобных образований. Карцинома ОЩЖ была описана только в 3 случаях МЭН-2А [3].

В отличие от МЭН-1, для МЭН-2 характерны корреляции между генотипом и фенотипом заболевания. Герминальные мутации цистеинового домена рецептора (кодоны 609, 611, 618, 620, 630 и 631 в экзоне 10 и кодон 634 в экзоне 11) были обнаружены в 98 % семей с МЭН-2А [201]. Наиболее распространенной мутацией является замена аминокислоты в кодоне 634, особенно С634R, которая была обнаружена примерно у 85 % пациентов с МЭН-2А и также ассоциирована с развитием ПГПТ [263]. Наличие мутаций в этих кодонах указывает на вариант МЭН-2А с риском развития ПГПТ

15 – 30 %. Мутации в других участках (в кодоне 883, 918 и 922) связаны с вариантом синдрома МЭН-2В, и поражение ОЩЖ при них не описано [350].

Наличие корреляции генотип-фенотип позволяет планировать объем медицинских вмешательств с основным акцентом на профилактическую тиреоидэктомию для предотвращения МРЩЖ. В отношении ПГПТ, для носителей мутаций в 630 и 634 кодонах – пациентов высокого риска, скрининг уровня кальция крови необходимо проводить с 8-летнего возраста; для носителей других ПГПТ-ассоциированных мутаций (группа среднего риска) – с 11 лет [350].

В настоящее время нет единого мнения о рекомендуемом объеме оперативного лечения при МЭН2А-ассоциированном ПГПТ. По данным литературы, селективная ПТЭ выполняется в 42 – 60 %, субтотальная операция в 22 – 39 %, а тотальная ПТЭ в 11 – 17 % случаев. Предпринимались попытки тотальной ПТЭ с последующей аутотрансплантацией, однако эта идея не нашла широкого распространения. Пациентам без ПГПТ (с учетом преобладания бессимптомных форм) на момент тиреоидэктомии превентивная ПТЭ не рекомендуется. Частота послеоперационных ремиссий ПГПТ при МЭН-2А высока и может достигать 77 – 100 %. В 20 % случаев наблюдается развитие хронического послеоперационного гипопаратиреоза. Частота гипопаратиреоза практически идентична при различных объемах операции, однако при проведении лимфодиссекции VI зоны по поводу МРЩЖ она возрастает. Рецидивы ПГПТ развиваются редко (0 – 12 % случаев), относительно медленно (в течение 5 лет) и обычно характеризуются бессимптомным течением за исключением данных, опубликованных Tonelli F. и соавт. (в его работах частота рецидива достигала 21% [7, 324].

### 2.3.1.5 Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа

Синдром МЭН-4 (OMIM #610755) – чрезвычайно редкое заболевание со сходным с МЭН-1 клиническим фенотипом, в основном проявляющийся развитием ПГПТ, аденомами гипофиза, НЭН двенадцатиперстной кишки, ПЖ и желудка. Тем не менее, спектр опухолей (в том числе неэндокринных), связанных с МЭН-4, сильно варьирует у разных лиц, как и при синдроме МЭН-1. Для людей с МЭН-4 не характерно параллельное развитие МЭН2-ассоциированных новообразований, в отличие от мышей с MENX, для которых было описано сочетание аденом ОЦЖ, двусторонних феохромоцитом, гиперплазии С-клеток ЩЖ, инсулином и параганглиом. Учитывая ограниченное число описанных пациентов с МЭН-4, корреляции генотип-фенотип до сих пор четко не определены [207].

МЭН-4 обусловлен инактивирующими мутациями в гене *CDKN1B*, который кодирует ингибитор CDK p27kip1. Данный белок отвечает за остановку клеточного цикла в G1-фазе. Менин и RET также являются компонентами p27-зависимого пути, который регулирует тканеспецифическую клеточную пролиферацию. Идентифицировано 9 различных мутаций зародышевой линии *CDKN1B*, затрагивающих кодирующую область и 5'-нетранслируемую область (5'-UTR) гена. Предположительно, пациенты с мутациями *CDKN1B* составляют не более 3 % лиц с фенокопиями МЭН-1. При фенокопиях МЭН-1 дополнительно были выявлены мутации в других генах, связанных с CDK, включая *CDKN2B*, *CDKN2C* и *CDKN1A*, составляющие до 1 %, 0,5 % и 0,5 %, соответственно [113].

### 2.3.1.6 Первичный гиперпаратиреоз в структуре МЭН-4

На сегодняшний день описано около 25 случаев МЭН4-ассоциированного ПГПТ [109, 255]. ПГПТ в рамках МЭН-4 так же, как и при синдроме МЭН-1, имеет достаточно высокую пенетрантность, но развивается позже – в возрасте

40 – 50 лет [207]. Исключением стал случай 15-летней девочки, у которой ПГПТ манифестировал остро рецидивирующим нефролитиазом и стойкой гиперкальциемией [99]. Интересно, что ни у одного из описанных пациентов после оперативного лечения не развился рецидив ПГПТ, что также отличает МЭН-4 от МЭН-1. Показания к хирургическому лечению при МЭН-4 не отличаются от таковых при sporadicческой форме заболевания, хотя специфических рекомендаций на сегодняшний день не разработано. Клинические проявления синдрома схожи с МЭН-1, но наблюдаются некоторые отличия. Например, в настоящее время нет сообщений о случаях пролактиномы при МЭН-4, а распространенность НЭН ЖКТ у пациентов с МЭН-4 составляет приблизительно 25 % [109].

#### 2.3.1.7 Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ, OMIM #145001) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание, включающее ПГПТ, оссифицирующие фибромы нижней и/или верхней челюсти, поликистозные двусторонние поражения почек, папиллярную карциному почки, гамартомы почек. Опухоль Вильмса (нефробластома) и опухоли матки (аденофибромы, лейомиомы или аденосаркомы) диагностируются у 75 % женщин с НРТ-ЖТ. Истинная распространенность синдрома до сих пор остается неизвестной, в литературе описано около 300 случаев заболевания [104].

НРТ-ЖТ характеризуется неполной пенетрантностью и обусловлен герминальной инактивирующей мутацией в гене *CDC73* (локус 1q31.2, OMIM \*607393), кодирующем белок парафибромин. Более 100 различных мутаций *CDC73* были описаны примерно в 50 % семей с НРТ-ЖТ и в 20 % sporadicческих карцином ОЩЖ [50]. Герминальная мутация *CDC73* в основном определяется в кодирующем регионе, при этом крупные делеции встречаются значительно реже. Подавляющее большинство мутаций гена (> 80 %) представляет



собой сдвиг рамки считывания или нонсенс-мутации. Они определяют функциональную потерю парафибромина, вызывая преждевременное укорочение или быструю потерю транслируемого белка из-за нонсенс-опосредованного распада мРНК [238]. До сих пор не выявлено корреляций генотип-фенотип для мутаций в *CDC73*. Однако предполагают, что миссенс-мутации более вероятно ассоциированы с изолированным ПГПТ, тогда как мутации, приводящие к грубым нарушениям структуры и функции парафибромина, связаны с классическим фенотипом синдрома НРТ-ЖТ [207].

Диагноз НРТ-ЖТ устанавливается по результатам генетического исследования, а также при наличии семейного анамнеза синдрома. Для ранней диагностики у бессимптомных субъектов из семей с НРТ-ЖТ настоятельно рекомендуется секвенирование кодирующей области *CDC73* и экзон-интронных соединений. Более того, предполагается, что грубые делеции в гене могут составлять около 1 % всех мутаций *CDC73* в ядерных семьях, поэтому генетический тест должен включать исследование грубых делеций [238]. Иммуногистохимическое определение экспрессии парафибромина в НРТ-ЖТ-ассоциированных опухолях (его утрата) также является методом диагностики синдрома для пациентов с уже имеющимися новообразованиями [4, 149].

#### 2.3.1.8 Первичный гиперпаратиреоз в структуре синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

Опухоли ОЩЖ являются ведущим и, как правило, первым клиническим проявлением НРТ-ЖТ, который поражает до 95 % пациентов с этим синдромом. Фибромы нижней челюсти и кисты в почках встречаются значительно реже (30 % и 15 %, соответственно). ПГПТ при НРТ-ЖТ в большинстве случаев обусловлен солитарной доброкачественной аденомой ОЩЖ, часто кистозного строения (редко – с признаками атипии). Тем не менее, важным отличием ПГПТ при

НРТ-ЖТ от других синдромальных форм является высокая частота карцином ОЩЖ – в 15 – 21,6 % [7]. В некоторых публикациях этот показатель достигал 37,5 %. Частота ПГПТ в рамках синдрома увеличивается с возрастом, манифестация как правило приходится на 4 декаду жизни. Однако, заболевание может дебютировать как в раннем, так и в более позднем возрасте (после 60 лет). Имеются данные о здоровых пожилых носителях мутации [7]. Карциномы ОЩЖ характеризуется агрессивным поведением – тяжелой гиперкальциемией с высокой вероятностью гиперкальциемического криза, а также поражением скелета с развитием ФКО [104].

На момент первичной операции полигландулярное поражение встречается редко, в 23,9 % возможно развитие опухолей в оставшихся ОЩЖ, однако, этот процесс может быть значимо отсрочен по времени [147]. На сегодняшний день нет единого мнения о рекомендуемом объеме хирургического лечения ПГПТ при синдроме НРТ-ЖТ. Ранее рядом авторов предлагалось проведение двусторонней ревизии шеи и субтотальной ПТЭ или тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией ОЩЖ или без неё, хотя аутотрансплантация потенциально способна привести к диссеминации раковых клеток. В качестве оптимальной тактики активно обсуждается селективная ПТЭ при поражении одной ОЩЖ и отсутствии подозрения на злокачественность, что обеспечивает меньший риск развития гипопаратиреоза. При подозрении на карциному ОЩЖ рекомендуется выполнение операции в объеме *en bloc* с удалением ипсилатеральной половины ЩЖ, прилежащих мягких тканей и гомолатеральной ОЩЖ для предотвращения разрыва капсулы опухоли и рецидива заболевания [14, 147]. Однако по результатам недавнего мета-анализа значимых преимуществ в таком объеме операции по сравнению с селективной ПТЭ продемонстрировано не было [216].

### 2.3.1.9 Другие синдромы, потенциально ассоциированные с первичным гиперпаратиреозом

В последнее время выделяют новый синдром — МЭН-5, ассоциированный с герминативными мутациями в гене-онкосупрессоре *MAX* и сопряженный с развитием наследственных феохромоцитом/параганглиом. Также при нем были описаны и другие виды опухолей, такие как аденомы гипофиза (в основном СТГ-продуцирующие), ганглионевромы, ганглионевробластомы, НЭН ПЖ и др. У нескольких пациентов с данным синдромом были описаны случаи ПГПТ. Опухолевое поражение ОЩЖ в рамках МЭН-5 пока остается спорным, что, прежде всего, связано с недостатком данных по генетическим и клинико-патофизиологическим ассоциациям. Не исключено, что ПГПТ в рамках синдрома мог быть случайной находкой, связанной с его относительно высокой распространенностью в популяции [277, 287].

### 2.3.2 Несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза

#### 2.3.2.1 Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз

Семейный изолированный ПГПТ (FHP, OMIM #145000) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием ПГПТ у членов одной семьи при отсутствии других эндокринных клинических проявлений и/или опухолевых поражений. Конкретная генетическая причина FHP не установлена, и в большинстве случаев идентифицировать мутацию не удастся. Тем не менее, могут определяться герминальные мутации в известных генах: *MEN1* (до 25 % случаев), *CDC73* (до 7 %) и *CASR* (до 18 %) [252]. В семьях с FHP при наличии мягкой гиперкальциемии и полигландулярного поражения среди лиц молодого возраста (20 – 30 лет) рекомендуется генетический скрининг на мутации *MEN1* и *CASR*. В семьях FHP с установленной карциномой и/или кистозной аденомой ОЩЖ, показан

генетический скрининг на мутации в гене *CDC73* для диагностики/исключения синдрома НРТ-ЈТ [207]. Многие предполагаемые случаи FHP впоследствии были реклассифицированы как синдром НРТ-ЈТ.

Относительно недавно в 20 % семей с FHP были обнаружены активирующие мутации в гене *GCM2* (glial cells missing homolog 2). *GCM2* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии ОЦЖ. Принимая во внимание активирующий характер мутации и ее связь с формированием опухоли, *GSM2* рассматривается в качестве протоонкогена, аналогичного *RET* при МЭН-2А. Крайне редко в рамках FHP выявлялись мутации в *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *AP2S1*, *GNA11* и *SLC12A1*, но ни одна из них не специфична для данного заболевания [124]. Позже Lakis M. и соавт. провели сравнительный анализ течения ППТ при герминальных мутациях *GCM2* и спорадической форме заболевания. Было показано, что при наличии данной мутации выявляются более высокие дооперационные уровни иПТГ ( $p = 0,005$ ), большая частота полигландулярного поражения ( $p < 0,001$ ), а также менее выраженная динамика биохимических изменений после ПТЭ ( $p < 0,001$ ). Авторами было высказано предположение о более высоком риске развития карциномы ОЦЖ ( $p = 0,04$ ) [92].

На данный момент вопрос об оптимальном объеме хирургического вмешательства при FHP не решен. Во многом тактика будет зависеть от результатов генетического исследования [7].

#### 2.3.2.2 Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH, OMIM #600740) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся стойкой умеренной гиперкальциемией, мягкой гипермагниемией, нормальным или слегка повышенным уровнем иПТГ в сыворотке крови и низкой экскрецией кальция с мочой [134].

Существует три генетических подтипа FHH (FHH1 – FHH3), в основе которых лежат гетерозиготные инактивирующие мутации в генах *CASR*, субъединицы G-белка альфа 11 (*GNA11*) и адаптор-связанного белкового комплекса 2 (*AP2S1*), соответственно [134]. FHH1 является самым частым вариантом (до 65 % случаев, 74,1 на 100 000). FHH1, как правило, протекает бессимптомно, хотя у некоторых пациентов были выявлены хондрокальциноз, остеопороз и нефролитиаз [81]. FHH2 представляет собой самый редкий подтип, и в настоящее время описан в виде единичных случаев, для которых была характерна мягкая гиперкальциемия. При этом экскреция кальция с мочой была низконормальной или сниженной [182]. Ожидаемая распространенность FHH3 составляет 7,8 случаев на 100 000 населения. FHH3 протекает более тяжело, чем 1 или 2 типа, так как чаще развиваются клинические симптомы гиперкальциемии, снижение МПК, когнитивные и поведенческие нарушения [118, 135]. Отличительной особенностью ПГПТ при FHH считается его неопухолевая природа. С учетом патогенеза заболевания, проведение ПТЭ нецелесообразно. Рекомендуется активное наблюдение, достаточный питьевой режим. Иногда изменения при FHH ошибочно трактуют как спорадический ПГПТ и проводят ПТЭ. В этих случаях в послеоперационном периоде наблюдается транзиторное снижение уровня сывороточного кальция, однако, в течение нескольких дней вновь развивается гиперкальциемия [7].

Поскольку экскреция кальция с мочой за фиксированный интервал времени значительно зависит от СКФ и продолжительности времени сбора мочи, общая экскреция кальция не является ценным показателем для дифференциальной диагностики случаев FHH от типичного ПГПТ. Поэтому в целях дифференциальной диагностики ПГПТ и FHH используется расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR), который при FHH составляет менее 0,01. UCCR менее 0,01 позволяет идентифицировать только 65 % пациентов с FHH и неверно классифицирует 4 % пациентов с ПГПТ как

имеющих FHH. Показатель UCCR в пределах 0,01 – 0,02 имеют 33 % пациентов с ПГПТ, и 35 % с FHH имеют  $UCCR \geq 0,01$  [14].

Генетическое тестирование рекомендуется всем пациентам с подозрением на FHH ( $UCCR < 0,01$ ), так как выявление патогенной мутации или вероятных патогенных вариантов подтвердит диагноз. Однако, отсутствие мутаций во всех ассоциированных с FHH генах не позволяет окончательно опровергнуть диагноз. Генетическое тестирование имеет ограниченную чувствительность, так как в 25 % случаев мутаций в генах *CASR/GNA11/AP2S1* определить не удастся. В таких случаях целесообразен динамический мониторинг за пациентами, в том числе с расчетом UCCR. Важным критерием в постановке диагноза может выступить семейный скрининг на FHH (определение кальциемии с последующим расчетом UCCR при необходимости), так как пенетрантность данного заболевания составляет  $> 90 \%$  [8].

### 2.3.2.3 Тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз

Тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз (NSHPT, OMIM #239200) относится к жизнеугрожающим состояниям и характеризуется выраженной гиперкальциемией, высоким уровнем иПТГ, значимыми изменениями скелета, респираторным дистресс-синдромом, гипотонией, увеличением ОЦЖ, задержкой развития. Своевременная диагностика очень важна, поскольку при отсутствии лечения NSHPT приводит к летальному исходу или развитию тяжелого неврологического дефицита. Причиной заболевания являются гомозиготная или гетерозиготная инактивирующая мутация в гене *CASR*. Недостаток адекватно функционирующих рецепторов приводит к повышению иПТГ, тяжелой гиперкальциемии и поражению костей. При послеродовом наблюдении в течение 17 месяцев состояние стабилизируется за счет нормально функционирующих CaSR, а клиническая картина начинает соответствовать

ГНН. Поэтому существует предположение, что NSHPT может быть тяжелым проявлением ГНН у новорожденных [7].

## 2.4 Поражение костной ткани при первичном гиперпаратиреозе

### 2.4.1 Эффекты паратгормона на костную ткань

ПТГ оказывает как катаболическое, так и анаболическое воздействие на костную ткань, что происходит благодаря связыванию гормона со специфическим рецептором PTH-1R. PTH-1R экспрессируют остеобласты, остеоциты, лимфоциты и мезенхимальные стволовые клетки (но не остеокласты). Эффекты ПТГ на остеокласты опосредованы и реализуются за счет различных медиаторов и цитокинов, продуцируемых клетками с экспрессией PTH-1R [296]. Каков будет эффект ПТГ – стимуляция костеобразования или усиление резорбции – будет определяться его концентрацией и периодичностью сигнала. Непрерывная гиперсекреция гормона будет оказывать резорбтивный эффект, в то время как интермиттирующий режим – остеонаболический [296].

Через PTH-1R, расположенный на мезенхимальной стволовой клетке, активируется канонический WNT-сигнальный путь, который направляет развитие клеток по пути остеобластогенеза и блокирует хондро- и адипогенез. ПТГ влияет на фосфорилирование WNT-корцептора – протеина, связанного с липопротеидом низкой плотности-6 и  $\beta$ -катенина, представляющего собой главный внутриклеточный компонент сигнального пути и регулирующего транскрипцию генов. Активация PTH-1R на Т-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии WNT10b – наиболее эффективного стимулятора костеобразования. Помимо этого, ПТГ тормозит экспрессию склеростина и диккофа 1 (DKK1) в остеобластах и остеоцитах – основных ингибиторах WNT-сигнала. Активация WNT-пути в остеобластах и остеоцитах приводит к повышению экспрессии остеопротегерина (OPG), который

препятствует связыванию RANKL со своим рецептором RANK и тем самым ингибирует мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов [126]. В целом, процессы адекватного костного ремоделирования обеспечиваются балансом между концентрацией RANKL и OPG [296].

Путь OPG-RANKL-RANK, по-видимому, является основным медиатором катаболического эффекта ПТГ при гиперпаратиреозе. У крыс непрерывное введение рекомбинантного ПТГ 1 – 38 приводило к быстрому и устойчивому увеличению мРНК RANKL и снижению белка OPG и его мРНК в остеобластах. Эти изменения были дозо- и время зависимыми и предшествовали резорбтивным процессам. Отмечалось уменьшение экспрессии генов, ассоциированных с костеобразованием (остеокальцина, костного сиалопротеина, коллагена I типа) [200].

Ранее считалось, что первичной клеточной мишенью для ПТГ является остеобласт, посредством которого и реализуется уникальный двойной эффект ПТГ на костную ткань. Однако на сегодняшний день выдвинута гипотеза о том, что остециты, а не остеобласты, играют ключевую роль в процессе остеокластогенеза и являются основным источником RANKL. Результаты фундаментальных работ показали, что у мышей, нокаутированных по гену *Tnfsf11*, кодирующему RANKL в остеоцитах, с возрастом нарастает костная масса, и это связано с уменьшением числа остеокластов и как следствие со снижением резорбции [235, 358]. В ходе эксперимента с провокацией ВГПТ на фоне алиментарного дефицита кальция, меньшая потеря костной массы отмечалась у нокаутированных мышей по сравнению с животными дикого типа. Более того, у мышей, лишенных RANKL в остеоцитах, отмечалась меньшая суммарная экспрессия RANKL и меньшее количество остеокластов [359]. Исследования *in vitro* с использованием системы совместного культивирования остеоцитов и остеокластов показали, что трансмембранная форма RANKL достигает предшественников остеокластов, при этом она перемещается по дендритным отросткам остеоцитов. Также в остеоцитах осуществляется



регуляция внутриклеточного переноса RANKL, а именно OPG-опосредованный транспорт вновь синтезированных молекул RANKL в лизосомы и высвобождение RANKL на поверхность клетки при стимуляции RANK [141].

Для пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой характерно увеличение соотношения RANKL/OPG. Это соотношение снижается после ПТЭ или на фоне медикаментозного лечения алендронатом [315]. В другом исследовании с включением пациентов с ПГПТ, для которых определялось соотношение RANKL/OPG с помощью анализа мРНК биоптатов гребня подвздошной кости, были получены сходные результаты. Соотношение мРНК RANKL/OPG значимо снизилось через 12 месяцев после операции [236].

Помимо прямых эффектов ПТГ на процессы костного ремоделирования можно выделить и опосредованные патогенетические пути, влияющие на состояние скелета. За счет воздействия на почечные каналы ПТГ снижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию, и тем самым способствует мобилизации  $\text{Ca}^{++}$  из костей. Под действием ПТГ также активируется почечная 1 $\alpha$ -гидроксилаза, способствующая ускоренному переходу неактивного витамина D в активную форму 1,25(OH) $_2$ D. В свою очередь, кальцитриол усиливает гиперкальцемию, стимулируя абсорбцию кальция в ЖКТ. Прогрессирующая гиперкальцемия приводит к нарушению фильтрационной функции и структуры почек, что может запускать развитие минеральных и костных нарушений вследствие ХБП [296].

#### 2.4.2 Специфические изменения костной ткани при первичном гиперпаратиреозе

Костные нарушения относятся к основным и наиболее распространенным проявлениям заболевания, даже при мягких формах заболевания. Ранее к одним из наиболее частых поражений костной системы ПГПТ относили ФКО, определявшийся более чем у 50 % больных. В связи с более ранней диагностикой

заболевания эти поражения костной ткани стали выявляться реже. Тем не менее, ценность рентгенологического исследования скелета при ПГПТ остается высокой, поскольку позволяет верифицировать костные нарушения у пациентов с тяжелой симптомной формой заболевания [14].

Рентгенологическая картина костных поражений вследствие ПГПТ включает в себя субпериостальную резорбцию, кистообразование, гипертрофию надкостницы, диффузную деминерализацию. В костях черепа определяется симптом «перца и соли» – чередование мелких остеопоротичных участков с участками нормальной плотности. Рентгенологическое обследование поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции необходимо для исключения или верификации компрессионных переломов тел позвонков, особенно у пациентов с клинически значимым снижением роста [14].

Крайняя степень выраженности ФКО – «бурые» опухоли, которые чаще всего формируются в большеберцовой и бедренной костях, позвонках, ребрах, костях таза и нижней челюсти. «Бурые» опухоли получили свое название из-за коричневого цвета, возникающего вследствие накопления в опухоли гемосидерина. Они состоят в основном из гигантских многоядерных клеток, фибробластов, макрофагов, примитивных костных трабекул, свежих и старых кровоизлияний, то есть имеют неопухолевой генез [37].

В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения скелета выявляются, как правило, при снижении МПК по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), которая считается золотым стандартом в определении костной массы и диагностике остеопороза на ранних доклинических стадиях. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет остеопению как снижение МПК в интервале от 1 до 2,5 стандартных отклонения ниже пикового значения костной массы (Т- критерий в диапазоне от -1,0 до -2,5 SD) и остеопороз как снижение МПК, равное или большее, чем 2,5 стандартных отклонения (Т-критерий  $< -2,5$  SD; при исследовании МПК у мужчин моложе

50 лет и женщин до менопаузы используют Z-критерий, значение  $< -2,0$  SD соответствует снижению МПК относительно возрастной нормы) [14]. Для пациентов с ПГПТ характерно снижение МПК лучевой кости, где преобладает кортикальный компонент, в меньшей степени изменения затрагивают отделы с преимущественно трабекулярным компонентом (поясничный отдел позвоночника) [61, 279]. Тем не менее, у женщин в постменопаузе может наблюдаться и обратная картина, что связано с сочетанным генезом развития остеопороза, когда ведущим фактором выступает абсолютный дефицит эстрогенов [51, 270].

Данные относительно прогрессирования костных осложнений ПГПТ у пациентов без каких-либо проявлений заболевания остаются ограниченными. В когорте из 36 пациентов с легким течением ПГПТ показатели МПК в поясничном отделе оставались стабильными в течение 15 лет. Напротив, в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра ухудшение параметров МПК отмечалось уже через 8 – 10 лет. У 6 пациентов, продолживших наблюдение, эти отрицательные тенденции сохранялись в течение всего срока наблюдения. Ухудшение биохимических показателей минерального обмена также фиксировалось через 10 – 12 лет. Возникновение одного или более показаний для хирургического лечения за весь период наблюдения зафиксировано у 37 % пациентов [279]. Результаты исследований с более коротким сроком наблюдения в целом были сопоставимы с предыдущей работой: для поясничного отдела позвоночника значимой отрицательной динамики выявлено не было, в то время как в проксимальном отделе бедра фиксировалось снижение МПК. По динамике МПК в области лучевой кости были получены противоречивые результаты [43, 197, 198]. Для лучшего понимания естественного течения поражения костной ткани при бессимптомной форме ПГПТ необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с включением большего количества пациентов.

В отличие от результатов DXA и гистоморфометрических исследований, оценка трабекулярного костного индекса (TBS) и периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения (HRpQCT) свидетельствуют о патологических изменениях как в кортикальной, так и в трабекулярной ткани. TBS, определяемый с помощью дополнительного программного обеспечения при стандартной DXA поясничного отдела позвоночника, позволяет косвенно оценить качественные характеристики костной структуры и тем самым дополняет традиционную денситометрию. Оценка TBS позволяет прогнозировать риск развития переломов независимо от МПК. Для пациентов с ПГПТ по сравнению с контролем, сопоставимым по полу и возрасту, характерно снижение TBS в поясничном отделе позвоночника, несмотря на сохраненные показатели МПК по данным DXA [274, 298].

HRpQCT позволяет оценить особенности микроструктуры кости в участках скелета, малодоступных для других методов исследования. Результаты исследований с использованием данной методики (даже при бессимптомном течении ПГПТ), подтверждают вовлеченность в патологический процесс всего скелета, что объясняет повышенный риск переломов любой локализации. Продemonстрировано уменьшение количества пластинчатых трабекул с преобладанием стержнеобразных балок, разрушение соединений между ними, что вкуче приводит к потере осевой ориентации и снижению показателя трабекулярной жесткости [136, 312, 339]. Периферическая количественная компьютерная томография (pQCT) дистального отдела лучевой и большеберцовой костей также подтверждает снижение трабекулярной и кортикальной объемной МПК, уменьшение толщины кортикального слоя и увеличение окружности эндоста у пациентов с ПГПТ по сравнению с контрольной группой [299].

Предположение о повышенном риске переломов у пациентов с ПГПТ независимо от степени тяжести заболевания впервые было высказано Dauphine R.T. и соавт. еще в 1975 г. [76]. Недавний систематический обзор

и метаанализ показал двухкратное увеличение риска любых переломов у пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля (отношение шансов (ОШ) 2,01; 95 % ДИ: 1,61 – 2,50; I<sup>2</sup> 46 %, 5 исследований). Наибольшие риски были отмечены для вертебральных переломов (ОШ 3,00; 95 % ДИ: 1,41 – 6,37; I<sup>2</sup> 88 %, 9 исследований) и переломов костей предплечья (ОШ 2,36; 95 % ДИ: 1,64 – 3,38; I<sup>2</sup> 0 %, 4 исследования). Риск перелома шейки бедра был повышен незначительно (ОШ 1,27; 95 % ДИ: 0,97 – 1,66; I<sup>2</sup> 0 %, 3 исследования). При субанализе повышение риска позвоночных переломов сохранялось и для пациентов с умеренной гиперкальциемией ( $< 11,6 \text{ мг/дл} = < 2,9 \text{ ммоль/л}$ ) и для женщин в постменопаузе [88]. В другом метаанализе с включением 17 исследований был продемонстрирован как повышенный риск вертебральных переломов (ОШ 2,57; 95 % ДИ: 1,3 – 5,09,  $p = 0,007$ ), так и бедренной кости (ОШ 1,71; 95 % ДИ: 1,48 – 1,97;  $p < 0,00001$ ) у пациентов с ПГПТ. Также по сравнению с контрольной группой при ПГПТ наблюдались более низкие значения МПК по данным DXA во всех измеряемых областях. В качестве предикторов вертебральных переломов были выделены пожилой возраст, более длительный период после наступления менопаузы и более низкие значения МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе лучевой кости [237]. В ряде работ было показано, что более низкие показатели TBS коррелируют с большей частотой переломов позвоночника, и эта ассоциация сохраняется после поправки на возраст, ИМТ и показатели МПК [274, 298]. В другом исследовании для пациентов с большими остеопоротическими переломами по FRAX (major fractures) были также характерны более низкие значения TBS, и это не зависело от возраста, ИМТ, пола и количества лет после менопаузы [232]. В настоящее время использовать TBS в качестве надежного предиктора риска переломов при ПГПТ пока не представляется возможным [123].

### 2.4.3 Менин в развитии костных нарушений у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ

Костные осложнения у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ имеют ряд отличий по сравнению со спорадической формой заболевания. Так, например, на момент постановки диагноза при МЭН-1, МПК, как правило, ниже [96, 170]. Также отмечался более низкий темп набора костной массы после ПТЭ у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ [295]. Причины этих отличий на сегодняшний день однозначно не установлены. Отчасти они могут быть обусловлены низким методологическим качеством исследований (например, использованием суррогатных маркеров вместо непосредственных значений МПК). Также к дополнительному снижению МПК при МЭН-1 могут приводить сопутствующие компоненты синдрома (например, гормонально-активные НЭН ЖКТ [243, 295]. Низкие темпы набора костной массы после хирургического лечения могут быть следствием большего объема операции и высокой частотой послеоперационного гипопаратиреоза [295].

Результаты фундаментальных и клинических исследований позволяют предположить наличие непосредственного влияния мутации в гене *MEN1* на костный метаболизм. В 2001 году Crabtree J.S. и соавт. продемонстрировали, что гомозиготная инактивация менина у мышей летальна уже на эмбриональном уровне, при этом у некоторых плодов развиваются грубые дефекты развития черепа и лицевого скелета [70]. Также делеция *MEN1* приводит к перинатальной смертности, формированию «волчьей пасти» и других дефектов черепа, возникающих вследствие нарушенной минерализации кости. Более того, отсутствие менина сопровождается нарушением формирования ребер [70, 100]. Поскольку кости черепа и лица формируются путем перепончатого (внутримембранозного) окостенения, возник вопрос о роли менина в дифференцировке мультимезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеобластный ряд и дифференцировке остеобластов.

В более поздних экспериментах на мышах с МЭН-1 неоднократно подтверждалось участие менина в регуляции нормального остеогенеза и набора костной массы [206]. У гетерозиготных нокаутированных по гену *MEN1* мышей (*Men1*<sup>+/-</sup>) МПК, а также объем трабекулярной кости и толщина кортикальной кости значительно меньше, чем у животных дикого типа. Также у *Men1*<sup>+/-</sup> мышей меньше остеобластов, остеокластов и ниже интенсивность минерализации, но количество остеоцитов выше. В то же время, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией менина наблюдается обратная картина: число остеобластов, интенсивность минерализации и костная масса выше, чем у здоровых животных [158, 190].

Частично это может объясняться нарушением межклеточных взаимодействий остеоцитов и остеобластов. Характерные для гаплонедостаточности менина изменения наблюдаются в костной ткани даже в том случае, если мутация затронула только остеоциты, а функция менина в остеобластах осталась интактной. Предположительно, это связано с изменением экспрессии остеоцитами С-Х-С мотива хемокина 10 (CXCL10), растворимого медиатора, стимулирующего остеокластогенез [191]. Для понимания роли менина в патогенезе костных нарушений при МЭН1-ассоциированном ПГПТ требуются дальнейшие фундаментальные исследования.

## 2.5 Поражение почечной ткани при первичном гиперпаратиреозе

Почки являются основным органом, регулирующим ионное и кислотно-основное равновесие внутренней среды организма. В сутки через гломерулярный фильтр проходит примерно 1000 мг элементарного кальция, при этом суточная кальциурия в норме как правило не превышает 100 – 200 мг. Оставшиеся 98 – 99 % отфильтрованного иона подвергаются реабсорбции в различных отделах нефрона. Транспорт ионов кальция в проксимальных

канальцах и в дистальном прямом канальце петли Генле происходит за счет клаудинов – белков плотных контактов эпителиальных клеток. Клаудины формируют катионселективные каналы, проницаемые для кальция. Параклеточный транспорт кальция в дистальных канальцах регулируется CaSR базолатеральной мембраны эпителиальных клеток. Ряд мутаций и полиморфизмы гена *CASR* ассоциированы с развитием нефролитиаза и/или нефрокальциноза. В дистальных отделах нефрона ключевая роль в реабсорбции кальция принадлежит специфическим селективным кальциевым TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) каналам, через которые осуществляется активный вход кальция в клетку [20]. ПТГ – основной гормон, повышающий экспрессию и активность TRPV5 каналов на поверхности эпителиальных клеток дистальных канальцев, данный эффект реализуется за счет связывания с PTH-1R [53]. В регуляции реабсорбции кальция в дистальных отделах нефрона принимают также участие белок  $\alpha$ Клото и фактор роста фибробластов 23 (FGF23) [20]. Кроме того, ПТГ обладает фосфатурическим действием за счет воздействия на натрий-фосфорные контранспортеры NaPi-IIa и NaPi-IIc клеток проксимального канальца. Нарушение функции или регуляции этих ионных каналов отмечено при всех фосфопенических состояниях почечного генеза [183]. Опосредованно ПТГ влияет на абсорбцию кальция и фосфатов в кишечнике. Воздействуя на активность CYP27B1 (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилазу) и CYP24A1 (1,25-дигидроксивитамин D-24-гидроксилазу) в почках он регулирует уровень кальцитриола в крови, который в свою очередь уже и запускает процессы всасывания ионов в кишечнике [183].

В условиях стойкой гиперсекреции ПТГ его влияние на почки будет проявляться в виде гиперкальциурии, гиперфосфатурии, полиурии и полидипсии. Клинически это будет способствовать развитию нефролитиаза/нефрокальциноза, а также нарушению фильтрационной и концентрационной функций почек.



В западных странах распространенность симптомного нефролитиаза снизилась примерно с 80 % случаев в более ранних работах до 7 – 20 % в настоящее время [299]. Однако при активном скрининге с применением визуализирующих методов исследования частота «бессимптомных» конкрементов в почках может быть выше и достигать 25 – 55 % [61]. В недавнем крупном исследовании ( $n = 792$ ) с использованием КТ почек, как наиболее чувствительного метода, распространенность кальцификации составила 23 %, достоверных различий по полу выявлено не было. В общей сложности у 76 пациентов (12 %) был верифицирован нефролитиаз и у 75 пациентов (12 %) – нефрокальциноз, в 1 % случаев отмечались сочетанные нарушения. Пациенты с кальцификацией почек имели более высокие уровни ионизированного кальция, иПТГ и суточной кальциурии ( $p < 0,01$  для всех). Для пациентов с нефрокальцинозом по сравнению с лицами с нефролитиазом были характерны более высокие значения фосфатемии и кальций-фосфорного произведения ( $p < 0,05$  для всех) [87]. Такой разброс в частоте структурных нарушений почек может быть обусловлен как различиями в применяемых методиках (доступность УЗИ, КТ; уровень специалиста, проводящего исследование и т.д.), так и особенностями самой исследуемой популяции (наличие других факторов, способствующих камнеобразованию). По данным Silverberg S.J. и соавт., несколько чаще нефролитиаз определяется у мужчин и у пациентов более молодого возраста независимо от пола [299].

Патогенез повышенного камнеобразования при ПГПТ до конца не изучен. Гиперкальциурия рассматривается в качестве основного предиктора, предрасполагающего к формированию нефролитиаза/нефрокальциноза, однако ее вклад в развитие данных процессов у пациентов с ПГПТ остается дискуссионным. В ряде работ были выявлены достоверные различия в показателях суточной кальциурии у пациентов с нефролитиазом по сравнению с лицами без структурных нарушений в почках [67, 246, 306], в других они были сопоставимы [110, 301]. Starup-Linde J. и соавт. ( $n = 177$ ) не выявили

достоверных различий в уровне суточной кальциурии. Тем не менее, кальций-креатининовое соотношение было выше у пациентов с ПГПТ с кальцификацией почек, чем у лиц без нее ( $0,91 \pm 0,28$  против  $0,74 \pm 0,40$  ммоль/ммоль,  $p = 0,02$ ). После применения множественного регрессионного анализа ни один из предложенных биохимических маркеров (иПТГ, 25(OH)D, кальцитриол, общий кальций, суточная кальциурия) не продемонстрировал хорошей предиктивной способности [308]. После успешной ПТЭ риск прогрессирования/рецидивирования нефролитиаза постепенно снижается, в связи с чем, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, выраженная гиперкальциурия более 10 ммоль/сутки (400 мг/сут) вынесена как отдельное абсолютное показание к хирургическому вмешательству [14].

Данные о потенциальном влиянии других биохимических нарушений на развитие нефролитиаза/нефрокальциноза ограничены. Обсуждается вклад таких факторов как снижение экскреции магния с мочой, гиперурикозурия, гипероксалурия, гипоцитратурия или цистинурия [226]. Отдельно выделяются генетические причины, в том числе полиморфизмы гена *CASR* [354]. В работе Vezzoli G. и соавт. было показано, что гаплотип гена *CASR* R990G ассоциирован с 13-кратным популяционным повышением риска мочекаменной болезни [338]. Scillitani A. и соавт. выявили повышение риска нефролитиаза в 3,8 раз у пациентов с ПГПТ при наличии гаплотипа AGQ [286]. В другом исследовании итальянской популяции (анализировались три полиморфизма – A986S, R990G, Q1011E) с развитием нефролитиаза также был ассоциирован только полиморфизм R990G [67].

ПГПТ может приводить к снижению фильтрационной функции почек, хотя патогенетические ассоциации между этими состояниями остаются не до конца понятными. В поддержку данной взаимосвязи выступают результаты крупного исследования PEARS с включением 1424 пациентов с бессимптомным ПГПТ и более 7000 лиц из группы контроля. Для лиц с ПГПТ отмечалось значимое

повышение риска почечной недостаточности и нефролитиаза, скорректированные отношения рисков (ОР) составили 13,83 (95 % ДИ: 10,41 – 18,37) и 5,15 (95 % ДИ: 2,69 – 9,83), соответственно [365]. Гипокальциемия была ассоциирована с повышенным риском смертности от всех причин в краткосрочной перспективе, а уровень иПТГ выступал в качестве прогностического неблагоприятного фактора для всех исходов. Кроме того, уровни креатинина, а также щелочной фосфатазы (ЩФ) стали независимыми предикторами смертности в краткосрочной перспективе ( $\leq 3$  лет) [367].

Помимо биохимических отклонений в параметрах кальций-фосфорного обмена, у пациентов с ППТ присутствуют и другие факторы риска почечной недостаточности, способные усугубить ее течение – возраст, дегидратация, нефролитиаз, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия (АГ) и др. Более подробная информация представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Факторы риска прогрессирования ХБП при ПГПТ

| Фактор риска ХБП          | Особенности при ПГПТ  |
|---------------------------|---|
| Пожилой возраст           | Пик заболеваемости ПГПТ приходится на возраст 50 – 70 лет у женщин [363].   |
| Хроническая дегидратация  | Хроническая дегидратация чаще развивается вследствие осмотического диуреза, вызванного массивной гиперкальциурией. Она может дополнительно усугубляться другими осмотически активными веществами эндогенного или экзогенного происхождения [301].   |
| Конкременты в почках      | Нефролитиаз может способствовать тубулоинтерстициальной нефропатии, гидронефрозу (при коралловидных конкрементах). Имеются данные о том, что чрезмерная активация внутрипочечной инфламмосомы ответственна за развитие терминальной почечной недостаточности при оксалатно-кристаллической нефропатии, которая отмечена для пациентов с ПГПТ [67, 179]. |
| Эндотелиальная дисфункция | ПТГ способен оказывать прямое действие на эндотелиальные клетки, так как участвует в экспрессии эндотелиальных проатерогенных и провоспалительных цитокинов. Кроме того, PTH-R1 присутствуют в эндотелиоцитах капилляров клубочка и проксимальных почечных канальцах [36, 62].  |
| Инсулинорезистентность    | ПГПТ ассоциируется с большей частотой инсулинорезистентности [357].   |
| Ожирение                  | Большинство исследований указывает на более высокую распространенность ожирения среди пациентов с ПГПТ, чем в общей популяции. Лица с ожирением имеют больший вес опухоли ОЩЖ, более высокие показатели иПТГ в до- и послеоперационном периоде, более выраженные клинические проявления заболевания [26].   |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Артериальная гипертензия | По данным зарубежных исследований частота АГ при ПГПТ составляет 40 – 60 %, в исследованиях русской популяции в старших возрастных группах она может достигать 94 % [6]. По результатам анализа американской базы данных National Inpatient Sample (n = 37992) наличие ПГПТ независимо определяло риск развития артериальной гипертензии (ОШ 1,3; $p < 0,0001$ ) [156]. |
|--------------------------|---|

В соответствии с KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO, 2024), под термином ХБП понимают патологические изменения структуры или функции почек, которые присутствуют в течение как минимум 3 месяцев и имеют значимые последствия для здоровья. При этом в классификации ХБП учитывается причина, стадия в зависимости скорости клубочковой фильтрации (СКФ, C1–C5), степень альбуминурии (A1–A3). Оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине расчетной СКФ (рСКФ), признанной в качестве параметра, наиболее полно отражающего количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением «неэкскреторных» функций [167]. По данным литературы, снижение рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определяется в 12 – 20 % случаев ПГПТ, при этом чаще всего на уровне ХБПС3. Частота более выраженных нарушений ( $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ХБПС4-5), как правило, не превышает 1 – 2 % [36, 62]. Пациенты с ПГПТ и ХБП были старше, имели более высокие уровни 25(ОН)D и более низкие уровни кальцитриола, чаще страдали от АГ. Таким образом, именно традиционные фактора риска, а не сами нарушения минерального обмена, были ассоциированы с более низкими значениями рСКФ при бессимптомном течении ПГПТ [102, 340]. Оценка концентрации белка цистатина С, относящегося к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, открывает дополнительные перспективы диагностики ранних доклинических стадий ХБП, в том числе при ПГПТ. По данным Ermetici F. и соавт., у 18,4 % пациентов с ПГПТ с рСКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровни цистатина С превышали

95-й процентиль контрольной группы, что соответствовало доклинической ХБП, и было связано с наличием АГ и инсулинорезистентности [102].

Нарушение концентрационной функции происходит по причине прямого токсического действия гиперкальциемии и гиперкальциурии на клетки канальцев почек. Возникающая при этом полиурия сопровождается выраженной дегидратацией, потерей электролитов – прежде всего натрия, калия, магния и фосфатов. При развитии хронической почечной недостаточности изостенурия может проявляться раньше, чем снижение рСКФ. Данные литературы по концентрационной функции почек при ПГПТ противоречивы и не позволяют оценить распространенность этого нарушения. В исследовании Hedback G. и соавт. снижение осмоляльности мочи менее 600 мосмоль/л отмечалось у 28 % пациентов с ПГПТ. При этом нарушение концентрационной функции почек (наряду с такими факторами, как пожилой возраст, мужской пол, снижение рСКФ, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД и большой объем удаленной опухоли) стало значимым фактором риска смертности [137].

## 2.6 «Неклассические мишени» при первичном гиперпаратиреозе

ПГПТ может приводить не только к «классическим» осложнениям со стороны костной и мочевыводящей систем, но и может быть ассоциирован с сердечно-сосудистыми, нервно-мышечными и суставными нарушениями, ухудшением качества жизни и повышенным риском злокачественного поражения – ЖКТ, мочевыделительной системы, множественной миеломы, рака молочной железы и др. Тем не менее, единственным кардиоваскулярным осложнением, состояние которого улучшается после ПТЭ, остается гипертрофия левого желудочка, в то время как данные об обратимости АГ, кальцификации клапанов, повышенной сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции остаются противоречивыми. Хирургическое лечение способствует улучшению когнитивных функций и нейропсихического статуса при манифестных формах

ПГПТ, в то время как при бессимптомной форме однозначные выводы сделать сложно [91, 189, 261]. Пока ни одно из доступных исследований не подтвердило снижение риска рака у пациентов после радикальной ПТЭ [342].

В общей популяции уровень иПТГ коррелирует с развитием метаболического синдрома и повышенным риском кардиоваскулярной патологии, однако «метаболические» эффекты ПТГ и других показателей минерального обмена при патологии ОЦЖ до конца не изучены. В ряде исследований было продемонстрировано увеличение частоты сахарного диабета и инсулинорезистентности при ПГПТ. Согласно метаанализу Sun Q. и соавт. у пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля отмечались более высокие показатели инсулина и индекса НОМА-IR, при этом гликемия натощак была выше только в случае гиперкальциемической формы заболевания. Относительно ИМТ обе группы были сопоставимы [314]. Исследование SIPH (Scandinavian Investigation of PHPT) с 5-летним сроком наблюдения не выявило преимуществ ПТЭ в снижении показателей глюкозы/инсулина, жировой массы или холестерина при бессимптомном ПГПТ [117]. С другой стороны, на примере датской популяции напротив продемонстрировано снижение холестерина через 3 месяца после ПТЭ при легком течении заболевания, однако в работе не оценивались показатели инсулинорезистентности [89].

ПГПТ ассоциирован с повышенным риском АГ, частота в когорте пациентов с опухолевым поражением ОЦЖ составляет в среднем 40 – 65 %, тем не менее, результаты исследований о влиянии ПТЭ на показатели артериального давления остаются противоречивыми [256]. По данным метаанализа Kalla A. и соавт. (National Inpatient Sample, n = 37 922), ПГПТ был диагностирован в 0,1 % случаев. Наличие ПГПТ среди госпитализированных больных увеличивало риск гипертензии на 30 % [156].

Увеличение смертности от ССЗ у пациентов с манифестным течением ПГПТ хорошо продемонстрировано в крупных эпидемиологических исследованиях скандинавской популяции. Проведение ПТЭ способствует

снижению сердечно-сосудистой смертности, но, несмотря на ремиссию заболевания, она остается повышенной в течение длительного времени, что косвенно указывает на необратимость кардиоваскулярных нарушений при ПГПТ [256]. В проспективном исследовании Clifton-Bligh P.B. и соавт. ( $n = 561$ ) также подтвердили повышение риска смертности среди пациентов с ПГПТ по сравнению с группой контроля, относительная выживаемость (ОВ) за 10-летний период была значимо ниже общепопуляционных значений и составила 86,8 % (95 % ДИ: 84,9 – 86,2,  $p < 0,001$ ). При этом авторы не получили достоверной разницы в показателях ОВ между группами с хирургическим и консервативным лечением ПГПТ, а также не обнаружили взаимосвязи между повышенным риском смертности от ССЗ и исходным уровнем сывороточного кальция. Повышение смертности от ССЗ зависело от наличия других сердечно-сосудистых факторов риска, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и АГ [64].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – важный предиктор ССЗ и смертности в общей популяции. Выявлено, что ПТГ может оказывать воздействие на процессы, ведущие к развитию ГЛЖ, как одной из наиболее часто выявляемой кардиоваскулярной патологии у пациентов с ПГПТ [130]. Однако до конца патогенетические механизмы развития ГЛЖ при ПГПТ остаются неизвестными. Метаанализ 15 исследований ( $n = 457$ ) подтвердил достоверное снижение массы левого желудочка после ПТЭ в среднем на 12,5 % (11,6 г/м). В большинстве случаев указанные изменения наблюдались спустя 6 месяцев после ПТЭ. Максимальный положительный эффект хирургического лечения в отношении ГЛЖ отмечался у пациентов с наиболее высокими показателями ПТГ [217].

В литературе ограничены данные о связи между ПГПТ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Тем не менее, некоторые популяционные исследования указывают на ассоциации повышенного уровня ПТГ и развития ХСН, вероятно обусловленные прямыми эффектами гормона на кардиомиоциты,



эндотелиоциты и гладкомышечные клетки сосудов [256]. Крупное исследование Wannamethee S.G. и соавт., в котором приняли участие 3731 мужчин в возрасте 60 – 79 лет без установленного ранее ССЗ, показало, что уровень ПТГ  $\geq 55,6$  пг/мл связан с повышенным риском развития ХСН. Более высокий риск сохранялся и после коррекции на другие сердечно-сосудистые факторы, такие как АГ, почечная дисфункция и функция легких. Это не зависело от других маркеров минерального обмена – показателей кальция, фосфора и 25(ОН)D.

К наиболее частым нарушениям проводимости, регистрируемым у пациентов с ПГПТ и умеренной/выраженной гиперкальциемией, относится укорочение интервала QT. В ряде случаев оно может сочетаться с удлинением интервала PR и комплекса QRS [256]. Укорочение интервала QT – известный фактор риска возникновения аритмий и внезапной сердечной смерти [245].

Данные о взаимосвязи ПГПТ с атеросклерозом ограничены. Для пациентов с бессимптомным и симптомным ПГПТ по сравнению с контролем отмечался более высокий индекс коронарного кальция, однако его уровень был ассоциирован с наличием ХБП, а не со значениями иПТГ или кальция крови [173]. У пациентов с манифестным ПГПТ продемонстрировано значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМСА), что является мощным предиктором системного атеросклеротического процесса и острых цереброваскулярных событий [244]. Хотя в другом исследовании случай-контроль (n = 204) связи между ПГПТ и наличием атеросклеротических бляшек в каротидных и бедренных артериях, а также ТКИМСА выявлено не было [307]. Обратимость атеросклеротических процессов после радикальной ПТЭ вызывает сомнения [84].

## 2.7 Нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза, современные подходы к дифференциальной диагностике

Нормокальциемический ПГПТ (нПГПТ) – одна из форм заболевания, при которой наблюдается стойкое повышение уровня иПТГ при сывороточной концентрации альбумин-скорректированного кальция ( $Ca_{\text{скорр.}}$ ) и/или ионизированного кальция (определенного прямым методом) в пределах референсного диапазона лаборатории. Диагноз устанавливается на основании динамических лабораторных измерений в течение более чем 3 мес. только после исключения различных причин ВГПТ [285].

Механизмы, лежащие в основе развития нПГПТ, в настоящее время остаются неизвестными. Было предложено несколько гипотез, однако, они сильно отличаются друг от друга, не исключается сочетание различных факторов. Наиболее распространено мнение о том, что нПГПТ представляет собой раннюю или более легкую форму классического варианта ПГПТ. Учитывая, что в общей популяции уровень кальция крови в норме может колебаться в пределах 0,5 ммоль/л (2 мг/дл), допускается, что повышенные уровни иПТГ в сыворотке крови первоначально увеличивают значения кальциемии в пределах нормального диапазона. Другими словами, концентрации иПТГ становятся неадекватно повышенными относительно физиологических значений  $Ca^{++}$  в сыворотке крови [368]. В исследовании Lowe Н. и соавт. развитие гиперкальциемии определялось у 7/37 пациентов с нПГПТ при среднем сроке наблюдения в 3 года (мин. 1 год, макс. 7 лет) [195], в то время как в работе Cusano N.E. и соавт. за 8 лет только у 1/64 человека развился гиперкальциемический ПГПТ, а у 13/64 сохранились биохимические признаки нПГПТ [73]. Вклад в прогрессирующее повышение уровня иПТГ могут вносить пожилой возраст и менопаузальный статус. Пожилой возраст ассоциирован со снижением продукции  $1,25(OH)_2D$ , а также абсорбции кальция в кишечнике вследствие относительной «резистентности» энтероцитов

к действию витамина D. В отсутствие терапии это приводит к хронической стимуляции ОЦЖ [368]. Maruani G. и соавт. выдвинули гипотезу о наличии комбинированной резистентности к ПТГ в целевых органах (костях и почках). Несмотря на сопоставимые уровни иПТГ, у пациентов с нПГПТ отмечались более низкие показатели маркеров костной резорбции и уровней  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Кроме того, у пациентов с нПГПТ по сравнению с гиперкальциемической группой наблюдалась менее выраженная кальциурия в утренней порции мочи и реабсорбция кальция почками, а также более низкая экскреция фосфатов [212]. Существует мнение, что в ряде случаев нПГПТ может сочетаться с ВГПТ вследствие более низких уровней свободного, но не общего  $25(\text{OH})\text{D}$ . Сохранение общего показателя  $25(\text{OH})\text{D}$  в целевом диапазоне при иммунохемилюминесцентном анализе может быть объяснено более высокими концентрациями витамин D-связывающего глобулина, которые могут маскировать дефицит витамина D [347].

Информация о распространенности нПГПТ противоречива в связи с отсутствием единого алгоритма дифференциальной диагностики с ВГПТ. По данным разных авторов, частота нПГПТ варьирует от 0,4 до 16,7 % [2]. Стоит отметить, что распространенность может меняться с течением времени в связи с пересмотром первоначального диагноза. В крупном популяционном исследовании с периодом наблюдения более 8 лет диагноз нПГПТ первоначально был поставлен в 3,1 % случаев, однако уже через 8 лет более чем у 75 % пациентов он был заменен на ВГПТ [73].

Клинические проявления нПГПТ могут быть аналогичными для гиперкальциемической формы заболевания, однако данные по их распространенности остаются противоречивыми. В ряде исследований, выполненных в специализированных центрах, была продемонстрирована сопоставимая частота осложнений со стороны костной системы (снижение МПК по данным DXA, низкоэнергетические переломы (НЭП)), в других работах эти результаты не подтвердились [368]. В систематическом обзоре Cusano N.E.

и соавт. резюмировали имеющиеся данные и показали, что распространенность остеопороза при нПГПТ варьирует от 15 до 57 %, а НЭП – 11 – 21 % случаев. Авторы отметили, что большинство работ проводилось в референс-центрах, что неизбежно могло привести к смещению выборки и увеличению частоты выявленных осложнений в связи с активным скринингом [72]. Данные о частоте нефролитиаза/нефрокальциноза также противоречивы. По результатам исследований, выполненных в специализированных центрах, частота нефролитиаза достигала 18 – 29 %, в то время как в других когортных исследованиях она не превышала 10 % [368].

Актуальной проблемой остается верификация диагноза нПГПТ, ведь именно от этого зависит дальнейшая лечебная тактика. ВГПТ предполагает исключительно медикаментозную коррекцию, в то время как при подтверждении диагноза ПГПТ в большинстве случаев требуется хирургическое лечение. В первую очередь необходимо исключить наиболее частые причины вторичного повышения уровня иПТГ, такие как дефицит/недостаточность витамина D и ХБП (особенно при 3 – 5-й стадии). Основные причины вторичного повышения уровня иПТГ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Причины вторичного повышения ПТГ

| Основные приобретенные причины ВГПТ  | Наследственные заболевания, ассоциированные с ВГПТ                                  |
|--|---|
| Дефицит/недостаточность витамина D<br>( $<20$ нг/мл( $50$ нмоль/л)/ $<30$ нг/мл( $75$ нмоль/л))  | Витамин D-зависимый рахит I типа<br>(недостаточность почечной 1-альфа-гидроксилазы) |
| Недостаточное потребление кальция, строгое вегетарианство (рекомендуемые нормы потребления для женщин в постменопаузе – $1200$ мг/день; для мужчин $51 - 70$ лет – $1000$ мг/день и $1200$ мг/день для мужчин старше $70$ лет)   | Витамин D-зависимый рахит II типа<br>(аномалия VDR)                                 |
| Нарушение трансформации $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и другие метаболиты: <ul style="list-style-type: none"> <li>хроническая болезнь почек (СКФ <math>&lt; 60</math> мл/мин/<math>1,73</math> м<sup>2</sup>)</li> <li>печеночная недостаточность (II – IV ст.)</li> </ul>   |   |
| Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся мальабсорбцией (целиакия, воспалительные заболевания кишечника, бариатрические вмешательства и др.)  |   |
| Потеря кальция с мочой (ренальная гиперкальциурия)   |   |
| Нарушения обмена фосфора <ul style="list-style-type: none"> <li>гиперфосфатемия</li> <li>фосфопеническая остеомаляция</li> </ul>   |   |
| Прием лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм витамина D и гомеостаз кальция: <ul style="list-style-type: none"> <li>препараты лития</li> <li>антирезорбтивная терапия (бисфосфонаты, деносумаб)</li> <li>диуретики</li> <li>глифлозины (ингибиторы НГЛТ-2)</li> <li>ингибиторы протонной помпы</li> <li>антидепрессанты</li> <li>антикоагулянты</li> </ul> |   |

В утвержденных отечественных клинических рекомендациях для дифференциальной диагностики между нПГПТ и ВГПТ рекомендовано проведение провокационных тестов с препаратами витамина D (колекальциферолом/альфакальцидолом/кальцитриолом) и/или гидрохлоротиазидом (при гиперкальциурии), указаны критерии постановки диагноза. При ВГПТ данная терапия приводит к нормализации иПТГ при сохранении нормокальциемии. Для ПГПТ характерно отсутствие значимой динамики или повышение иПТГ по сравнению с исходными значениями, часто в сочетании с развитием гиперкальциемии [14]. Однако, в клинических рекомендациях отсутствует информация о тактике ведения в спорных случаях, например, при сохранении нормокальциемии и снижении (но не нормализации) уровня иПТГ (после проведения одной из проб нет указания на возможность проведения нескольких проб у пациентов с сочетанными причинами развития ВГПТ).

## 2.8 Методы топической диагностики

Обычно ОЦЖ располагаются по задней поверхности щитовидной железы, у ее верхних и нижних полюсов. Их количество может сильно варьировать от 3 до 12. Примерно в 83 % наблюдений отмечается по 2 верхние и 2 нижние железы, в 13 % – более 4-х ОЦЖ, при этом они могут представлять собой как рудиментарные остатки нормально расположенных желез, так и быть истинными дополнительными ОЦЖ [8]. Эктопическое расположение ОЦЖ составляет до 22 % наблюдений, чаще в паренхиме тимуса и ЩЖ, а также позади пищевода. Liu Z. и соавт., изучая развитие тимуса и ОЦЖ с начала 6-й недели эмбриогенеза, доказали, что эктопированные ОЦЖ появляются уже на 7-й неделе эмбриогенеза в ходе исследования *whole-mount in situ hybridization* для *GCM2*. Миграция ОЦЖ во время развития плода из исходного местоположения в конечное юкстатиреоидное объясняет вариабельность локализаций ОЦЖ.

Нахождение эктопированных ОЩЖ также напрямую зависит от опыта хирурга, выполняющего ПТЭ [15].

Применение визуализирующих методов исследования обязательно при подготовке пациентов к запланированному хирургическому лечению, и они не показаны для верификации диагноза ПГПТ. Основная задача, на которую направлена предоперационная топическая диагностика образования ОЩЖ – подготовка пациентов к селективной операции. Для планирования эффективного хирургического лечения необходима информация о точной локализации образования. Тем не менее, отсутствие положительных результатов визуализации не должно препятствовать проведению ПТЭ у пациентов с абсолютными показаниями, в таком случае проводится ревизионная операция. К методам первой линии инструментальной диагностики при ПГПТ относятся УЗИ и радионуклидные исследования (планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ). Методы второй линии – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением. Дополнительные методы исследования – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [14].

УЗИ – это неинвазивный и широкодоступный метод, который позволяет одновременно оценить сопутствующую патологию щитовидной железы, в частности узловые образования, которые могут потребовать проведение предоперационной пункционной биопсии. Аденома ОЩЖ чаще визуализируется как гипоэхогенное образование округлой или овальной формы, очерченное изоэхогенной линией и контрастирующее с вышележащей гиперэхогенной тканью щитовидной железы. В ряде случаев могут определяться кальцинаты и кистозная дегенерация. Чувствительность УЗИ составляет

76 – 87 %, прогностическая ценность положительного результата – 93 – 97 %, а диагностическая точность – 88% [56].

Радиоизотопная диагностика ОЩЖ направлена на оценку топографических характеристик образований, а также их функциональной (метаболической) активности. Данная методика основывается на способности паратиреоцитов избирательно захватывать и длительно удерживать радиофармпрепарат (РФП), испускающий гамма-излучение, которое регистрируется детекторами гамма-камеры. Наибольшее распространение получил РФП на основе изотопа технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ) и лиофилизата метоксиизобутилизонитрила (МИБИ,  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил). В настоящее время в основном применяются двухфазная сцинтиграфия в режиме планарных снимков и ОФЭКТ. В отличие от планарной сцинтиграфии, представляющей изображение накопления РФП в одной плоскости, ОФЭКТ позволяет получить несколько десятков томографических срезов с трехмерной реконструкцией. Гибридная технология ОФЭКТ/КТ дает дополнительную информацию об анатомическом расположении патологически измененных ОЩЖ, а также помогает дифференцировать аномальное накопление РФП от физиологического [23]. Результаты метанализа продемонстрировали преимущества в чувствительности метода ОФЭКТ-КТ (86 %) по сравнению с ОФЭКТ (74 %) и планарной сцинтиграфией (70 %) [56].

МСКТ с контрастным усилением – ценный метод топической диагностики, особенно для визуализации эктопических медиастинальных ОЩЖ [56]. Аденомы характеризуются более низкой начальной плотностью при нативном исследовании, значимым приростом плотности в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества в венозную и отсроченную фазы по сравнению с тканью щитовидной железы. При использовании определенных режимов чувствительность метода может достигать более 87 %, в том числе при множественных поражениях. С другой стороны, количество ложноположительных результатов при МСКТ достигает



самых высоких значений среди всех методов топической диагностики. К дополнительным недостаткам относятся лучевая нагрузка, стоимость и необходимость использования йодсодержащего контраста (потенциальная нефротоксичность) [305]. Перспективным представляется проведение 4D-КТ или КТ-ангиографии с толщиной срезов в 1 мм и одновременной оценкой перфузии крови в ОЩЖ в единицу времени. Недавний метаанализ 34 исследований с участием 2563 пациентов показал совокупную чувствительность 4D-КТ на уровне 81 % (95 % ДИ: 75 – 87 %) [169]. Однако данная технология сопряжена с еще большей лучевой нагрузкой и высокой стоимостью.

МРТ имеет те же ограничения, что и МСКТ, не обладает какими-либо преимуществами, кроме отсутствия лучевой нагрузки, и в дополнение к высокой стоимости и большим временным затратам на получение изображения, характеризуется меньшей чувствительностью (64 – 84 %). При проведении МРТ, измененная ОЩЖ обычно представляет собой структуру от изо- или гипоинтенсивной плотности на T1-взвешенных изображениях и от изо- до гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях, по сравнению с щитовидной железой [8].

ПЭТ-КТ исследования при ПГПТ могут быть рекомендованы пациентам с отрицательными результатами других методов топической диагностики. Имеется опыт применения ряда РФП для визуализации гиперфункционирующих ОЩЖ, к наиболее известным относятся  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза и меченные радиоизотопами аналоги холина. По данным систематического обзора Broos W.A.M. и соавт., в который суммарно вошло 11 исследований, совокупная частота обнаружения образований ОЩЖ при использовании ПЭТ-КТ с аналогами холина составила 97 %, что сопоставимо с результатами сцинтиграфии [46].

При необходимости дифференциальной диагностики образований ОЩЖ с другими патологическими образованиями в области шеи (узлами щитовидной железы, лимфатическими узлами, кистами) пациентам с ПГПТ может быть

рекомендована тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ с последующим анализом уровня иПТГ в аспирате. Цитологическое исследование ОЩЖ не проводится ввиду сложности дифференциальной диагностики с фолликулярными опухолями щитовидной железы. Кроме того, цитологическое исследование не позволяет дифференцировать доброкачественное от злокачественного поражения ОЩЖ [8].

## 2.9 Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза:

влияние на «органы-мишени» и послеоперационные осложнения

ПТЭ – единственный радикальный метод лечения ПГПТ. Медикаментозная терапия способна воздействовать на отдельные проявления гиперпаратиреоза, но ни один из доступных на сегодняшний день препаратов не в состоянии полностью устранить заболевание. Кроме того, консервативное наблюдение и медикаментозная терапия экономически менее выгодны, даже в случае бессимптомного ПГПТ. ПТЭ показана всем пациентам моложе 50 лет, при наличии значимых отклонений в показателях фосфорно-кальциевого обмена (в том числе при гиперкальциурии более 10 ммоль/сутки (400 мг/сутки)), костных осложнений заболевания, структурных и функциональных нарушений со стороны почек. Преимущества хирургического лечения заключаются в нормализации уровня кальция и устранении ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, значимом улучшении состояния «органов-мишеней». К дополнительным эффектам можно отнести потенциальные улучшения со стороны сердечно-сосудистой и нейрокогнитивной систем, желудочно-кишечного тракта, повышение качества жизни, однако эти изменения все еще требуют подтверждения в крупных РКИ. ПТЭ может быть также рекомендована при бессимптомном ПГПТ по желанию самого пациента, однако необходима оценка соотношения риска/пользы от операции [14].

### 2.9.1 Влияние паратиреоидэктомии на костную систему

Хирургическое лечение способствует приросту МПК, снижению пористости трабекулярной кости и увеличению толщины кортикального слоя как в случае симптомного, так и бессимптомного ПГПТ [14]. По данным Silverberg S.J. и соавт., средний прирост МПК в поясничном отделе позвоночника в течение года может достигать 8 % и 12 % при 10-летнем сроке наблюдения, для проксимального отдела бедра – 6 и 14 %, соответственно. Значимых изменений в МПК лучевой кости не наблюдалось, что указывает на необратимость потери кортикального слоя вследствие повышенной эндокортикальной резорбции [300]. При динамическом наблюдении за пациентами с бессимптомным ПГПТ в течение 15 лет снижение МПК в бедренной кости и дистальном отделе предплечья у пациентов составило 10 % и 35 %, соответственно [279]. По результатам менее продолжительных РКИ также были отмечены преимущества ПТЭ в отношении прироста МПК во всех отделах скелета по сравнению с консервативной тактикой [43, 97, 196].

Не вызывает сомнений значимый прирост МПК после ПТЭ, однако доказательств прямой связи между увеличением плотности костей и снижением риска переломов в данной популяции пациентов пока недостаточно. По данным Vestergaard P. и соавт., успешно проведенная ПТЭ снижала риск новых переломов в сравнении с консервативным ведением пациентов (ОР 0,69, ДИ [0,56; 0,84]) [336]. Результаты метаанализа Yeh Z. и соавт., в который по данному вопросу суммарно было включено 3 работы, показали некоторое снижение частоты компрессионных переломов позвоночника (ОР 0,18; 95 % ДИ: 0,02 – 1,48; на 7 % меньше) и переломов другой локализации (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,19 – 3,44; на 1 % меньше). В то же время авторы указали на низкое качество полученных данных, что не позволяет сделать однозначные выводы [362].

Имеется дополнительная информация о динамике TBS и результатах HRpQCT после ПТЭ. В одних исследования значения TBS через 1 – 2 года после

операции нарастали, в то время как в других положительной динамики не отмечалось. Остается неизвестным, можно ли расценивать улучшения TBS в качестве предиктора снижения риска переломов позвонков. По данным HRpQCT дистального отдела лучевой и большеберцовой костей через 2 года после ПТЭ фиксировалось улучшение параметров объемной МПК во всех отделах, а также увеличение толщины кортикального слоя, жесткости кости и ее устойчивости к нагрузкам [297].

### 2.9.2 Влияние паратиреоидэктомии на функцию и структурные изменения почек

Хирургическое лечение не устраняет уже развившиеся структурные нарушения в почках в виде нефрокальциноза/нефролитиаза, но может предотвратить их прогрессирование. В более ранних работах было показано, что после ПТЭ вероятность развития новых конкрементов в почках снижается, однако риск рецидива сохраняется в течение долгого времени. Mollerup C.L. и соавт. продемонстрировали значимое снижение количества госпитализаций по поводу почечных колик в течение 5 лет после ПТЭ (исходно ОШ 40,6; 95% ДИ: 31 – 53,3 vs. после операции ОШ 16,9; 95% ДИ: 12,1 – 23,6). Однако для пациентов с ПГПТ-ассоциированным нефролитиазом до операции риск рецидива по сравнению с контролем был выше в 27 раз. К факторам риска формирования новых конкрементов в послеоперационном периоде относились молодой возраст (младше 60 лет) и наличие нефролитиаза до ПТЭ [227]. Результаты более поздних работ были более оптимистичными. В исследованиях Rowlands C. и соавт (средний срок наблюдения около 4 лет (0,25 – 9 лет)) и Elkoushy M.A. и соавт. (ретроспективный анализ баз данных специализированных центров за период 2006 – 2011 гг.) рецидив нефролитиаза регистрировался в 1,5 и 3,5 % случаев, соответственно [95, 278]. При логистическом регрессионном анализе предикторами камнеобразования

были мужской пол (скорр. ОШ 6,8; 95 % ДИ: 5,3 – 7,2,  $p = 0,01$ ) и послеоперационная гиперкальциемия (скорр. ОШ 1,48; 95 % ДИ: 1,33 – 2,12,  $p = 0,02$ ) [95]. Ожидается, что после успешной ПТЭ будет устранена избыточная экскреция кальция с мочой, что также будет способствовать снижению риска рецидивирующего нефролитиаза. Однако персистирующая гиперкальциурия может сохраняться примерно в 30 % наблюдений, что может быть связано с ее дооперационными значениями и наличием гиперплазии ОЦЖ [250].

Несмотря на то, что одним из абсолютных показаний к ПТЭ является снижение  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , данных о преимуществах ПТЭ в отношении фильтрационной функции почек пока недостаточно. По результатам РКИ, проведенных в популяции пациентов с бессимптомным ПГПТ, значимых улучшений фильтрационной функции почек не наблюдалось [43, 267, 318].

### 2.9.3 Послеоперационные осложнения

Эффективность хирургического лечения может превышать 95 % независимо от объема операции при условии ее выполнения опытными хирургами. Есть некоторые разночтения в том, кого считать такими специалистами. Тем не менее, большинство исследователей сходятся на том, что проведение не менее 50 ПТЭ в год является достаточным [40]. В настоящее время используются два основных подхода в хирургическом лечении ПГПТ – селективная ПТЭ и ревизионные операции (односторонняя или двусторонняя ревизия шеи). Селективная ПТЭ (или «минимально инвазивная ПТЭ») считается мировым стандартом хирургического лечения при солитарном поражении ОЦЖ, так как подтвердила свою высокую эффективность (95 – 98 %) в сочетании с низким риском послеоперационных осложнений (1 – 3 %). Билатеральная ревизия шеи не теряет своей актуальности при негативных, сомнительных или дискордантных результатах топической

диагностики, отсутствии четких данных о расположении образования ОЩЖ, наличии множественного поражения ОЩЖ или отсутствии адекватного снижения интраоперационного иПТГ, а также для пациентов с литий-индуцированным гиперпаратиреозом [14].

Тяжелые хирургические осложнения после ПТЭ достаточно редки. По данным специализированных центров, стойкий парез возвратного гортанного нерва наблюдается в 1 % случаев, послеоперационная гематома – в 0,5 %, персистенция или рецидив заболевания – в 2 – 5 % [40]. Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства как правило наблюдается в случае множественного поражения ОЩЖ, при наследственных формах ПГПТ (особенно при МЭН-1), атипичном расположении образований ОЩЖ, карциномах ОЩЖ, отсутствии достаточного опыта у хирурга [14].

Гипокальциемия относится к наиболее частым осложнениям раннего послеоперационного периода и в основном носит транзиторный характер, реже развиваются стойкие нарушения. В ряде случаев применяется аутотрансплантация ОЩЖ для снижения риска стойкого гипопаратиреоза, однако это не влияет на транзиторную гипокальциемию, поскольку реимплантированные железы восстанавливают нормальную функцию примерно через 4 – 14 недель после операции [90]. Снижение уровня кальция сыворотки крови может быть обусловлено длительной супрессией нормальных ОЩЖ, отеком послеоперационной области или синдромом «голодных костей». Риск хронического гипопаратиреоза значительно возрастает при проведении сочетанных операций, например, ПТЭ с тиреоидэктомией или диссекцией центральной клетчатки шеи. По результатам метаанализа с включением 12 743 случаев ПТЭ, послеоперационная гипокальциемия отмечалась в 1,6 % наблюдений, при субанализе билатеральных ревизионных вмешательств ее частота возрастала до 13,2 % [152]. Изучалась прогностическая способность различных биохимических маркеров (иПТГ, ЩФ, маркеров ремоделирования, 25(ОН)D), однако результаты исследований пока не позволяют прийти к однозначным

выводам. Philips K. и соавт. выявили, что снижение уровня  $iPTH \leq 15$  пг/мл является предиктором развития гипокальциемии в случае незапланированного проведения ПТЭ у пациентов, исходно направленных на оперативное вмешательство по поводу заболеваний щитовидной железы [257]. Это согласуется с другим исследованием, в котором снижение уровня интраоперационного  $iPTH$  более чем на 85 % от исходных значений было ассоциировано с развитием симптомной гипокальциемии ( $p = 0,042$ ) [71]. В то же время, Кауа С. и соавт. не установили взаимосвязи между дооперационными значениями  $iPTH$ , ЩФ и кальция крови и послеоперационной гипокальциемией, однако частота гипокальциемии была выше у пациентов с гиперплазией ОЩЖ и остеопорозом [161].

Опубликованных исследований о роли витамина D в профилактике гипокальциемии после ПТЭ недостаточно. В то время как в одних работах данные ассоциации определялись [25, 330], в других – убедительных доказательств получено не было [259].

Гипокальциемия после ПТЭ также может быть обусловлена синдромом «голодных костей». Он чаще всего наблюдается у пациентов после ПТЭ по поводу ПГПТ или ВГПТ, хотя может развиваться после тотальной тиреоидэктомии вследствие тиреотоксикоза и у мужчин при метастатическом раке предстательной железы. Помимо выраженной гипокальциемии (как правило требующей коррекции парентеральными препаратами) отмечаются выраженные гипофосфатемия и гипомагниемия [49]. Частота синдрома «голодных костей» в среднем составляет около 13 %. По данным большинства исследований, синдром «голодных костей» ассоциирован с дооперационным наличием субпериостальных эрозий, литическими поражениями костей, «бурыми» опухолями, множественными переломами. Синдром регистрируется у 25 – 90 % пациентов с рентгенологическими признаками ФКО и тяжелого остеопороза по сравнению с 0 – 6 % пациентов без поражения скелета. В качестве дополнительных факторов риска обсуждались пожилой возраст,

вес/объем удаленных ОЦЖ [355]. Salman M.A. и соавт. провели проспективное исследование, посвященное изучению роли предоперационного насыщения витамином D в профилактике синдрома «голодных костей» после ПТЭ у пациентов с ПГПТ с исходным дефицитом витамина D. У пациентов с синдромом «голодных костей» по сравнению с лицами без него отмечались более низкие уровни витамина D, хотя концентрация 25(OH)D не являлась независимым предиктором синдрома. Назначение препаратов активного витамина D не предотвращали развитие послеоперационной гипокальциемии [282].

## 2.10 Место консервативной терапии при первичном гиперпаратиреозе

Консервативное лечение ПГПТ с использованием медикаментозных препаратов в первую очередь направлено на предупреждение низкоэнергетических переломов, коррекцию гиперкальциемии и профилактику гиперкальциемических кризов. При симптомном ПГПТ и наличии показаний к ПТЭ оно может быть рекомендовано в случае отказа пациента от хирургического лечения или при наличии противопоказаний к нему (например, при тяжелых сопутствующих заболеваниях). Консервативная терапия может быть вариантом для пациентов с наследственными формами ПГПТ и персистирующей или рецидивирующей гиперкальциемией после ПТЭ [14].

### 2.10.1 Аминобисфосфонаты

В недавнем систематическом обзоре оценивалась эффективность различных классов препаратов, включая бисфосфонаты, при лечении ПГПТ [185]. В семи исследованиях сообщалось об использовании памидроната, но все они были краткосрочными (от однократной инфузии до применения в течение нескольких недель), что не позволяет оценить эффективность препарата



в отношении прироста МПК. Отмечено значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови в среднем на  $0,31 \pm 0,034$  ммоль/л. В пяти из данных работ было продемонстрировано транзиторное повышение уровня иПТГ, а также снижение маркеров ремоделирования (ЩФ, остеокальцина, гидроксипролина в моче) и суточной кальциурии [185].

Алендроновая кислота остается одним из наиболее изученных аминобисфосфонатов. В 12 исследованиях, включенных в метанализ, алендронат назначался сроком более чем на 48 недель, чаще в дозе 10 мг один раз в сутки. В долгосрочной перспективе влияние алендроновой кислоты на кальцемию оказалось незначительным (снижение в среднем на  $0,07 \pm 0,05$  ммоль/л). Тем не менее, в большинстве работ клинически значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови сохранялось в течение первых 6 месяцев от начала терапии, а далее он возвращался к исходным значениям. Так же, как и в случае с памидронатом, наблюдалось транзиторное повышение иПТГ при инициации терапии. Долгосрочное использование алендроната сопровождалось приростом МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, а также стабилизацией показателей в дистальном отделе лучевой кости [185]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность алендроната в дозе 10 мг/сут у пациентов с бессимптомным ПГПТ. В соответствии с дизайном исследования в течение первого года включенные лица были рандомизированы на группы, далее следовал «перекрестный» период (еще один год), в течение которого уже все пациенты получали антирезорбтивную терапию. В группе алендроната значимый прирост МПК по сравнению с исходными значениями определялся в поясничном отделе позвоночника (+6,85 %), в меньшей степени – в проксимальном отделе бедра (+3,67 %), но не в лучевой кости. В группе плацебо МПК была стабильной на всех участках в течение первого года, после перехода на алендронат ее прирост также фиксировался в двух отделах. Использование алендроната

было связано с быстрым и значимым снижением маркеров костного метаболизма (N-терминального пропептида проколлагена I типа в моче и костного изофермента ЩФ сыворотки крови), в то время как уровни кальция в сыворотке и моче, а также иПТГ оставались стабильными в течение всего 2-летнего периода наблюдения [163].

Данные о долгосрочных эффектах золедроновой кислоты на костную ткань при ПГПТ отсутствуют, однако имеется опыт применения препарата для купирования острой гиперкальциемии, в том числе при гиперкальциемическом кризе. Селективное действие бисфосфонатов обусловлено высоким сродством к минерализованной костной ткани. Они связываются с гидроксиапатитом кости, который поглощается остеокластами и, таким образом, препятствует их прикреплению к костной лакуне. С другой стороны, ингибирование остеокластов происходит опосредованно за счет снижения остеокласт-стимулирующей активности остеобластов. Подавление костной резорбции снижает мобилизацию кальция из кости, что и приводит к транзиторной гипокальциемии. Предположительно, бисфосфонаты могут усиливать захват ионов кальция костной тканью при наличии большого количества активированных остеобластов, как, например, при остеобластических метастазах [140]. К еще одному механизму развития гипокальциемии при терапии бисфосфонатами относят нарушение компенсаторных механизмов поддержания кальциевого гомеостаза при ХБП (снижение уровня кальцитриола, гиперсекреция FGF23 и т.д.) [251].

В связи с низкой биодоступностью пероральных форм (поглощается не более 1 % от введенной дозы), для лечения тяжелой гиперкальциемии используются именно формы для внутривенного (в/в) введения. Наиболее крупное исследование по применению золедроновой кислоты для коррекции ПГПТ-ассоциированной тяжелой гиперкальциемии было опубликовано в 2022 году. У 45 из 65 пациентов в/в инфузия препарата сопровождалась значимым снижением кальция крови (с  $3,25 \pm 0,26$  ммоль/л

до  $2,68 \pm 0,22$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), при этом нормализация показателя была достигнута в 60 % случаев. Авторы продемонстрировали преимущества препарата перед регидратацией, в том числе в сочетании с петлевыми диуретиками [248]. В исследовании Phitayakorn R. и соавт, включившем 8 пациентов с гиперкальциемическим кризом на фоне ПГПТ, комбинированная терапия памидронатом 60 – 90 мг в/в или золедроновой кислотой 4 мг в/в в сочетании с изотоническим раствором хлорида натрия и фуросемидом приводили к снижению кальция с  $4,05 \pm 0,40$  до  $2,95 \pm 0,40$  ммоль/л, а также нормализации ментальных функций, улучшению состояния сердечно-сосудистой системы и разрешению острого панкреатита [258].

### 2.10.2 Деносумаб

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL. Он препятствует активации рецептора RANK, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников, что приводит к ингибированию образования и активации остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию, и, как следствие, препятствует оттоку кальция из костной системы. Деносумаб может быть использован у пациентов с гиперкальциемией, рефрактерной к терапии золедроновой кислотой, или у больных, имеющих противопоказания к лечению бисфосфонатами вследствие выраженной почечной недостаточности [185]. К дополнительным преимуществам относится влияние как на трабекулярную, так и кортикальную костную ткань. По сравнению с золедроновой кислотой для деносумаба отмечается большая частота гипокальциемии (ОР 1,99,  $p = 0,02$ ) [220], в качестве факторов риска ее развития выделяют наличие ХБП, злокачественных новообразований, дефицит витамина D, а также высокий костный обмен [185].

Впервые возможность применения деносумаба при ПГПТ была оценена в 2-х летнем ретроспективном продольном исследовании Eller-Vainicher С. и соавт. По сравнению с группой постменопаузального остеопороза у пациентов с ПГПТ, получавших терапию деносумабом, отмечалась большая частота прироста МПК (52 vs 92 %,  $p < 0,05$ ), при этом положительные изменения определялись во всех исследуемых отделах (поясничный отдел позвоночника, бедро и лучевая кость) [98]. Эти результаты согласуются с данными рандомизированного двойного слепого исследования 46 пациентов с ПГПТ и мягкой гиперкальциемией, в котором изучалась эффективность комбинации «цинакальцет + деносумаб» по сравнению с монотерапией деносумабом и плацебо. Через год у пациентов, получавших деносумаб, независимо от применения цинакальцета, наблюдалось значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника (6,9 %), бедре в целом (4,1 %) и шейке бедренной кости (3,8 %), изменения в дистальном отделе лучевой кости не достигли статистической значимости. Снижение кальция сыворотки крови фиксировалось в течение первого месяца после инъекции, однако в дальнейшем показатели возвращалась к исходному уровню. Нормокальциемия была достигнута только в комбинированной группе «деносумаб + цинакальцет» (64 % случаев) [184]. В ретроспективном исследовании Miyaoka D. и соавт. проведен сравнительный анализ влияния деносумаба и ПТЭ на уровень кальция в сыворотке крови, рСКФ и костный обмен. Антирезорбтивная терапия приводила к хорошему приросту МПК во всех отделах, а также более значимым изменениям TBS ( $3,0 \pm 1,0$  vs  $2,8 \pm 1,5$  % в группе ПТЭ). Уровни кальция и креатинина в сыворотке крови оставались стабильными в группе деносумаба, тогда как после ПТЭ они ожидаемо снижались. Необходимо отметить, что пациенты из группы деносумаба были старше и имели более легкую форму заболевания [225]. Результаты отечественной работы были сопоставимыми, положительные изменения МПК регистрировались во всех трех измеряемых отделах. Кроме того, было продемонстрировано значимое снижение маркеров

костного ремоделирования. Достоверное снижение кальция сыворотки на фоне терапии отмечено как при наличии ХБП (медиана  $\Delta$  Ca сыворотки = 0,24,  $p < 0,001$ ), так и при ее отсутствии (медиана  $\Delta$  Ca сыворотки = 0,08,  $p < 0,001$ ) [22].

Имеется ограниченный опыт применения деносумаба у пациентов с тяжелой резистентной гиперкальциемией на фоне ПГПТ. Hsu P. и соавт. описали 74-летнюю пациентку с метастатической карциномой ОЦЖ, получавшую различные схемы медикаментозной (бисфосфонаты, кальцитонин и цинакальцет) и даже паллиативной лучевой терапии без эффекта. И только применение 60 мг деносумаба позволило нормализовать уровень кальция и сохранить этот результат в течение нескольких месяцев [143]. В другом случае злокачественного поражения ОЦЖ с развитием паратиреотоксикоза значимый гипокальциемический эффект 60 мг деносумаба был достигнут уже в первый день. После дополнительного введения 60 мг деносумаба уровень кальция оставался стабильным между 2,6 и 2,7 ммоль/л в течение 4 месяцев. Последующие инъекции препарата в течение двух лет (всего 6) были также эффективными для поддержания стабильного уровня кальция, несмотря на повышение уровня иПТГ и неэффективность операций [154]. Подобно этому наблюдению, значимое снижение уровня кальция крови отмечалось через 2 дня после введения деносумаба у пациента с почечно-клеточным раком, метастазами в легкие и гиперкальциемией, рефрактерной к бисфосфонатам. Положительный эффект от препарата сохранялся в течение 2-х месяцев [42].

### 2.10.3 Кальцимиметики

Кальцимиметики представляют собой модуляторы CaSR, повышающие чувствительность последнего к внеклеточному кальцию. Основным препаратом из группы кальцимиметиков, применяемым в лечении ПГПТ, является цинакальцет.

По данным недавнего систематического обзора и регрессионного мета-анализа с включением 28 исследований, частота нормокальциемии при приеме цинакальцета составила 90 % (ДИ: 0,82 – 0,96), в среднем кальций сыворотки крови снижался на 0,412 ммоль/л (ДИ: 0,343 – 0,481). Наиболее выраженные изменения отмечались среди пациентов с исходной гиперкальциемией более 3 ммоль/л. Уровни иПТГ нормализовались только в 10 % случаев (ДИ: 0,02 – 0,23). Тем не менее, в большинстве случаев отмечалось его значимое снижение на 31,2 пг/мл ( $p < 0,001$ ). Концентрации фосфора увеличились на 0,160 ммоль/л (ДИ: 0,400 – 0,596). Основными зарегистрированными побочными эффектами были диспепсия от легкой до умеренной степени (тошнота/рвота в 23 %) и только в 3 % наблюдений развилась гипокальциемия. Большинство работ были проспективными и ретроспективными когортными исследованиями, однако в мета-анализ вошли и 4 РКИ [239].

Эффективность препарата в отношении коррекции гиперкальциемии описана у пациентов с карциномами ОЦЖ. По результатам неконтролируемого исследования 29 пациентов, назначение высоких доз препарата (до 360 мг в сутки) приводило к снижению уровня кальция не менее чем на 0,25 ммоль/л в 62 % случаев. Наибольший ответ наблюдался у пациентов с самым высоким исходным уровнем кальция. Динамика средних показателей иПТГ оставалась минимальной [176]. Успешный опыт применения цинакальцета описан при рецидивах ПГПТ у пациентов с синдромом МЭН-1. В мультицентровое проспективное клиническое исследование IV фазы Giusti F. и соавт. вошли 33 пациента с МЭН-1 ассоциированным ПГПТ, отказавшихся от операции, либо имевших противопоказания к ее проведению. Через 6 месяцев терапии среднее снижение уровня сывороточного кальция составило 8,3 %, а через год оно уже достигло 9,5 % (вплоть до нормокальциемии) [7].

#### 2.10.4 Препараты нативного витамина D

Дефицит витамина D может быть связан с увеличением концентрации иПТГ и дальнейшим прогрессированием ПГПТ [11]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D, на дооперационном этапе показано пациентам с сывороточным кальцием не более 3 ммоль/л ( $< 12$  мг/дл) [14]. Эта рекомендация основана на имеющихся данных по безопасности приема колекальциферола среди лиц с мягкой гиперкальциемией. По результатам мета-анализа 10 наблюдательных исследований ( $n = 340$ ), использование данного препарата в насыщающих дозировках (до 100 000 МЕ в неделю) на этапе предоперационной подготовки сопровождалось снижением уровня иПТГ, достоверным увеличением 25(OH)D и сохранением исходных показателей сывороточного кальция и суточной кальциурии в большинстве случаев. В 2,2 % зарегистрировано нарастание гиперкальциемии, повлекшее за собой отмену колекальциферола [291]. Рандомизированное двойное слепое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности назначения колекальциферола в дозе 2800 МЕ в сутки в течение 6 месяцев до и после операции, продемонстрировало значимое снижение уровня исходного иПТГ с достижением оптимальных значений 25(OH)D, при этом показатели кальциемии и суточной кальциурии сохранялись без изменений. Также терапия колекальциферолом по сравнению с плацебо была ассоциирована с увеличением МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,5 % ( $p = 0,01$ ) и снижением маркера костной резорбции бета кросслапса на 22 % ( $p < 0,005$ ) [273]. При ПГПТ и уровне кальция  $> 3$  ммоль/л ( $> 12$  мг/дл) не рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D до проведения успешной ПТЭ ввиду отсутствия данных о безопасности назначения препарата [291].

## 2.11 Резюме

Несмотря на возросший интерес к проблеме ПГПТ в Российской Федерации за последние годы, остается много нерешенных вопросов, с которыми сталкиваются врачи в условиях реальной клинической практики. До сих пор отсутствуют единые подходы к диагностике нормокальциемической формы заболевания, что не позволяет оценить ее истинную распространенность и особенности клинической картины, а в ряде случаев приводит к неоправданным хирургическим вмешательствам. В связи с преобладанием симптомных форм, не теряет своей актуальности разработка алгоритма подготовки пациентов с клинически агрессивным течением ПГПТ, особенно с высоким риском гиперкальциемического криза. ПТЭ способствует улучшению состояния костной ткани и в меньшей степени почек. Однако необратимость ряда изменений в «органах-мишенях» по результатам фундаментальных и клинических работ, диктует необходимость поиска предикторов неблагоприятного прогноза в послеоперационном периоде с целью проведения своевременной профилактики. Отдельную категорию больных представляет группа с наследственными формами ПГПТ. Ввиду ограниченной доступности генетического исследования, перспективным является совершенствование подходов к клинической диагностике заболевания с использованием особенностей течения генетически детерминированных форм ПГПТ. Исключение наследственной природы ПГПТ крайне важно для прогноза пациента и его родственников, так как данные пациенты нуждаются в регулярном пожизненном скрининге как самого ПГПТ (ввиду высокого риска рецидива), так и других эндокринных и неэндокринных нарушений при синдромальных формах заболевания.



### **3 Материалы и методы исследования**

#### **3.1 Материалы и методы для раздела 4.1 (Динамический анализ Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации)**

##### **3.1.1 Дизайн исследования**

Проведено продольное ретроспективное наблюдательное когортное исследование. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ на территории Российской Федерации (далее База данных) постоянно обновляется путем заполнения анкет при обращении пациентов в различные медицинские учреждения страны. Техническая разработка Базы данных и ее запуск с онлайн-вводом данных были осуществлены в 2017 году (в настоящее время доступен на сайте <http://pgpt.clin-reg.ru/>). Учреждение куратор – ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее Центр). Периодичность внесения информации в Базу данных определяется клиническим статусом конкретного пациента, необходимой частотой обследования и коррекции терапии – 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. В соответствии с дизайном, планируемое число центров-участников Базы данных не было ограничено. На момент анализа онлайн-платформе Базы данных был подключен 81 регион Российской Федерации.

Включению в Базу данных подлежат пациенты с верифицированным

ПГПТ, без ограничений по возрасту и полу.

Код по МКБ-10: E21.0 Первичный гиперпаратиреоз.

В Базу данных вносится информация по следующим группам пациентов:

1. со спорадической формой ПГПТ вне зависимости от стадии заболевания (активная, ремиссия, рецидив);
2. с наследственными формами ПГПТ, в том числе в составе МЭН;
3. с карциномой ОЦЖ.

Критерии выбывания/снятия с учета:

1. Отзыв письменного добровольного информированного согласия пациента.

Критерии не включения:

В Базу данных не включались пациенты с наследственной гипокальциурической гиперкальциемией (FHH), а также с другими ПТГ-независимыми причинами гиперкальциемии.

Диагноз бессимптомной и симптомной форм устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ПГПТ на момент проведения исследования [14]. 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.

Выгрузка данных осуществлена 14.11.2023.

### 3.1.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

При анализе учитывался подробный анамнез заболевания. Проанализированы следующие данные: демографические параметры (пол, возраст, географический регион); возраст на момент манифестации; биохимические показатели (альбумин скорр. кальций (рассчитывается

автоматически)), ионизированный кальций сыворотки, фосфор сыворотки, иПТГ сыворотки, креатинин сыворотки (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 УЗИ шеи, сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi (с ОФЭКТ или без нее) и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ, с внутривенным контрастированием или без него); хирургическое вмешательство с гистологической верификацией диагноза; медикаментозная терапия (при ее наличии). Для всех лабораторных показателей использовали референсный интервал (РИ) локальной лаборатории с обязательным указанием нижней и верхней границы. Наличие или отсутствие осложнений ПГПТ устанавливали по результатам лабораторного и инструментального обследований. Структурная патология почек устанавливалась при наличии признаков нефролитиаза/нефрокальциноза по данным визуализирующих методов обследования (УЗИ или МСКТ). Диагноз остеопороза устанавливался на основании результатов рентгенографии и рентгеновской денситометрии, а также при наличии в анамнезе НЭП. 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 структуре сопутствующих ССЗ вводилась из консультации кардиолога (при наличии). Подозрение на наследственный характер заболевания устанавливалось при наличии хотя бы одного из следующих факторов: множественное поражение ОЩЖ, рецидив заболевания, возраст < 40 лет на момент дебюта заболевания, наличие другой значимой эндокринной патологии (аденома гипофиза, НЭН ПЖ или ЖКТ, тимуса или бронхолегочной системы, образование надпочечников, МРЩЖ, феохромоцитомы), отягощенный семейный анамнез.

### 3.1.3. Статистический анализ

Статистический анализ проведен на языке программирования Python 3.11 с использованием библиотек Pandas 2.0.3, Numpy 1.24.3, Scipy 1.11.1 и Matplotlib 3.7.2

Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, первых и третьих квартилей в формате Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], категориальных признаков – в виде абсолютных и относительных частот в формате n (%).

Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполнен с помощью критерия Манна – Уитни, трех групп – с помощью критерия Краскелла – Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом. Сравнительный анализ независимых групп по категориальным признакам выполнен с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Критический уровень статистической значимости принят равным 0,05. При множественных сравнениях выполнялась коррекция критического уровня значимости ( $p_0$ ) с помощью поправки Бонферрони.

### 3.2 Материалы и методы для раздела 4.2.1 (Диагностика нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза)

Для реализации поставленных задач по совершенствованию диагностики нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза работа была разделена на несколько этапов, включая разработку и оценку эффективности протоколов модифицированных диагностических проб в условиях стационара, а также разработку и валидацию новой СППВР в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

### 3.2.1 Дизайн исследования с применением модифицированной дифференциально-диагностической пробы с гидрохлортиазидом (этап 1)

Проведено одноцентровое интервенционное неконтролируемое ретроспективное исследование на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 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 ( $\geq 65$  пг/мл);
- концентрация альбумин-скорректированного кальция ( $Ca_{\text{скорр.}}$ ) в пределах референсного диапазона лаборатории (2,15 – 2,55 ммоль/л);
- наличие гиперкальциурии (превышение верхней границы РИ  $> 8$  ммоль/сут);
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

- отказ пациента от проведения функциональной пробы с гидрохлортиазидом.

Описание медицинского вмешательства.

После проведения первичного лабораторного обследования всем включенным пациентам назначался гидрохлортиазид в дозе 25 мг 2 раза в сутки внутрь в течение Ме 3 [3;4] дней. 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 ( $\text{Ca}_{\text{скорр.}} > 2,55$  ммоль/л) в сочетании с повышенным или верхненормальным уровнем иПТГ ( $40 < \text{иПТГ} \leq 65$  пг/мл) или, реже, при сохранении  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  на верхненормальном уровне ( $2,35 < \text{Ca}_{\text{скорр.}} \leq 2,55$  ммоль/л), 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 ( $2,15 \leq \text{Ca}_{\text{скорр.}} \leq 2,55$  ммоль/л) при снижении, но не нормализации уровня иПТГ, составили 3-ю группу с неуточненным генезом гиперпаратиреоза. Общий дизайн исследований с применением модифицированных стационарных проб представлен на рисунке 1.

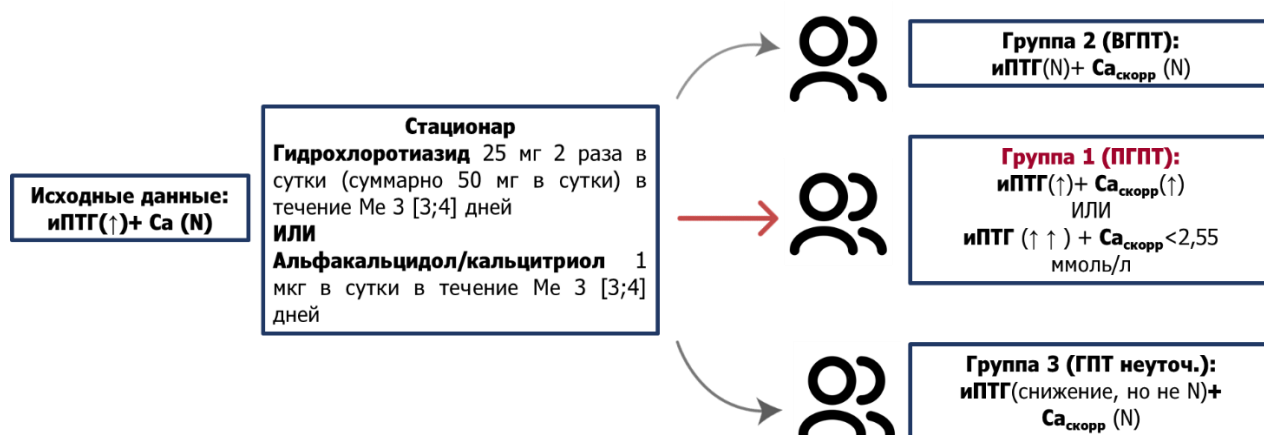


Рисунок 1 – Дизайн исследования с проведением модифицированной короткой пробы с гидрохлортиазидом 50 мг/сут.

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

### 3.2.2 Дизайн исследования с применением модифицированной дифференциально-диагностической пробы с 1 мкг альфакальцидола/кальцитриола (этап 1)

Проведено одноцентровое интервенционное неконтролируемое ретроспективное исследование на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2018 по декабрь 2021 гг. Применялся сплошной метод формирования выборки.

Критерии включения:

- повышение сывороточной концентрации иПТГ выше верхней границы референсного диапазона лаборатории ( $\geq 65$  пг/мл);
- концентрация альбумин-скорректированного кальция ( $Ca_{\text{скорр.}}$ ) в пределах референсного диапазона лаборатории (2,15 – 2,55 ммоль/л);
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)  $> 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- возраст старше 18 лет.

Критерии невключения:

- отказ пациента от проведения функциональной пробы с активным метаболитом/аналогом витамина D.

Описание медицинского вмешательства.

После проведения первичного лабораторного обследования всем включенным пациентам назначался альфакальцидол или кальцитриол в дозе 1 мкг в сутки в течение Ме 3 [3;4] дней. Далее динамически оценивались показатели фосфорно-кальциевого обмена, по результатам анализа принималось решение о прекращении или продолжении пробы с активным метаболитом/аналогом витамина D. ПГПТ считался подтвержденным (группа 1), если по результатам короткой пробы была достигнута гиперкальциемия

( $\text{Ca}_{\text{скорр.}} > 2,55$  ммоль/л) в сочетании с повышенной (верхненормальной) концентрацией иПТГ ( $40 < \text{иПТГ} \leq 65$  пг/мл) или, реже,  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  оставался на верхненормальном уровне ( $2,35 < \text{Ca}_{\text{скорр.}} \leq 2,55$  ммоль/л), но в сочетании с нарастанием уровня 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. В 3-ю группу вошли пациенты, у которых через 3-5 сут. сохранялась нормокальциемия (концентрация  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  в диапазоне 2,15–2,55 ммоль/л) при снижении, но не нормализации уровня иПТГ, что не позволяло однозначно установить диагноз.

### 3.2.3 Методы (для обеих проб)

Биохимические показатели сыворотки крови: кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15 – 2,55 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), исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Определение иПТГ крови (РИ 15 – 65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле:

альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) +  $0,02 \cdot (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л})$ .

СКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI 2009. Суточная кальциурия (РИ 2,5 – 8,0 ммоль/л) исследована на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000.



Диагноз остеопороза устанавливался при наличии НЭП по результатам рентгенографии (система рентгенодиагностическая с дистанционным управлением Optima RF420, США) и/или двойной рентгеновской абсорбциометрии (Lunar iDXA, GE Health), оценка МПК проводилась по результатам рентгеновской денситометрии МПК в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4), шейке бедра (FN), в бедре в целом (TH), лучевой кости в целом (RT) и ее дистальном отделе (R33 %), использовались T- и Z-критерии с учетом возраста, и репродуктивной функции. Для оценки структурных изменений в почках применялось ультразвуковое исследование почек на аппаратах Voluson E8 (датчиками RAB6-D, C1-5, GE Healthcare, США), Aplio 500 (датчиком 6C1, Toshiba, Япония).

### 3.2.4 Разработка СППВР (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 нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ была разработана на основании Федеральных клинических рекомендаций по ПГПТ от 2020 года [14]. 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 (исходного текста) составил 28 Кб.

### 3.2.5 Статистический анализ (для обоих этапов)

Статистический анализ был выполнен с использованием программы Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов Me (Q1; Q3). Сравнение двух зависимых выборок по количественным показателям проводили

с использованием критерия Вилкоксона. При сравнении трех независимых групп между собой по количественным признакам был применен критерий Краскелла-Уоллиса ANOVA с дальнейшим апостериорным анализом, по качественным показателям – с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости ( $p_0$ ).

### 3.3 Материалы и методы для раздела 4.2.2 (Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза)

#### 3.3.1. Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое ретроспективное исследование, набор пациентов проводился в период с 01.10.2015 г. по 01.07.2022 г. на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее Центр). Работа состояла из 3 последовательных этапов, 2 из которых были посвящены оценке клинических особенностей ПГПТ в исследуемых популяциях, в том числе костного «фенотипа» заболевания, на 3 этапе на основании результатов сравнительного анализа выполнялось построение математической модели. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

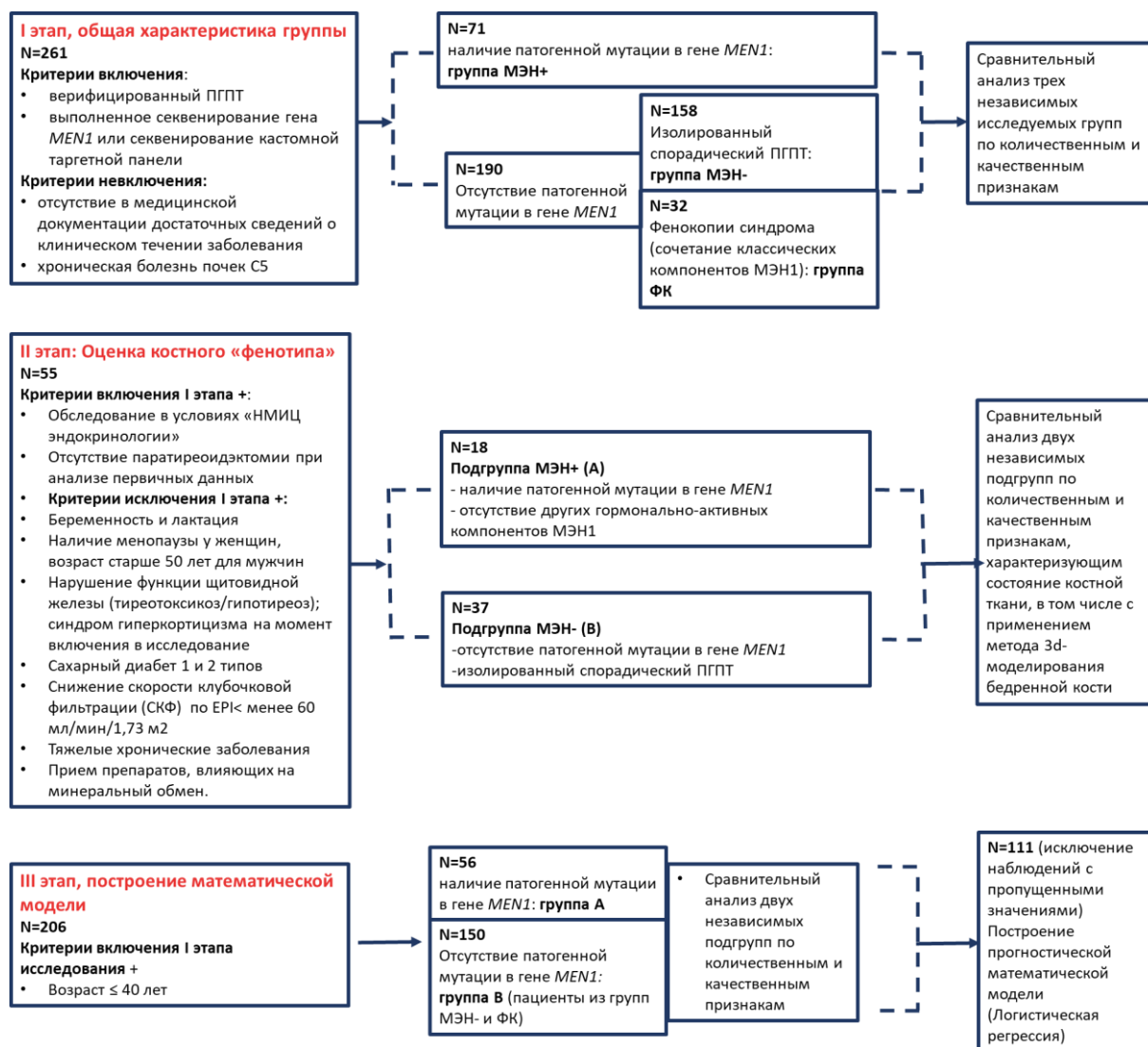


Рисунок 2 – Дизайн трех этапов исследования по прогнозированию наличия мутации в гене *MEN1* на основании клинического фенотипа пациентов с первичным гиперпаратиреозом

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.

### 3.3.2 Генетическое исследование

250 пациентам было проведено генетическое исследование в Центре, 11 пациентам из группы МЭН+ выполнялось 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 МЭН- 103 пациентам было выполнено сэнгеровское секвенирование только гена *MEN1*, 55 пациентам – NGS-исследование панели генов. В группе ФК 15 пациентам было проведено сэнгеровское секвенирование только гена *MEN1*, 17 пациентам – NGS-исследование панели генов. Основаниями для назначения генетического исследования являлись подтвержденный ПГПТ у пациентов моложе 40 лет и/или сочетание с другими компонентами синдрома МЭН-1, и/или рецидив ПГПТ, и/или наличие кровных родственников с синдромом МЭН-1. 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.

### 3.3.3 Лабораторное и инструментальное обследование (для 1 и 3 этапов исследования)

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 следующие параметры: 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 (Са) общий и ионизированный, альбумин, Са<sub>скорр.</sub> (перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02\*(40 – измеренный уровень альбумина, г/л)), фосфор сыворотки крови, креатинин с рСКФ (определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле СКD-EPI, 2009) и суточная кальциурия на момент манифестации заболевания до проведения хирургического лечения ПГПТ, а также Са общий, иПТГ в первые сутки после ПТЭ; результаты топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфия ОЩЖ с ОФЭКТ/КТ, КТ 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 (TH), 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 (нефрокальциноз/нефролитиаз) устанавливалось по данным УЗИ и/или КТ почек, а также по уровню рСКФ. Учитывались исходы хирургического лечения – ремиссия/рецидив/персистенция. Диагностика НЭН ЖКТ проводилась при помощи КТ 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.

### 3.3.4 Дополнительные лабораторные и инструментальные обследования (для 2 этапа исследования)

Исследования проводились в условиях Центра. Для оценки особенностей костного метаболизма дополнительно анализировались следующие маркеры: остеокальцин (РИ для женщин 11 – 43 нг/мл; для мужчин 14 – 42 нг/мл) и С-концевой телопептид коллагена 1 типа (РИ 0,3 – 1,1 нг/мл для женщин, РИ 0,1 – 0,85 нг/мл для мужчин) – значения были получены с использованием электрохемилюминесцентного анализатора COBAS 6000 (Roche, Швейцария).

Для выявления нарушений функции щитовидной железы (тиреотоксикоз/гипотиреоз), патологии углеводного обмена проводилась оценка уровня ТТГ (РИ 0,25 – 3,5 мМЕ/л, ARCHITECT I2000SR) и глюкозы крови натощак (РИ 3,1 – 6,1 ммоль/л, ARCHITECT c8000, Abbott, США). При выявлении отклонений уровня глюкозы от РИ выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест согласно стандартному алгоритму. При выявлении инциденталомы надпочечника или клинических признаков гиперкортицизма

выполнялся ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (включение в исследование при подавлении сывороточного кортизола менее 50 нмоль/л).

Топическая диагностика НЭН ЖКТ проводилась с применением мультиспиральной компьютерной томографии (Revolution CT, Optima CT, США), визуализация опухолей гипофиза проводилась в ходе МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (GE SIGNA Pioneer, Япония). В рамках биохимического и рентгенологического 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. При наличии специфических жалоб или отклонений уровня гастрина от РИ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus GIF-XP, Япония. Для оценки морфологического варианта визуализированных при ЭГДС образований применялась биопсия слизистой желудка.

Для скрининга осложнений ПГПТ проводилось УЗИ почек на аппаратах Voluson E8 (датчиками RAB6-D, C1-5, GE Healthcare, США), Aplio 500 (датчиком 6C1, Toshiba, Япония); измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и трабекулярного костного индекса на аппаратах Lunar iDXA и Hologic Discovery A (GE Healthcare, США) в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4), шейке бедренной кости (FN),

бедренной кости суммарно (TH), лучевой кости суммарно (RT) и дистальной трети лучевой кости (R33 %).

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. В отличие от 2D-исследования, 3D-визуализация позволяет выявить преимущественное поражение кортикального или трабекулярного компонента костной ткани, а также локальные повреждения, являющиеся потенциальным источником НЭП в будущем. В нашем исследовании сравнительный анализ между подгруппами проводился по следующим параметрам: поверхностная плотность кортикальной кости (cortical surface bone mineral density – cortical sBMD, мг/см<sup>2</sup>); объемная плотность кортикальной кости (cortical volumetric bone mineral density – cortical vBMD, мг/см<sup>3</sup>); толщина кортикальной кости (cortical thickness, мм); объемная плотность трабекулярной кости (trabecular volumetric bone mineral density – trabecular vBMD, мг/см<sup>3</sup>). Визуализация различий по объемной плотности кортикальной и трабекулярной кости проводилась в двух плоскостях, фронтальной и поперечной. В поперечной плоскости оценка проводилась по трем сечениям: поперечном сечении шейки, межвертельном поперечном сечении и поперечном сечении проксимальной части диафиза бедра (Рисунок 3).



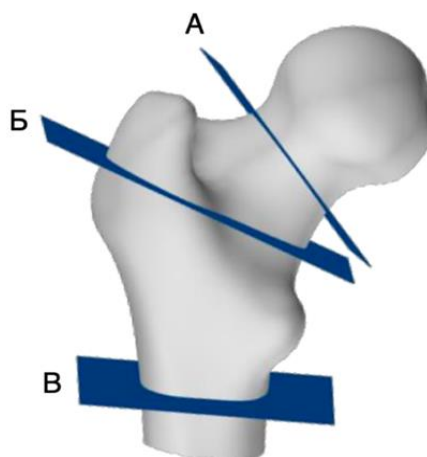


Рисунок 3 – Основные плоскости для оценки объемных показателей кортикальной и трабекулярной кости проксимального отдела бедренной кости

Примечание – А. Поперечное сечение узкой части шейки бедренной кости, проведенное перпендикулярно оси шейки бедра и имеющего минимальную площадь; Б. Межвертельное срединное поперечное сечение; В. Нижнее поперечное сечение проксимальной части диафиза бедренной кости.

### 3.3.5. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Сравнительный анализ трех независимых исследуемых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Краскела – Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом в случае наличия статистически значимых различий или различий на уровне статистических тенденций. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась

поправка Бонферрони ( $p_0$ ), после чего значения  $p$  в диапазоне между рассчитанным  $p_0$  и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа был использован пакет прикладных программ SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS: An IBM Company, США).

### 3.4 Материалы и методы для раздела 4.3 (Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом)

#### 3.4.1. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое неконтролируемое ретроспективное исследование, включающее в себя 3 этапа. 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 ОЦЖ. На третьем этапе исследован гипокальциемический эффект деносумаба, назначавшегося в рамках подготовки к хирургическому вмешательству пациентам с ПГПТ и жизнеугрожающей гиперкальциемией. Сплошной метод формирования выборки применялся на 1 и 3 этапах, рандомизация пациентов из общей популяции на группы в зависимости от тяжести гиперкальциемии проводилась на 2 этапе. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 4.

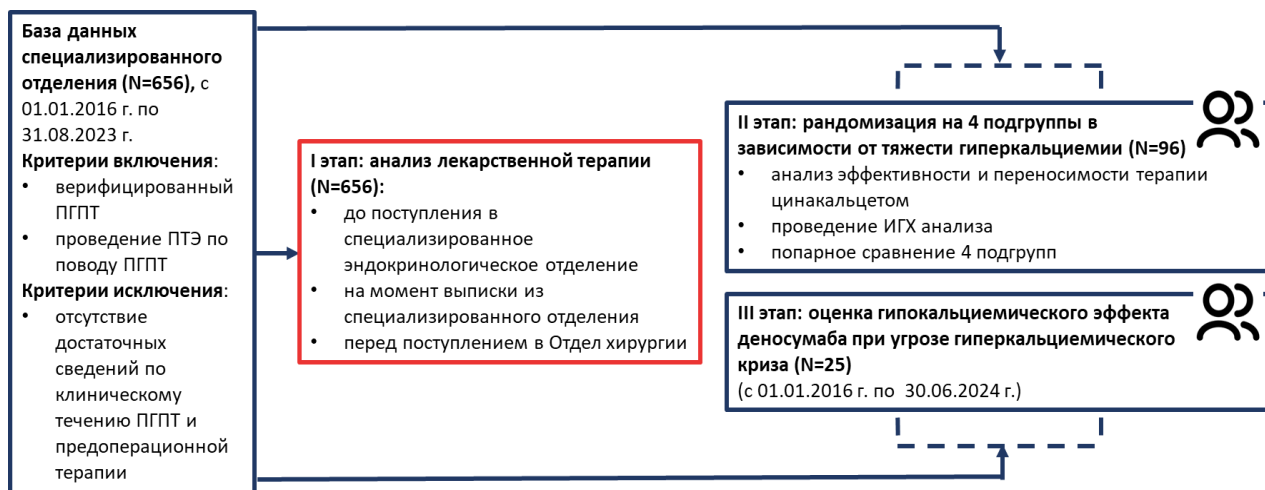


Рисунок 4 – Дизайн исследования

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

Исследование выполнено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; включены пациенты, проходившие стационарное обследование и лечение в период с 01.01.2016 по 31.08.2023 гг. – 1, 2 этапы, с 01.01.2016 по 30.06.2024 гг. – 3 этап.

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, кальцимитетиками, бисфосфонатами, деносумабом.

Регистрировались следующие количественные и качественные показатели: пол; возраст на момент операции, ИМТ; лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион., альбумин, Са<sub>скорр.</sub>, 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, 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).

### 3.4.2 Лабораторные и инструментальные исследования

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 СКD-EPI 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).

Определение уровня 25(ОН)витамина D выполнялось в различных лабораториях по месту жительства. Наличие НЭП и ФКО до операции устанавливалось по данным анамнеза (выписки из медицинских учреждений) или по результатам рентгенографии, выполненной в рамках стационарного

обследования (с помощью рентгенодиагностической системы с дистанционным управлением Optima RF420, США). Оценка МПК проводилась по результатам рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4), шейке бедра (FN), в бедре в целом (TH), лучевой кости в целом (RT) и ее дистальном отделе (R33 %), использовались абсолютные значения, а также T- и Z-критерии с учетом возраста, репродуктивной функции (Lunar iDXA, GE Health).

### 3.4.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии

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.

### 3.4.4 Дополнительные методы (для 2 этапа исследования)

На втором этапе работы из общей выборки пациентов с помощью генератора случайных чисел (<https://randstuff.ru/number/>) проведена рандомизация пациентов на 3 подгруппы в зависимости от исходной гиперкальциемии: подгруппа 1 –  $Ca_{\text{скорр.}} \leq 2,8$  ммоль/л ( $n = 28$ ); подгруппа 2 –  $2,8 \leq Ca_{\text{скорр.}} \leq 3$  ммоль/л ( $n = 25$ ); подгруппа 3 –  $3 \leq Ca_{\text{скорр.}} < 3,5$  ммоль/л ( $n = 29$ ). Для подгруппы 4 рандомизация не проводилась в виду ее малочисленности, пациенты включались сплошным методом при  $Ca_{\text{скорр.}} \geq 3,5$  ммоль/л ( $n = 14$ ). Использование отрезных точек по  $Ca_{\text{скорр.}}$  для формирования подгрупп основывалось на степени тяжести гиперкальциемии в соответствии с клиническими рекомендациями [14]. Степень гиперкальциемии обуславливает назначения цинакальцета изолированно или в комбинации с другими гипокальциемическими агентами.

Исходно общая выборка составила 104 пациента, однако в дальнейшем она была сокращена до 96 человек (процент выбывания 8,0 %) в связи с плохим качеством послеоперационного материала и невозможностью адекватного проведения ИГХ.

Для итоговой выборки дополнительно оценивались доза и переносимость цинакальцета, а также эффект препарата в отношении снижения степени гиперкальциемии относительно исходных показателей: 1 – снижение  $Ca_{\text{скорр.}}$  менее чем на 0,1 ммоль/л, отсутствие эффекта; 2 – снижение уровня  $Ca_{\text{скорр.}}$  более чем на 0,1, но менее чем на 0,25 ммоль/л, умеренный положительный эффект; 3 – снижение  $Ca_{\text{скорр.}} \geq 0,25$  ммоль/л, значимый положительный эффект.

Приготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике. Гистологический материал опухолей ОЦЖ, полученный в ходе хирургической операции в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 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 полилизинные 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, атипичная 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 полилизинные 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) и 9,0 (CasR, AMA), подкраски препаратов гематоксилином. Исследование проводилось с антителами (Таблица 3) 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).

Таблица 3 – Антитела, использованные в работе

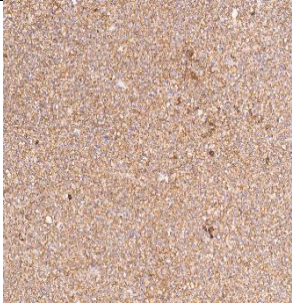

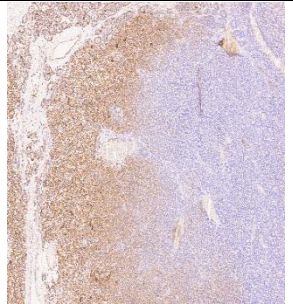
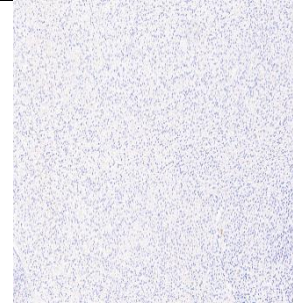

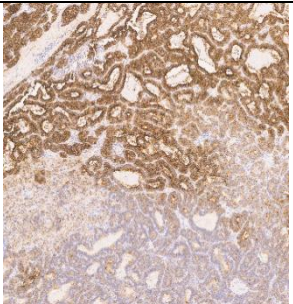
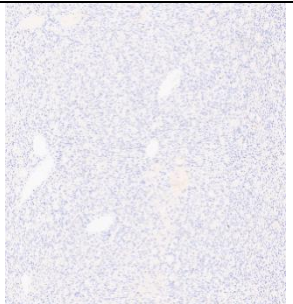
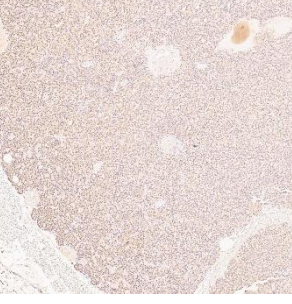
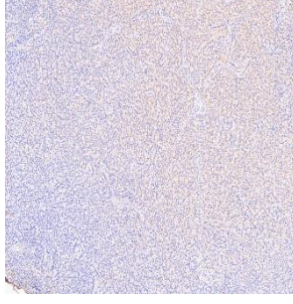
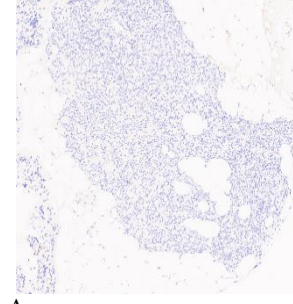
| Маркер             | Класс Ig | Производитель | Контроль  | Экспрессия в норме                   |
|--------------------|----------|---------------|---|--------------------------------------|
| АМА                | IgG1     | BioGenex      | Печень  | Цитоплазма                           |
| CaSR<br>(мышинные) | IgG2a    | GeneTex       | Почки, легкие,<br>печень, сердце,<br>скелетные мышцы,<br>плацента | Клеточная<br>мембрана,<br>цитоплазма |
| VDR                | IgG      | GeneTex       | Кишечник, кости,<br>почки, эпидермис                              | Ядро,<br>цитоплазма                  |

Примечание – АМА – антимитохондриальное антитело;  
CaSR – кальций-чувствительный рецептор, VDR – рецептор витамина D.

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 (Таблица 4).



Таблица 4 – Иммуногистохимическое исследование образований околощитовидной железы

| Название | % прореагировавших клеток, характеристика реакции   |   |  |   |
|----------|---|---|--|---|
| AMA      | <br>Аденома околощитовидной железы, диффузная умеренно-выраженная реакция, увеличение x400   | <br>Аденома околощитовидной железы, диффузная умеренно-слабая реакция, увеличение x400      | <br>Аденома околощитовидной железы, очаговая умеренно-слабая реакция, увеличение x400 | <br>Аденома околощитовидной железы, реакция отсутствует, увеличение x400 |
| CasR     | <br>Аденома околощитовидной железы, диффузная выраженная реакция, увеличение x400           | <br>Аденома околощитовидной железы, очаговая выраженная реакция, увеличение x400           | <br>Аденома околощитовидной железы, реакция отсутствует, увеличение x400             |   |
| VDR      | <br>Аденома околощитовидной железы, диффузная умеренно выраженная реакция, увеличение x400 | <br>Аденома околощитовидной железы, очаговая умеренно выраженная реакция, увеличение x400 | <br>Аденома околощитовидной железы, реакция отсутствует, увеличение x400            |   |

### 3.4.5 Дополнительные методы (для 3 этапа исследования)

В 3 этап исследования вошли 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 были включены пациенты, которые проходили стационарное обследование и лечение в отделении патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена с 31.08.2023 по 30.06.2024. Жизнеугрожающая гиперкальциемия определялась как  $Ca_{\text{скорр.}} \geq 3,5$  ммоль/л или при уровне  $3 \text{ ммоль/л} < Ca_{\text{скорр.}} < 3,5$  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,  $Ca_{\text{скорр.}}$ ), креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ на 3 и 7 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).

### 3.4.6 Статистические методы

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Для описания количественных данных использовали медианы и межквартильные интервалы, представленные как  $Me [Q1; Q3]$ , а для качественных – абсолютные и относительные частоты. Сравнение трех зависимых групп для количественных показателей выполняли с помощью критерия Фридмана с дальнейшим post-hoc анализом. Сравнение

двух зависимых групп для количественных показателей выполняли с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения двух зависимых групп по альтернативному описательному признаку (прием терапии на разных этапах лечения) использовался критерий МакНемара. Уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони ( $p_0$ ), после чего значения  $p$  в диапазоне между рассчитанным  $p_0$  и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

### 3.5. Материалы и методы для раздела 4.4.1

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

#### 3.5.1 Дизайн исследования

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.12.2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

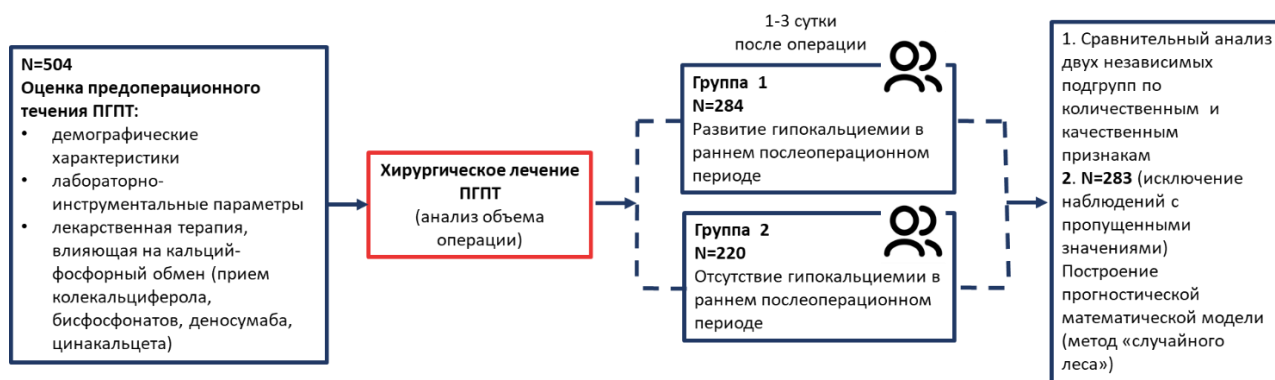


Рисунок 5 – Дизайн исследования по прогнозированию развития гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз.

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 сывороточного кальция и ПТГ 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, общий и ион. кальций, альбумин, Са<sub>с</sub>корр, фосфор, креатинин с расчетом СКФ, кальций в сут. моче, остеокальцин, бета-кросслапс, щелочная фосфатаза, сывороточная концентрация 25(OH)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, общий и ион. кальций); объем хирургического лечения.

### 3.5.2 Лабораторные и инструментальные исследования

См. пункт 3.4.2.

### 3.5.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии

См. пункт 3.4.3.

## 3.6 Материалы и методы для раздела 4.4.2 (Математическое моделирование в прогнозировании развития низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии)

### 3.6.1 Дизайн исследования

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.08.2023 г. на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 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». Дизайн исследования представлен на рисунке 6.



Рисунок 6 – Дизайн исследования по прогнозированию новых низкоэнергетических переломов после паратиреоидэктомии при сроке наблюдения 2 года

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ХБП – хроническая болезнь почек; ПТЭ – паратиреоидэктомия; НЭП – низкоэнергетический перелом.

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  $\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .

Регистрировались следующие показатели: пол; возраст на момент операции, ИМТ; лабораторные показатели до проведения хирургического лечения ПГПТ (иПТГ, Са общий и ион., альбумин, Са<sub>скорр.</sub>, 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); 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 на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России после ПТЭ.

### 3.6.2 Лабораторные и инструментальные исследования

См пункт 3.4.2.

### 3.6.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии

См. пункт 3.4.3.

Дополнительно учитывался общий анамнез антиостеопоротической терапии бисфосфонатами и деносумабом вне связи с датой операции.

- деносумаб, хотя бы 2 инъекции в анамнезе (да/нет);
- алендроновая кислота 70 мг, прием в течение не менее чем 3-х месяцев (да/нет);
- ибандроновая кислота в таблетированной форме 150 мг, прием в течение не менее чем 3-х месяцев (да/нет);
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл, хотя бы 1 инъекция (да/нет);
- золедроновая кислота 5 мг, хотя бы 1 инфузия в анамнезе (да/нет).



### 3.7 Материалы и методы для раздела 4.4.3 (Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии)

#### 3.7.1 Дизайн исследования

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование, набор пациентов проводился в период с 01.01.2016 г. по 31.06.2023 г. на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В качестве исхода оценивалось прогрессирование до следующей стадии ХБП по уровню рСКФ. Данные по пациентам были получены из медицинской информационной системы «qMS». Дизайн исследования представлен на рисунке 7.



Рисунок 7 – Дизайн исследования по прогнозированию ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии

Примечание – ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

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(ОН)D (не более чем за полгода до операции), общий холестерин (ХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), мочева кислота, мочевины; наличие низкоэнергетических переломов (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 кровоснабжения (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 деносунабом; нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторами кальциевых каналов (БМК) 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) –  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; незначительно сниженная рСКФ (С2 в случае наличия ХБП) – 60 – 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; умеренно сниженная рСКФ (ХБП С3а) – 45 – 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; существенно сниженная рСКФ (ХБП С3б) – 30 – 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; резко сниженная рСКФ (ХБП С4) – 15 – 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; терминальная почечная недостаточность, резко сниженная рСКФ (ХБП С5) –  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

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 [166].

### 3.7.2 Лабораторные и инструментальные исследования

См. пункт 3.4.2.

Дополнительно анализировались биохимические показатели ОХ (РИ 3,3 – 5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП (РИ 1,1 – 3,0 ммоль/л), холестерин ЛПВП (РИ 1,15 – 2,6 ммоль/л для женщин, РИ 0,9 – 2,6 ммоль/л для мужчин), ТГ (РИ 0,1 – 1,7 ммоль/л), мочевая кислота (РИ 142 – 339 мкмоль/л для женщин, РИ 202 – 416 мкмоль/л для мужчин) на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

### 3.7.3 Анализ предоперационной лекарственной терапии

См. пункт 3.4.3.

### 3.8 Статистические методы для разделов 4.4.1 – 4.4.3

Статистический анализ был выполнен с использованием языка программирования Python 3.11 в среде Jupyter Notebook. Для описания количественных данных использовали медианы и межквартильные интервалы, представленные как  $Me [Q1; Q3]$ , а для качественных — абсолютные и относительные частоты.

Сравнение двух независимых групп для количественных показателей выполняли с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест). Для сравнения частот категориальных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ2).

Для выявления отрезных точек отдельных предикторов использовали ROC-анализ.

Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа с целью прогнозирования 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:

1. Признаки с долей пропусков до 10 % заполняли медианами для количественных признаков и модами для категориальных.
2. Признаки с долей пропусков от 10 до 20 % заполняли с помощью линейных регрессионных моделей.

Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони ( $p_0$ ), после чего значения  $p$  в диапазоне между рассчитанным  $p_0$  и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

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

### 3.9 Отделения и межинститутские подразделения, принимавшие участие в проведении исследования

Лабораторные исследования для разделов 2 – 6 проводились в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (зав. лабораторией к.м.н. Л.В. Никанкина). Рентгенография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – в отделении компьютерной и магнитно-резонансной терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (руководитель к.м.н. Н.В. Тарбаева). Оперативное лечение проводилось в отделе хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (зав. отделом д.м.н. Н.С. Кузнецов). Морфологические исследования – на базе референс-центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (руководитель д.м.н. Л.С. Урусова).

### 3.10 Этическая экспертиза

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.). Все пациенты ознакомились с

информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как приняли участие в исследовании.

#### **4 Результаты исследования**

##### **4.1 Динамический анализ базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга первичного гиперпаратиреоза на территории Российской Федерации**

###### **4.1.1 Динамические изменения в карте Базы данных с 2017 по 2023 гг., внедрение системы СППВР**

На первом этапе был 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. На втором этапе работы проводилась оценка наиболее значимых изменений анкеты Базы данных, отражающих качество и полноту внесения информации.

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) (Рисунок 8). 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 – ГНЦ РФ 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). Для сравнения, количество новых «уникальных» пациентов на 2017 год для Тюменской, Нижегородской областей и Ставропольского края составляло 28 (0,4 %), 6 (0,09 %) и 12 (0,2 %) случаев, соответственно. Ежегодный прирост заполняемости карт по новым пациентам для Ставропольского края и Ростовской области наблюдался с 2019 года, в то время как для Тюменской области высокая активность фиксировалась с 2021 года (суммарный прирост за год составил +888,9 %). После 2017 года в Краснодарском крае было введено всего лишь 13 новых карт (суммарно к 2023 году – 64 (0,99 %) случая ПГПТ), в Ростовской области внесено 44 новых случая (всего 92 (1,4 %)), во Владимирской области – 67 новых случаев (всего 98 (1,5 %)).

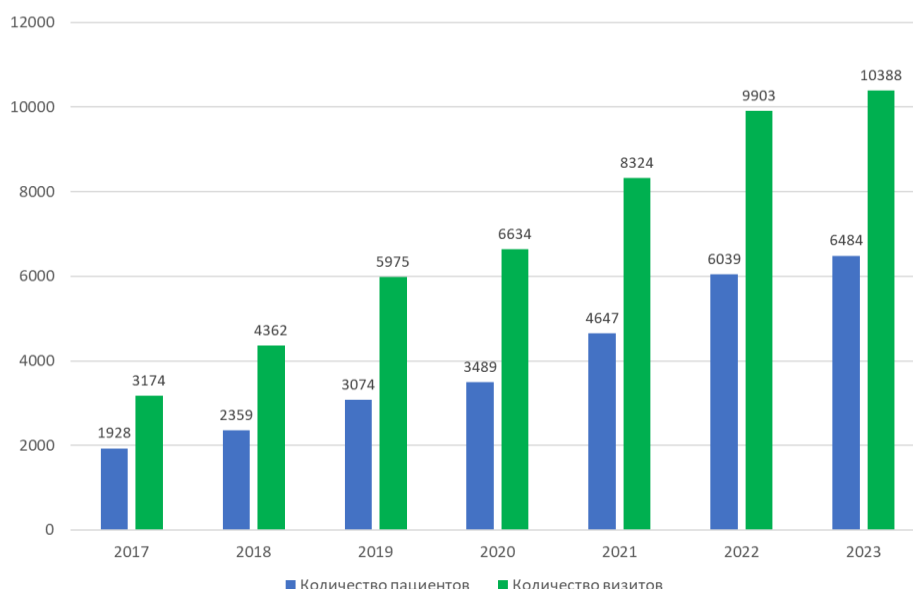


Рисунок 8 – Динамика внесения данных по «уникальным» пациентам и количеству визитов в целом (первичных и динамических)

Помимо общего количества визитов, нами была проанализирована динамика их заполняемости в отношении ключевых полей анкеты Базы данных. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Заполняемость анкеты Базы данных по ключевым вкладкам в 2017 и 2023 гг.

| Оцениваемый параметр  | Пациенты, 2017 год   | Пациенты, 2023 год   |
|---|--|--|
| Всего пациентов, чел.   | 1926   | 6480   |
| Соотношение М/Ж   | 173/1753   | 501/5979   |
| Заполненный первый визит                                      | 1793 (93,1%)   | 5930 (91,5%)   |
| Заполненная фаза заболевания                                  | 93,1%<br>среди них<br>активная фаза 732 (96,6%),<br>ремиссия 38 (2,1%),<br>рецидив 23 (1,3%) | 91,5%<br>среди них<br>активная фаза 5228 (88,2%),<br>ремиссия 597 (10,1%),<br>рецидив 105 (1,8%) |
| Заполненное течение заболевания<br>(симптомное/бессимптомное) | 1247 (64,7%)   | 3933 (60,7%)   |
| Заполняемость поля «кальций общий»                            | 1786 (92,7%)   | 5595 (86,3%)   |
| Заполняемость поля «ПТГ»                                      | 1886 (97,9%)   | 5930 (91,5%)   |
| Заполняемость поля «альбумин - скорректированный кальций»     | 42 (2,2%)  | 1328 (20,5%)   |
| Заполняемость поля «суточная кальциурия»                      | 790 (41%)  | 2298 (35,4%)   |
| Количество пациентов, перенесших хирургическое лечение        | 1315 (68,3%)   | 3442 (53,1%)   |
| Количество пациентов, получающих медикаментозную терапию      | 666 (34,6%)  | 1561 (29,9%)   |

На втором этапе были оценены изменения, которые касались заполнения анкеты Базы данных – коррекции существующих и внесение новых полей за период 2017-2023 гг. В 2017 году в анкете Базы данных учитывались основные демографические показатели, указывалась форма заболевания, поражение «органов-мишеней» (наличие нефролитиаза/нефрокальциноза, язвенной болезни, остеопороза), наличие сопутствующей патологии в рамках синдромов МЭН. Также отражались основные результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, указывалось лечение, которое назначалось пациенту, данные динамического наблюдения при последующих визитах. При заполнении вышеуказанных вкладок, по мере подключения новых зарегистрированных пользователей, стали выявляться систематические ошибки. Среди них к наиболее частым относились: дублирование пациентов, внесение только общих данных (ФИО, указание поликлиники, в которой наблюдается) без заполнения визитов; отсутствие данных на момент манифестации заболевания, если пациент обратился уже после хирургического лечения; отсутствие информации по альбумин-скорр. кальцию; внесение иПТГ без указания единиц измерения, отсутствие динамических визитов; плохая заполняемость полей по вкладкам ССЗ, отсутствие информации по метаболическим нарушениям, ассоциированным с ПГПТ.

С учетом выявленных проблем и их возможной коррекции, в анкету Базы данных вносились дополнительные настройки, хронология появления которых отображена на рисунке 9. В 2017 – 2018 гг. основные модификации касались уже имеющихся полей, в том числе автоматического заполнения альбумин-скорректированного кальция, унификации единиц измерения с возможностью перерасчета для концентраций иПТГ. В последующие периоды изменения касались уже не только имеющихся полей, но и внедрения новых вкладок, в том числе по опухолям со злокачественным потенциалом, по «неклассическим» осложнениям ПГПТ со стороны сердечно-сосудистой системы, углеводного, липидного и пуринового обмена.



Важным этапом для улучшения работы Базы данных и привлечения внимания врачей к потенциальным несоответствиям в диагностике и лечении пациентов с ПГПТ стало внедрение СППВР, разработанной в 2022 – 2023 гг. на основании действующих клинических рекомендаций. Разработанный алгоритм СППВР анализирует показатели кальций-фосфорного обмена, их отклонение от РИ, заданного специалистом вручную или автоматически преднастроенного при его отсутствии. Программа на основании внесенных результатов общего, альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция крови, уровня ПТГ, превышающих референсный диапазон, уведомляет врача о наличии активной фазы заболевания и необходимости выбора оптимальной тактики ведения. СППВР, обрабатывая данные о лабораторных показателях, наличии тех или иных осложнений (НЭП, остеопороз по данным DXA, патология почек или желудочно-кишечного тракта), распознает признаки вариантов течения (симптомное/бессимптомное), формы клинических проявлений заболевания (костная, висцеральная, смешанная), а также показания к хирургическому лечению, имеющиеся у пациента. Алгоритм СППВР оценивает полноту данных, внесенных в анкету, напоминает о необходимости дообследования пациента при наличии незаполненных приоритетных лабораторных показателей. В предлагаемом алгоритме СППВР преднастроенные границы РИ установлены в соответствии с клиническими рекомендациями и применяются в тех случаях, если не внесены значения минимальных и максимальных границ РИ при заполнении визитов пациента.

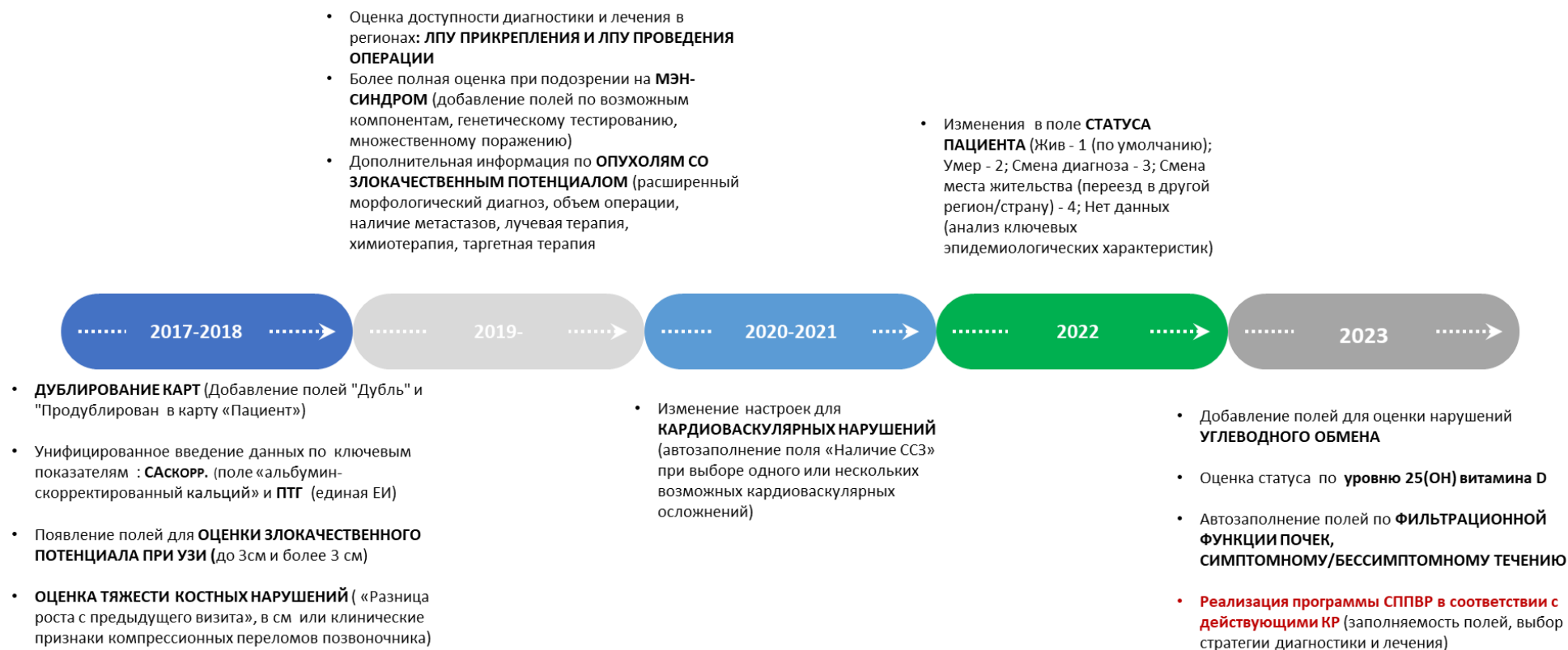


Рисунок 9 – Динамика основных изменений в анкете Базы данных

Примечание – УЗИ – ультразвуковое исследование; ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение; МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий; ПТГ – паратиреоидный гормон; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СППВР – система помощи принятия врачебных решений; КР – клинические рекомендации.

#### 4.1.2 Анализ заполняемости анкеты Базы данных ПГПТ на конец 2023 года

С 2023 года в Базе данных реализован автоматический алгоритм оценки заполненности карт с присвоением цветового фона, соответствующего накопленным баллам. Данный инструмент необходим для мониторинга качества введения информации в анкету (Рисунок 10).

| Процент заполнения<br>карты Базы данных | Цветовой фон |
|---|--------------|
| 100%                                    | Зеленый      |
| От 75% до 100%                          | Синий        |
| От 50% до 75%                           | Оранжевый    |
| От 25% до 50%                           | Желтый       |
| От 10 до 25                             | Розовый      |
| Менее 10%                               | Серый        |

Рисунок 10 – Цветное картирование в зависимости от полноты  
заполнения анкеты Базы данных

Проведен анализ качества 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 (Таблица 6).

Таблица 6 – Заполняемость анкет Базы данных в различных регионах Российской Федерации

| Регион / Пользователь                                    | Всего | 100% | от 75%<br>до 100% | от 50%<br>до 75% | от 25%<br>до 50% | от 10%<br>до 25% |
|--|-------|------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Всего  | 6480  | 10   | 723               | 5402             | 302              | 6                |
| ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ<br>эндокринологии»<br>Минздрава России | 1284  |      | 56                | 1119             | 106              | 3                |
| МОНИКИ, МО   | 1167  | 7    | 329               | 831              |                  |                  |
| Московский<br>эндокринологический<br>диспансер           | 802   |      | 29                | 773              |                  |                  |
| Тюменская обл.   | 536   |      | 54                | 475              | 7                |                  |
| Московская обл.  | 335   |      | 23                | 271              | 40               | 1                |
| Нижегородская обл.                                       | 166   |      | 7                 | 142              | 17               |                  |
| Ставропольский край                                      | 163   |      | 8                 | 152              | 3                |                  |
| Чувашская Респ.  | 131   |      | 2                 | 129              |                  |                  |
| Новосибирская обл.                                       | 121   |      | 10                | 109              | 2                |                  |
| Ростовская обл.  | 118   |      | 32                | 85               | 1                |                  |
| Воронежская обл.   | 106   |      | 16                | 83               | 7                |                  |
| Владимирская обл.  | 97    | 1    | 3                 | 80               | 12               | 1                |
| Иркутская обл.   | 83    |      | 5                 | 78               |                  |                  |
| Липецкая обл.  | 72    |      | 1                 | 67               | 4                |                  |
| Самарская обл.   | 69    |      | 1                 | 66               | 2                |                  |
| Архангельская обл.                                       | 65    |      | 1                 | 63               | 1                |                  |
| Коми Респ.   | 61    |      | 5                 | 54               | 2                |                  |
| Краснодарский край                                       | 60    |      | 1                 | 54               | 5                |                  |
| Томская обл.   | 57    |      | 37                | 20               |                  |                  |
| Брянская обл.  | 52    |      | 2                 | 45               | 5                |                  |
| Тульская обл.  | 47    |      | 4                 | 32               | 10               | 1                |
| Кировская обл.   | 44    |      | 2                 | 41               | 1                |                  |
| Тверская обл.  | 44    |      | 10                | 28               | 6                |                  |
| Пензенская обл.  | 31    |      | 5                 | 22               | 4                |                  |
| Карелия Респ.  | 29    |      | 14                | 15               |                  |                  |
| Бурятия Респ.  | 28    |      | 3                 | 22               | 3                |                  |
| Дагестан Респ.   | 28    | 1    | 6                 | 17               | 4                |                  |
| Смоленская обл.  | 27    |      | 3                 | 21               | 3                |                  |
| Марий Эл Респ.   | 26    |      | 1                 | 21               | 4                |                  |
| Ямало-Ненецкий АО  | 26    |      | 4                 | 20               | 2                |                  |
| Ульяновская обл.   | 24    |      | 3                 | 20               | 1                |                  |
| Саратовская обл.   | 23    |      | 7                 | 15               | 1                |                  |
| Вологодская обл.   | 22    |      |                   | 22               |                  |                  |
| Курская обл.   | 20    |      | 3                 | 17               |                  |                  |
| Мурманская обл.  | 20    |      | 1                 | 19               |                  |                  |
| Северная Осетия - Алания<br>Респ.                        | 20    |      | 4                 | 14               | 2                |                  |
| Астраханская обл.  | 19    |      |                   | 16               | 3                |                  |

| Регион / Пользователь            | Всего | 100% | от 75%<br>до 100% | от 50%<br>до 75% | от 25%<br>до 50% | от 10%<br>до 25% |
|----------------------------------|-------|------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Калужская обл.                   | 18    |      | 3                 | 13               | 2                |                  |
| Москва г.                        | 18    |      | 1                 | 12               | 5                |                  |
| Чеченская Респ.                  | 18    |      | 1                 | 16               | 1                |                  |
| Белгородская обл.                | 17    |      | 1                 | 14               | 2                |                  |
| Карачаево-Черкесская Респ.       | 17    |      |                   | 17               |                  |                  |
| Ханты-Мансийский АО –<br>Югра АО | 17    |      | 2                 | 14               | 1                |                  |
| Ивановская обл.                  | 16    |      | 2                 | 12               | 2                |                  |
| Мордовия Респ.                   | 16    |      | 1                 | 14               | 1                |                  |
| Хакасия Респ.                    | 16    |      |                   | 15               | 1                |                  |
| Костромская обл.                 | 14    |      | 1                 | 12               | 1                |                  |
| Оренбургская обл.                | 14    |      |                   | 12               | 2                |                  |
| Саха /Якутия/ Респ.              | 14    |      |                   | 12               | 2                |                  |
| Свердловская обл.                | 14    |      | 2                 | 11               | 1                |                  |
| Ярославская обл.                 | 13    |      |                   | 11               | 2                |                  |
| Башкортостан Респ.               | 12    |      | 1                 | 9                | 2                |                  |
| Волгоградская обл.               | 12    |      | 1                 | 10               | 1                |                  |
| Орловская обл.                   | 11    |      | 3                 | 7                | 1                |                  |
| Тамбовская обл.                  | 11    |      |                   | 5                | 6                |                  |
| Удмуртская Респ.                 | 11    |      | 1                 | 10               |                  |                  |
| Ингушетия Респ.                  | 9     |      |                   | 7                | 2                |                  |
| Крым Респ.                       | 9     |      |                   | 9                |                  |                  |
| Магаданская обл.                 | 9     |      |                   | 9                |                  |                  |
| Ненецкий АО                      | 9     |      |                   | 9                |                  |                  |
| Татарстан Респ.                  | 9     |      |                   | 7                | 2                |                  |
| Забайкальский край               | 8     |      | 1                 | 7                |                  |                  |
| Кабардино-Балкарская<br>Респ.    | 8     |      |                   | 6                | 2                |                  |
| Камчатский край                  | 7     |      | 1                 | 6                |                  |                  |
| Пермский край                    | 7     |      | 4                 | 3                |                  |                  |
| Калининградская обл.             | 6     |      |                   | 5                | 1                |                  |
| Сахалинская обл.                 | 6     |      |                   | 5                | 1                |                  |
| Красноярский край                | 5     |      |                   | 4                | 1                |                  |
| Курганская обл.                  | 5     |      |                   | 5                |                  |                  |
| Санкт-Петербург г.               | 5     |      |                   | 5                |                  |                  |
| Калмыкия Респ.                   | 4     |      | 1                 | 3                |                  |                  |
| Омская обл.                      | 4     |      | 2                 | 2                |                  |                  |
| Псковская обл.                   | 4     |      |                   | 4                |                  |                  |
| Рязанская обл.                   | 4     |      | 1                 | 3                |                  |                  |
| Хабаровский край                 | 4     | 1    | 1                 | 1                | 1                |                  |
| Адыгея Респ.                     | 3     |      |                   | 3                |                  |                  |
| Севастополь г.                   | 3     |      |                   | 3                |                  |                  |
| Челябинская обл.                 | 3     |      |                   | 2                | 1                |                  |
| Алтай Респ.                      | 2     |      |                   | 2                |                  |                  |
| Приморский край                  | 2     |      |                   | 2                |                  |                  |
| Чукотский АО                     | 2     |      |                   | 2                |                  |                  |
| Алтайский край.                  | 1     |      |                   | 1                |                  |                  |

| Регион / Пользователь          | Всего | 100% | от 75%<br>до 100% | от 50%<br>до 75% | от 25%<br>до 50% | от 10%<br>до 25% |
|--------------------------------|-------|------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» | 1     |      |                   | 1                |                  |                  |
| Кемеровская обл.               | 1     |      |                   | 1                |                  |                  |
| Тыва Респ.                     | 1     |      |                   | 1                |                  |                  |
| Амурская обл.                  | 0     |      |                   |                  |                  |                  |
| Еврейская АО                   | 0     |      |                   |                  |                  |                  |
| Ленинградская обл.             | 0     |      |                   |                  |                  |                  |
| Новгородская обл.              | 0     |      |                   |                  |                  |                  |

#### 4.1.3 Анализ ключевых эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов, зарегистрированных на конец 2023 года

Для расширенного анализа эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных характеристик в исследование было включено 6480 пациентов, зарегистрированных на конец 2023 года (выгрузка данных осуществлена 14.11.2023). Средний возраст в общей группе составил 67 [59; 74] лет с соотношением 5979 женщин и 501 мужчина. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 11. 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.

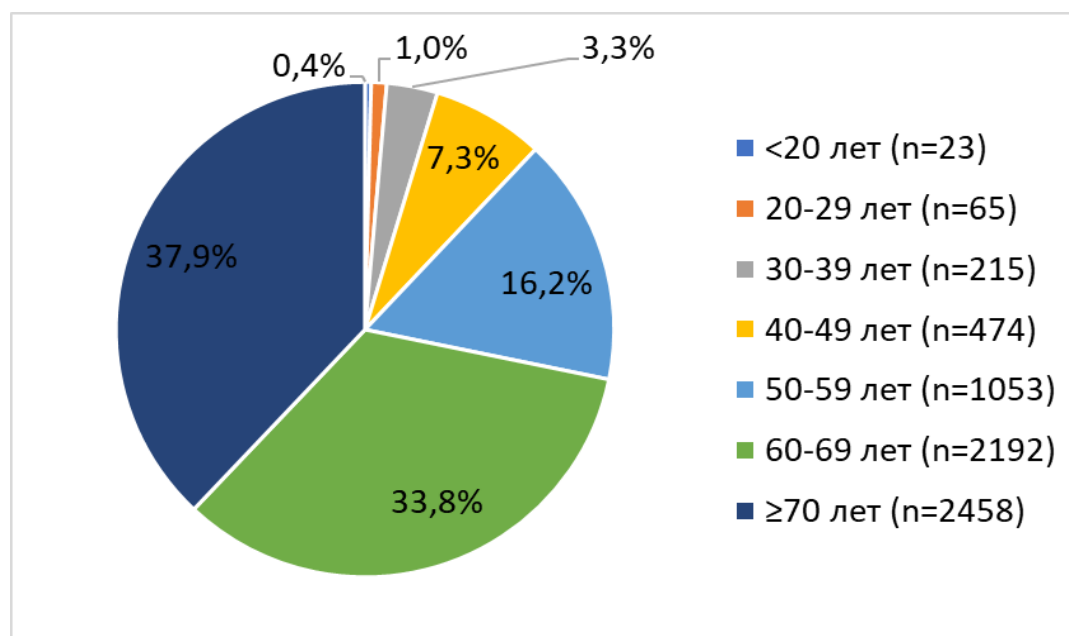


Рисунок 11 – Распределение пациентов с ПГПТ по возрастным группам

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 %,  $p < 0,001$ , точный критерий Фишера). Медианы МПК в различных отделах скелета представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Медианы T- и Z-критериев у пациентов с ПГПТ

| Показатели<br>МПК | Z-критерий |                                       | T-критерий |                                       |
|-------------------|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
|                   | N (кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | N (кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] |
| МПК FN            | 428        | -1,0 [-1,8; -0,2]                     | 2348       | -1,8 [-2,4; -1,1]                     |
| МПК TH            | 500        | -1,1 [-2,0; -0,13]                    | 2698       | -2,0 [-2,9; -1,0]                     |
| МПК L1-L4         | 318        | -1,1 [-2,6; -0,1]                     | 1466       | -2,6 [-3,6; -1,4]                     |
| МПК RT            | 262        | -0,8 [-2,4; 0,2]                      | 1121       | -2,6 [-3,7; -1,3]                     |
| МПК R33%          | 271        | -0,8 [-1,6; 0,2]                      | 1344       | -1,3 [-2,1; -0,6]                     |

Примечания – МПК – минеральная плотность костной ткани; FN – шейка бедренной кости; TH – бедренная кость в целом; L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника; RT – лучевая кость в целом; R33 % – дистальный отдел лучевой кости.

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 %,  $p < 0,001$ , точный критерий Фишера). 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: C1 – 28,3 % (n = 1093), C2 – 50,4 % (n = 1945), C3A – 13,9% (n = 538), C3B – 4,7 % (n = 181), C4 – 2,1 % (n = 81), C5 – 0,4% (n = 19). Пациенты с симптомной и бессимптомной формами различались по возрасту манифестации, а также по основным показателям кальций-фосфорного обмена. Сравнительный анализ представлен в таблице 8.



Таблица 8 – Основные клинические характеристики пациентов с симптомной и бессимптомной формами ПГПТ

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

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/15 = 0,003$ .

3 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; иПТГ – интактный паратгормон;  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 9 – Распределение пациентов по четырем возрастным группам для сравнительного анализа

| Показатель                       | Группа 18-25 (1) |   | Группа 26-49 (2) |   | Группа 50-74 (3) |   | Группа 75 лет и старше (4) |   | p                    | p, post-hoc  |
|----------------------------------|------------------|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------|---|----------------------|--|
|                                  | N(кол-во)        | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)       | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)       | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)                 | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) |                      |  |
| Мужской пол                      | 27               | 13 (48,1%)                                      | 547              | 99 (18,1%)                                      | 3424             | 221 (6,5%)                                      | 1221                       | 75 (6,1%)                                       | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> = 0,003<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 1,000 |
| Кальций общ., ммоль/л            | 27               | 2,89 [2,71; 3,00]                               | 516              | 2,75 [2,63; 2,91]                               | 3244             | 2,75 [2,63; 2,90]                               | 1134                       | 2,73 [2,61; 2,91]                               | 0,053 <sup>1</sup>   | -  |
| Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л | 9                | 2,78 [2,65; 3,00]                               | 153              | 2,67 [2,55; 2,80]                               | 1047             | 2,69 [2,58; 2,84]                               | 237                        | 2,68 [2,58; 2,84]                               | 0,205 <sup>1</sup>   | -  |
| Кальций ион., ммоль/л            | 22               | 1,39 [1,32; 1,48]                               | 378              | 1,37 [1,27; 1,49]                               | 2374             | 1,37 [1,29; 1,47]                               | 920                        | 1,38 [1,28; 1,50]                               | 0,290 <sup>1</sup>   | -  |
| Фосфор, ммоль/л                  | 21               | 0,90 [0,80; 1,03]                               | 345              | 0,87 [0,75; 1,00]                               | 2303             | 0,88 [0,75; 1,00]                               | 896                        | 0,88 [0,76; 1,00]                               | 0,826 <sup>1</sup>   | -  |
| иПТГ, пг/мл                      | 27               | 113,1 [86,0; 149,2]                             | 542              | 145,9 [97,5; 238,8]                             | 3392             | 137,3 [94,7; 220,0]                             | 1209                       | 160,0 [106,0; 253,0]                            | < 0,001 <sup>1</sup> | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 1,000<br>p <sub>2-3</sub> = 0,716<br>p <sub>2-4</sub> = 1,000<br>p <sub>3-4</sub> = 0,488 |
| Суточная                         | 12               | 6,99  | 192              | 8,29  | 1503             | 7,73  | 492                        | 6,63  | < 0,001 <sup>1</sup> | p <sub>1-2</sub> = 1,000   |

| Показатель                                      | Группа 18-25 (1) |  | Группа 26-49 (2) |   | Группа 50-74 (3) |   | Группа 75 лет и старше (4) |   | p                    | p, post-hoc  |
|---|------------------|--|------------------|---|------------------|---|----------------------------|---|----------------------|--|
|   | N(кол-во)        | Me<br>[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n<br>(%) | N (кол-<br>во)   | Me<br>[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) | N (кол-<br>во)   | Me<br>[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) | N (кол-<br>во)             | Me<br>[Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) |                      |  |
| кальциурия,<br>ммоль/сут                        |                  | [5,60;<br>8,45]  |                  | [5,79;<br>10,59]                                      |                  | [5,19;<br>10,50]                                      |                            | [4,20; 9,00]  |                      | p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 1,000<br>p <sub>2-3</sub> = 1,000<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001                             |
| pСКФ<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup>               | 19               | 128<br>[120;<br>131]                                     | 337              | 99<br>[83; 113]                                       | 2280             | 80<br>[66; 92]  | 891                        | 67<br>[55; 81]  | < 0,001 <sup>1</sup> | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
| Симптомная форма                                | 27               | 17<br>(63,0%)  | 547              | 340<br>(62,2%)  | 3424             | 2647<br>(77,3%)                                       | 1221                       | 1063<br>(87,1%)                                       | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 0,618<br>p <sub>1-4</sub> = 0,010<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
| Изолированные<br>костные нарушения              | 15               | 3<br>(20,0%)   | 319              | 71 (22,3%)  | 2590             | 775<br>(29,9%)  | 1070                       | 368<br>(34,4%)  | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 1,000<br>p <sub>2-3</sub> = 0,024<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,052 |
| Изолированная<br>структурная<br>патология почек | 27               | 5<br>(18,5%)   | 547              | 123<br>(22,5%)  | 3424             | 580<br>(16,9%)  | 1221                       | 130<br>(10,6%)  | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 1,000<br>p <sub>2-3</sub> = 0,012<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001                             |

| Показатель                                 | Группа 18-25 (1) |   | Группа 26-49 (2) |   | Группа 50-74 (3) |   | Группа 75 лет и старше (4) |   | p                    | p, post-hoc  |
|--|------------------|---|------------------|---|------------------|---|----------------------------|---|----------------------|--|
|  | N(кол-во)        | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)       | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)       | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) | N (кол-во)                 | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n (%) |                      |  |
|  |                  |   |                  |   |                  |   |                            |   |                      | p <sub>3-4</sub> < 0,001   |
| Сочетание костных и висцеральных поражений | 27               | 6 (22,2%)                                       | 524              | 77 (14,7%)                                      | 3153             | 825 (26,2%)                                     | 1088                       | 420 (38,6%)                                     | < 0,001              | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 0,648<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
| Кардиоваскулярная патология                | 27               | 0 (0,0%)  | 547              | 90 (16,5%)                                      | 3424             | 1756 (51,3%)                                    | 1221                       | 663 (54,3%)                                     | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> = 0,081<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,430 |

### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/13 = 0,004$ .

3 иПТГ – интактный паратгормон; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Для выявления возраст-ассоциированных особенностей течения ПГПТ пациенты были распределены на 4 группы (18 – 25 лет, 26 – 49 лет, 50 – 74 лет, 75 лет и старше) с последующим проведением сравнительного анализа (Таблица 9). Было получено, что мужской пол статистически значимо чаще преобладал среди молодых пациентов до 49 лет (наибольший процент отмечен для группы моложе 25 лет), в старших возрастных группах данные различия нивелировались. Группы не различались по основным сывороточным маркерам минерального обмена, в то время как медиана суточной кальциурии была выше среди лиц 26 – 49 лет. Полученные результаты сопровождалась более высокой частотой нефролитиаза/нефрокальциноза, также характерных для данной возрастной группы. Ожидаемо, с возрастом наблюдалось нарастание уровня креатинина со снижением уровня рСКФ, худшие показатели регистрировались для пациентов старше 75 лет. Частота кардиоваскулярной патологии нарастала с возрастом, тем не менее после 50 лет показатели были сходными.

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. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Основные клинические характеристики пациентов  
с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами ПГПТ

| Показатель                                | Нормокальциемический вариант ПГПТ |  | Гиперкальциемический вариант ПГПТ |  | p                    |
|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------|
|   | N<br>(кол-во)                     | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или<br>n (%) | N<br>(кол-во)                     | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или<br>n (%) |                      |
| Мужской пол                               | 595                               | 42 (7,1%)  | 4633                              | 369 (8,0%)   | 0,486 <sup>2</sup>   |
| Возраст при манифестации                  | 595                               | 58 [49; 66]  | 4633                              | 59 [51; 66]  | 0,186 <sup>1</sup>   |
| Кальций общ., ммоль/л                     | 555                               | 2,42 [2,30; 2,50]                                  | 4375                              | 2,78 [2,67; 2,93]                                  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л          | 103                               | 2,38 [2,26; 2,44]                                  | 1347                              | 2,70 [2,60; 2,86]                                  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Кальций ион., ммоль/л                     | 410                               | 1,18 [1,11; 1,24]                                  | 3293                              | 1,39 [1,31; 1,50]                                  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Фосфор, ммоль/л                           | 364                               | 0,99 [0,87; 1,10]                                  | 3209                              | 0,87 [0,75; 0,99]                                  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| иПТГ, пг/мл                               | 584                               | 113,0<br>[79,0; 164,8]                             | 4595                              | 148,0<br>[100,0; 239,0]                            | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Суточная кальциурия, ммоль/сут            | 184                               | 5,79 [3,82; 8,93]                                  | 2019                              | 7,67 [5,12; 10,31]                                 | < 0,001 <sup>1</sup> |
| рСКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>           | 340                               | 80 [63; 94]  | 3196                              | 78 [63; 92]  | 0,494 <sup>1</sup>   |
| Изолированные костные нарушения           | 400                               | 133 (33,2%)  | 3599                              | 1085 (30,1%)                                       | 0,208 <sup>2</sup>   |
| Изолированная структурная патология почек | 595                               | 87 (14,6%)   | 4633                              | 753 (16,3%)  | 0,343 <sup>2</sup>   |
| Сочетание костных и почечных осложнений   | 558                               | 130 (23,3%)  | 4242                              | 1198 (28,2%)                                       | 0,014 <sup>2</sup>   |
| Кардиоваскулярная патология               | 595                               | 259 (43,5%)  | 4633                              | 2252 (48,6%)                                       | 0,021 <sup>2</sup>   |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/14 = 0,004$ .

3 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Суммарно ССЗ зарегистрированы у 48,0 % (2511/5228) пациентов. ИМТ был статистически значимо выше в группе с ССЗ – 29,41 кг/м<sup>2</sup> [25,89; 33,65] против 26,29 кг/м<sup>2</sup> [23,24; 30,09],  $p < 0,001$  (U-тест). Среди кардиоваскулярных нарушений наиболее часто диагностировалась АГ (95,9 %,  $n = 2407$ ), тогда как ГЛЖ фиксировалась лишь у 5,5 % ( $n = 139$ ) больных. Среди лиц с ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе выявлена у 19,7 % ( $n = 495$ ) пациентов, кальцификация сердечных клапанов и/или сосудов - у 2,6 % ( $n = 66$ ) больных. Бессимптомное течение ПГПТ характеризовалось меньшей частотой ССЗ (поправка Бонферрони  $p_0 = 0,003$ ): для всех ССЗ 34,7 % ( $n = 401$ ) против 51,8 % ( $n = 2110$ ),  $p < 0,001$  (точный критерий Фишера), для АГ 33,9 % ( $n = 392$ ) против 49,5 % ( $n = 2015$ ),  $p < 0,001$  (точный критерий Фишера) и для ИБС 3,6 % ( $n = 42$ ) против 11,1 % ( $n = 453$ ),  $p < 0,001$ . При бессимптомной форме заболевания отмечалась меньшая частота ГЛЖ – 1,4 % ( $n = 16$ ) против 3,0 % ( $n = 123$ ),  $p = 0,002$  (точный критерий Фишера) и тенденция к уменьшению частоты кальцификации структур сердца и/или кровеносных сосудов – 0,4 % ( $n = 5$ ) против 1,5 % ( $n = 61$ ),  $p = 0,003$  (точный критерий Фишера). Сравнительный анализ пациентов с симптомной и бессимптомной формами ПГПТ по частоте кардиоваскулярных нарушений представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ пациентов с симптомной и бессимптомной формами ПГПТ по частоте кардиоваскулярных нарушений в активной стадии заболевания

| Показатель                                     | Симптомная форма ПГПТ |  | Бессимптомная форма ПГПТ |  | p                    |
|--|-----------------------|--|--------------------------|--|----------------------|
|  | N<br>(кол-во)         | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) | N<br>(кол-во)            | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) |                      |
| Кардиоваскулярная патология                    | 4073                  | 2110 (51,8%)                                       | 1155                     | 401 (34,7%)  | < 0,001 <sup>2</sup> |
| АГ   | 4073                  | 2015 (49,5%)                                       | 1155                     | 392 (33,9%)  | < 0,001 <sup>2</sup> |
| ГЛЖ  | 4073                  | 123 (3,0%)   | 1155                     | 16 (1,4%)  | 0,002 <sup>2</sup>   |
| ИБС  | 4073                  | 453 (11,1%)  | 1155                     | 42 (3,6%)  | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Кальцификация сердечных клапанов и/или сосудов | 4073                  | 61 (1,5%)  | 1155                     | 5 (0,4%)   | 0,003 <sup>2</sup>   |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/15 = 0,003$ .

3 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; АГ – артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Пациенты с АГ были значительно старше, имели более низкие уровни иПТГ в сыворотке крови и более низкую pСКФ по сравнению с пациентами с нормотонией. Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием АГ представлен в таблице 12.



Таблица 12 – Сравнительный анализ пациентов с наличием и отсутствием артериальной гипертензии

| Показатель                         | АГ нет        |  | АГ есть       |  | p                    |
|------------------------------------|---------------|--|---------------|--|----------------------|
|                                    | N<br>(кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n<br>(%) | N<br>(кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n<br>(%) |                      |
| Мужской пол                        | 2821          | 253 (9,0%)   | 2407          | 158 (6,6%)   | 0,001 <sup>2</sup>   |
| Возраст, годы                      | 2821          | 65 [55; 73]  | 2407          | 69 [63; 75]  | < 0,001 <sub>1</sub> |
| Кальций общ., ммоль/л              | 2630          | 2,74 [2,61; 2,90]                                  | 2300          | 2,75 [2,64; 2,91]                                  | 0,025 <sup>1</sup>   |
| Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л   | 643           | 2,66 [2,56; 2,80]                                  | 807           | 2,70 [2,59; 2,88]                                  | < 0,001 <sub>1</sub> |
| Кальций ион., ммоль/л              | 2048          | 1,37 [1,28; 1,48]                                  | 1655          | 1,37 [1,29; 1,48]                                  | 0,611 <sup>1</sup>   |
| Фосфор, ммоль/л                    | 1926          | 0,88 [0,75; 1,00]                                  | 1647          | 0,88 [0,76; 1,00]                                  | 0,237 <sup>1</sup>   |
| иПТГ, пг/мл                        | 2786          | 147,7 [100,0; 240,9]                               | 2393          | 136,3 [94,5; 218,0]                                | < 0,001 <sub>1</sub> |
| Суточная кальциурия, ммоль/сут     | 1160          | 7,71 [5,25; 10,30]                                 | 1043          | 7,20 [4,70; 10,07]                                 | 0,008 <sup>1</sup>   |
| рСКФ<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 1858          | 82 [67; 97]  | 1678          | 74 [59; 88]  | < 0,001 <sub>1</sub> |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/9 = 0,006$ .

3 иПТГ – интактный паратгормон; АГ – артериальная гипертензия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты с ИБС также были старше пациентов без ИБС и имели более высокий уровень ионизированного кальция и более низкую рСКФ. Сравнительный анализ пациентов с наличием и отсутствием ИБС представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ пациентов с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца

| Показатель                           | ИБС нет       |  | ИБС есть      |  | p                    |
|--------------------------------------|---------------|--|---------------|--|----------------------|
|                                      | N<br>(кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n<br>(%) | N<br>(кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n<br>(%) |                      |
| Мужской пол                          | 4733          | 360 (7,6%)   | 495           | 51 (10,3%)   | 0,043 <sup>2</sup>   |
| Возраст, годы                        | 4733          | 66 [58; 74]  | 495           | 74 [67; 81]  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Кальций общ.,<br>ммоль/л             | 4459          | 2,75 [2,62; 2,90]                                  | 471           | 2,75 [2,63; 2,92]                                  | 0,724 <sup>1</sup>   |
| Альбумин-скорр.<br>кальций, ммоль/л  | 1251          | 2,68 [2,58; 2,84]                                  | 199           | 2,72 [2,59; 2,89]                                  | 0,092 <sup>1</sup>   |
| Кальций ион.,<br>ммоль/л             | 3365          | 1,37 [1,28; 1,48]                                  | 338           | 1,40 [1,30; 1,50]                                  | 0,009 <sup>1</sup>   |
| Фосфор, ммоль/л                      | 3209          | 0,88 [0,75; 1,00]                                  | 364           | 0,90 [0,77; 1,02]                                  | 0,012 <sup>1</sup>   |
| иПТГ, пг/мл                          | 4688          | 142,0 [96,6; 228,4]                                | 491           | 150,0 [100,7;<br>247,6]                            | 0,098 <sup>1</sup>   |
| Суточная<br>кальциурия,<br>ммоль/сут | 1972          | 7,65 [5,10; 10,30]                                 | 231           | 6,24 [3,92; 9,48]                                  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| рСКФ,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 3141          | 80 [65; 93]  | 395           | 66 [54; 80]  | < 0,001 <sup>1</sup> |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/9 = 0,006$ .

3 иПТГ – интактный паратгормон; ИБС – ишемическая болезнь сердца;  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Подозрение на наследственную причину ПГПТ отмечено для 837 пациентов (12,9 %) (преимущественно в контексте МЭН-1 синдрома). Распределение по признакам, подозрительным в отношении наследственных форм, представлено на рисунке 12. 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 % случаях. 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 (Таблица 14). 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. Первичное хирургическое лечение было проведено у 76,9 % (n = 83/108), у 22,2 % (n = 24/108) возник рецидив.

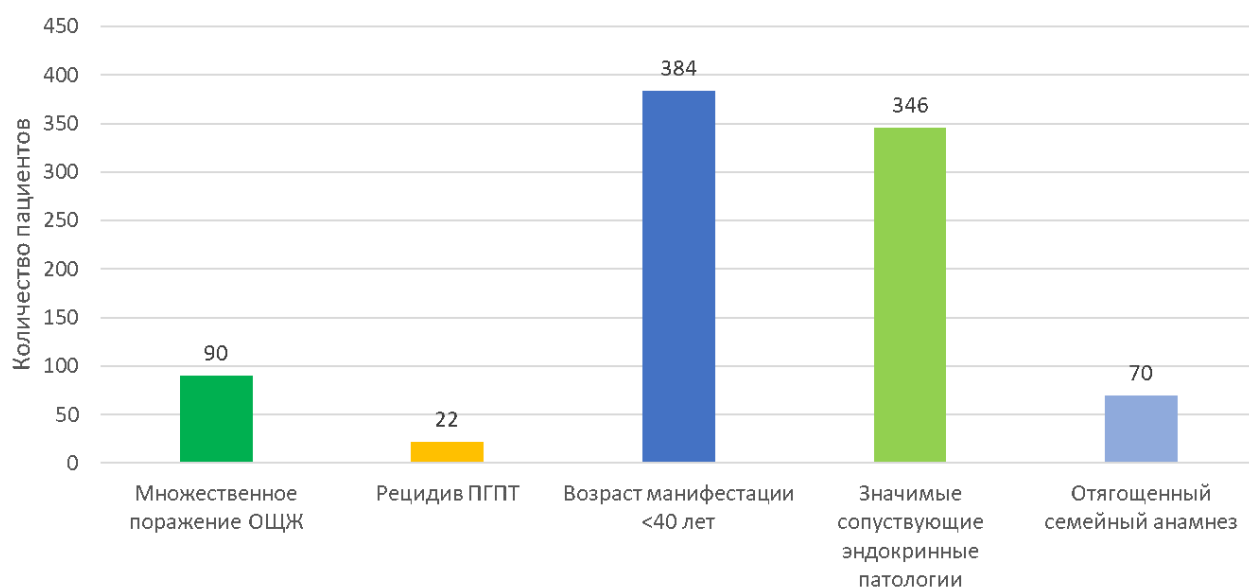


Рисунок 12 – Распределение пациентов по признакам, подозрительным в отношении наследственных форм ПГПТ

Таблица 14 – Сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов со спорадическим и МЭН1-ассоциированным ПГПТ

| Показатель                                | Спорадический ПГПТ<br>(включены пациенты в активной фазе) |  | МЭН1-ассоциированный ПГПТ<br>(включены пациенты в активной фазе) |  | p                    |
|---|---|--|--|--|----------------------|
|   | N<br>(кол-во)   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) | N<br>(кол-во)  | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] или n<br>(%) |                      |
| Мужской пол                               | 3599  | 234 (6,5%)   | 86   | 24 (27,9%)   | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Возраст при манифестации                  | 3599  | 61 [53; 67]  | 86   | 32 [25; 47]  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Кальций общ., ммоль/л                     | 3451  | 2,74 [2,62; 2,88]                                  | 82   | 2,80 [2,67; 2,97]                                  | 0,019 <sup>1</sup>   |
| Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л          | 1222  | 2,68 [2,58; 2,83]                                  | 11   | 2,62 [2,54; 2,79]                                  | 0,382 <sup>1</sup>   |
| Кальций ион., ммоль/л                     | 2526  | 1,37 [1,29; 1,47]                                  | 73   | 1,31 [1,24; 1,43]                                  | 0,010 <sup>1</sup>   |
| Фосфор, ммоль/л                           | 2505  | 0,89 [0,77; 1,01]                                  | 58   | 0,90 [0,77; 1,04]                                  | 0,565 <sup>1</sup>   |
| иПТГ, пг/мл                               | 3570  | 135,0 [93,0; 210,8]                                | 86   | 144,6 [97,8; 221,5]                                | 0,364 <sup>1</sup>   |
| Суточная кальциурия, ммоль/сут            | 1662  | 7,50 [4,91; 10,09]                                 | 26   | 8,25 [5,83; 10,08]                                 | 0,636 <sup>1</sup>   |
| рСКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>            | 2528  | 77 [62; 90]  | 63   | 103 [83; 119]                                      | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Симптомная форма                          | 3599  | 2928 (81,4%)                                       | 86   | 58 (67,4%)   | 0,002 <sup>2</sup>   |
| Изолированные костные нарушения           | 2846  | 773 (27,2%)  | 61   | 23 (37,7%)   | 0,081 <sup>2</sup>   |
| Изолированная структурная патология почек | 3599  | 641 (17,8%)  | 86   | 14 (16,3%)   | 0,886 <sup>2</sup>   |
| Сочетание костных и почечных осложнений   | 3327  | 1037 (31,2%)                                       | 76   | 10 (13,2%)   | 0,001 <sup>2</sup>   |
| Множественное поражение                   | 3599  | 238 (6,6%)   | 86   | 28 (32,6%)   | < 0,001 <sup>2</sup> |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/14 = 0,004$ .

3 ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; МЭН-1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Данные по топическим методам диагностики ОЩЖ были доступны у 5085 пациентов (Таблица 15). 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 ОЩЖ 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).

Таблица 15 – Частота применения методов топической диагностики при ПГПТ по результатам анализа Базы данных

| Метод топической диагностики                                | Количество пациентов (n,%) |
|---|----------------------------|
| УЗИ   | 1751 (34,4%)               |
| Сцинтиграфия  | 502 (9,9%)                 |
| КТ органов шеи с контрастным усилением                      | 125 (2,5%)                 |
| УЗИ + сцинтиграфия  | 1751 (34,4%)               |
| УЗИ + КТ органов шеи с контрастным усилением                | 396 (7,8%)                 |
| УЗИ + сцинтиграфия + КТ органов шеи с контрастным усилением | 431 (8,5%)                 |
| Сцинтиграфия + КТ органов шеи с контрастным усилением       | 129 (2,5%)                 |

Примечание – УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография.

Мы сопоставили основные показатели, характеризующие течение ПГПТ, в группах карцином и аденом. Согласно полученным результатам, карцинома чаще встречалась у мужчин. По сравнению с группой аденом, у пациентов с раком ОЩЖ наблюдались более высокие уровни иПТГ, ионизированного и общего кальция, ЩФ, креатинина и более низкая рСКФ. Сочетанная костная и почечная патология была выше в группе карцином по сравнению с группой аденом (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительный анализ основных клинических характеристик пациентов с аденомой и карциномой ОЩЖ

| Показатель                                | Аденома       |  | Карцинома         |  | p                    |
|---|---------------|--|-------------------|--|----------------------|
|   | N<br>(кол-во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) | N<br>(кол-<br>во) | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>или n (%) |                      |
| Мужской пол                               | 2426          | 199 (8,2%)   | 99                | 22 (22,2%)   | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Возраст при манифестации                  | 2426          | 57 [49; 64]  | 99                | 53 [44; 60]  | 0,003 <sup>1</sup>   |
| Кальций общ., ммоль/л                     | 2035          | 2,75 [2,58; 2,92]                                  | 91                | 2,91 [2,50; 3,27]                                  | 0,007 <sup>1</sup>   |
| Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л          | 412           | 2,67 [2,53; 2,84]                                  | 22                | 2,82 [2,43; 3,05]                                  | 0,174 <sup>1</sup>   |
| Кальций ион., ммоль/л                     | 1635          | 1,35 [1,23; 1,48]                                  | 61                | 1,47 [1,20; 1,63]                                  | 0,009 <sup>1</sup>   |
| Фосфор, ммоль/л                           | 1325          | 0,86 [0,73; 1,00]                                  | 57                | 0,79 [0,69; 0,98]                                  | 0,133 <sup>1</sup>   |
| иПТГ, пг/мл                               | 2152          | 150,0 [94,0; 248,6]                                | 90                | 477,7 [143,1; 1185,0]                              | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Суточная кальциурия, ммоль/сут            | 675           | 8,21 [5,28; 10,89]                                 | 25                | 6,76 [2,85; 9,45]                                  | 0,091 <sup>1</sup>   |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                  | 986           | 137,55 [90,00; 255,75]                             | 38                | 349,40 [110,75; 658,00]                            | < 0,001 <sup>1</sup> |
| рСКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>           | 1343          | 80 [64; 95]  | 51                | 65 [38; 88]  | < 0,001 <sup>1</sup> |
| Симптомная форма                          | 2007          | 1562 (77,8%)                                       | 92                | 84 (91,3%)   | 0,001 <sup>2</sup>   |
| Изолированные костные нарушения           | 1584          | 525 (33,1%)  | 80                | 18 (22,5%)   | 0,051 <sup>2</sup>   |
| Изолированная структурная патология почек | 2190          | 315 (14,4%)  | 98                | 18 (18,4%)   | 0,304 <sup>2</sup>   |
| Сочетание костных и почечных осложнений   | 1989          | 465 (23,4%)  | 91                | 35 (38,5%)   | 0,002 <sup>2</sup>   |
| Кардиоваскулярная патология               | 2190          | 945 (43,2%)  | 98                | 34 (34,7%)   | 0,117 <sup>2</sup>   |

#### Примечания

1 <sup>1</sup>U-тест, <sup>2</sup>Точный критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/15 = 0,003$ .

3 иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

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).

#### 4.1.4 Обсуждение результатов раздела

До недавнего времени широкомасштабных эпидемиологических исследований по проблеме ПГПТ в Российской Федерации не проводилось. В 2006 г. на основании ретроспективного анализа 153 историй болезни пациентов, прооперированных по поводу ПГПТ в отделении хирургии Центра с 1990 г. до начала 2005 г., была предпринята попытка создания отдельной базы данных. К 2009 г. за счет увеличения числа впервые обратившихся в Центр пациентов, количество больных с различными формами ПГПТ в базе данных возросло до 561 случая, при этом динамика появления новых пациентов с ПГПТ составляла примерно 160 % в год [9].

Первая крупная работа с представлением основных эпидемиологических характеристик ПГПТ в России была опубликована в 2012 году. Анализировались данные 1054 пациентов с верифицированным ПГПТ, проходивших лечение в Центре с 2006 по начало 2012 г. Соотношение мужчин и женщин составило 1:9 (101 мужчина и 953 женщины). Пик заболеваемости лиц обоих полов приходился на возраст 50 – 60 лет; средний возраст пациентов составил  $56,5 \pm 14$  года (13 – 84 года). Значимо преобладали манифестные формы, характеризовавшиеся тяжелым остеопорозом и/или висцеральными нарушениями различной степени. Частота выявления мягкой (бессимптомной) формы ПГПТ за период с 2009 до начала 2012 г. достигла 28 %. Диагноз МЭН1-ассоциированного ПГПТ

(устанавливался на основании клинических или генетических данных) имели 68 (6,4 %) пациентов. Более высокий процент наследственных форм заболевания по сравнению с зарубежными работами был объяснен большей обращаемостью таких пациентов в специализированное отделение. Отдельно оценена распространенность ПГПТ по городу Москва: к 2012 г. она составила 0,05 на 1000 взрослого населения (на 2009 г. – 0,03, на 2007 г. – 0,02 случаев на 1000 взрослого населения) [17].

После 2012 г. база данных Центра продолжала расширяться, что в целом характерно для постоянно развивающейся динамической информационной системы. Во многом это было связано с повышением осведомленности как врачей, так и пациентов о ПГПТ. Для дальнейшего развития и повышения эпидемиологической значимости потребовалась радикальная смена дизайна исследования. В связи с этим была разработана онлайн-версия Базы данных с возможностью самостоятельного подключения из различных регионов Российской Федерации. По результатам проведенного анализа, начиная с 2017 г. (после интеграции первоначальной базы данных Центра на онлайн-платформу и реализации принципа самостоятельного ввода информации из регионов Российской Федерации) наблюдается стабильный прирост как количества «уникальных» больных – в среднем на 17,9 % в год, так и числа повторных визитов уже зарегистрированных пациентов – в среднем на 15 % в год. При сравнении с 2017 г. показатели заполненности анкеты Базы данных по основным полям на 2023 г. в целом были сопоставимы. Исключение составило поле «альбумин-скорректированный кальций», что прежде всего можно объяснить изменением преднастроек в базе Базы данных – расчетом данного показателя непосредственно при заполнении визита. Отсутствие значимого прироста по другим показателям можно объяснить несколькими факторами. В 2017 г. база данных в большей степени включала пациентов, внесенных Центром или ведущими учреждениями Москвы и Московской области, что предопределяло высокую доступность комплексного обследования и качество вносимой



информации. По мере подключения других регионов увеличивались как количество регистрируемых пациентов, так и гетерогенность проводимых лабораторных и инструментальных обследований, что не могло не повлиять на полноту данных. Кроме того, целенаправленное «усложнение» первоначальной анкеты, необходимое для более глубокого анализа особенностей течения ПГПТ на территории Российской Федерации, также могло повлиять на заполняемость полей в целом. Тем не менее, автоматический алгоритм оценки заполнения карты, доступный с 2023 г., показал, что большинство карт пациентов может быть отнесено к категории удовлетворительного заполнения – 83,8 % случаев.

На конец 2023 г. общее количество больных составило 6480 человек. Медиана возраста при постановке диагноза составила 59 [51; 66] лет у женщин и 52 [37; 64] года у мужчин ( $p < 0,001$ , U-критерий), что согласуется с ранее опубликованными работами по этой базе данных и зарубежными исследованиями. Среди зарегистрированных пациентов значительно преобладали женщины, что можно объяснить, как более активным скринингом остеопороза среди женщин в постменопаузе, так и более низкой обращаемостью мужчин за медицинской помощью в целом. Активная фаза заболевания была отмечена для большинства больных (80,7 %), среди них в 77,9 % случаев определялась симптомная форма ПГПТ. Преобладающим клиническим проявлением заболевания была костная патология (70,9 %), чаще в сочетании с висцеральными осложнениями (43,0 %). Изолированное поражение костей наблюдалось в 27,9 % наблюдений. Частота нефролитиаза достигала 39,1 % случаев, в то время как нефрокальциноз отмечался лишь в 1,8 % наблюдений. Причинами такой низкой выявляемости могли быть ограниченная доступность или редкое направление на КТ исследование, несмотря на то, что оно представляет собой «золотой стандарт» для верификации нефрокальциноза. По сравнению с бессимптомным течением ПГПТ, пациенты с симптомной формой были старше, для них были характерны более высокие уровни иПТГ,

сывороточного кальция (в том числе по уровню альбумин-скорректированного показателя) и ЩФ, а также более низкие уровни фосфора и расчетной СКФ. Таким образом, их можно рассматривать в качестве клинических индикаторов тяжести заболевания на момент первичной постановки диагноза.

В США, Канаде и странах Европы бессимптомная форма ПГПТ остается основным клиническим фенотипом заболевания на протяжении последних 40 лет. Распространенность симптомного нефролитиаза с рецидивирующими почечными коликами сократилась с 80 % в более ранних наблюдениях до 7 – 20 % случаев в настоящее время. Тем не менее, среди пациентов, регулярно выполняющих все необходимые динамические обследования, частота бессимптомного нефролитиаза (на основании результатов УЗИ и/или КТ) может достигать 25 – 55 % [164]. Тяжелые костные проявления, включая ФКО и деформации скелета, также не характерны для западных стран. Так, в США признаки ФКО выявляются менее чем у 5 % пациентов [164].

Ситуация на Ближнем Востоке, в Азии и Южной Америке значительно отличается, главным образом потому, что скрининг кальция не является рутинным в этих регионах. По результатам исследований, проведенных в Латинской Америке, тяжелые костные нарушения (включая ФКО) и структурную патологию почек, как правило, диагностируются у каждого второго больного [343]. До недавнего времени в Китае также регистрировалась высокая частота манифестных форм ПГПТ с такими классическими проявлениями, как симптомный нефролитиаз и боли в костях. Однако, с 2010 г. наметилась тенденция к более частому выявлению пациентов с мягким течением заболевания (примерно от 20 до 38 % от общего числа случаев ПГПТ) [370].

Сопоставимые с нашими данными результаты были получены при анализе пациентов из индийского регистра. Большинство включенных пациентов имело манифестную форму (95 %) и характеризовалось высоким уровнем кальция крови и иПТГ. Среди клинических проявлений преобладали неспецифические симптомы – слабость и утомляемость (58,7 %), патология костей (56 %)

и нефролитиаз (31 %); панкреатит и желчнокаменная болезнь встречались у 12,3 % и 11 %, соответственно. Авторы пришли к выводу, что по сравнению с западными странами индийские пациенты с ПГПТ были моложе (средний возраст составлял  $41 \pm 14$  лет), а биохимические параметры характеризовались более выраженными изменениями [38].

Первая публикация по результатам Базы данных охватывала период по 2017 год включительно. Общая численность пациентов на момент выгрузки медицинских данных составляла 1914 человек (0,001 % населения РФ). Средний возраст пациентов на момент установки диагноза составил  $55,6 \pm 10$  лет, активная фаза заболевания зарегистрирована у 84,6 % (1620/1914) пациентов, большая часть из них имела манифестное течение ПГПТ – 67,1 % (1087/1620), что в целом соответствует результатам на текущий момент. В отличие от данных на конец 2023 года, в 2017 г. отмечался меньший процент сочетанного поражения различных «органов-мишеней» (35,8 %; 389/1087) и большая частота изолированной костной патологии (48,4 %; 526/1087). Изолированные висцеральные проявления ПГПТ также отмечались в меньшем проценте наблюдений – у 15,8 % (172/1087). Можно предположить, что за последующий период времени пациенты с ПГПТ стали чаще выявляться на этапе урологического обследования, что и привело к увеличению частоты диагностируемого нефролитиаза и, как следствие, смешанных форм заболевания [16].

В 2020 году коллеги из Санкт-Петербурга опубликовали данные ретроспективного исследования, в которое вошли 394 пациента с ПГПТ, прошедших хирургическое лечение в специализированном центре. Симптомная форма была доминирующей и составила 56,4 % случаев. Бессимптомное течение заболевания составило 43,6 % наблюдений, что выше, чем при анализе Базы данных. Вероятно, это связано с особенностями выборки – сместить показатели могла целенаправленная обращаемость пациентов в учреждение высокого уровня с широкими диагностическими возможностями, что позволило выявлять

заболевание на более ранних стадиях. Поражение скелета чаще наблюдалось у женщин, тогда как распространенность почечной патологии среди мужчин и женщин была сопоставима. Результаты нашего анализа продемонстрировали сходную ситуацию по костным осложнениям, хотя у мужчин отмечалась большая частота нарушений со стороны почек. В отличие от наших данных, пациенты с симптомной и бессимптомной формами заболевания не различались по возрасту. Ожидаемо, уровень иПТГ в сыворотке был выше у пациентов с клиническими проявлениями ПГПТ ( $p = 0,022$ ). Для некоторых включенных в исследование пациентов была доступна информация о концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови. Этот показатель отрицательно коррелировал со значениями иПТГ ( $r = -0,294$ ,  $p = 0,005$ ), ионизированного кальция ( $r = -0,268$ ,  $p = 0,010$ ) и общего кальция ( $r = -0,284$ ,  $p = 0,014$ ) [360].

Для нПГПТ характерно сочетание нормальной концентрации общего и ионизированного кальция в сыворотке крови и стойкого повышения уровня иПТГ в отсутствие очевидных причин ВГПТ – дефицита витамина D, патологии печени и почек, синдрома мальабсорбции, гиперкальциурии и др. [14]. Распространенность нПГПТ в литературе значительно варьирует и может достигать 16,7 % [2]. Основной причиной вариабельности является отсутствие единого определения для нПГПТ, а также использование разных методологий при проведении исследований в разных странах [285]. Клинически нПГПТ может протекать так же, как и гиперкальциемический вариант заболевания, и проявляться «классическими» и «неклассическими» нарушениями [40]. Имеются данные, что нПГПТ может способствовать увеличению сердечно-сосудистых рисков, вероятно, вследствие прямого воздействия ПТГ и/или сывороточного кальция на кардиомиоциты, проводящую систему сердца и эндотелиальные клетки. Так, для пациентов с нПГПТ характерны более высокие цифры АД по сравнению с лицами с нормальным значением ПТГ [256].

По нашим результатам, частота нПГПТ составила 11,4 %. Для сравнения, на конец 2017 г. этот диагноз был установлен среди 14,5 % пациентов, внесенных

в Базу данных [16]. Это может быть связано с тем, что в текущей работе объем выборки для сравнительного анализа был сокращен: в группу нПГПТ вошли пациенты при условии всех доступных показателей кальция в РИ, а в группу гиперкальциемической формы – со всеми доступными показателями кальция выше РИ лаборатории. Пациенты со стойкой нормокальциемией имели сопоставимую частоту осложнений со стороны скелета и почек по сравнению с лицами с гиперкальциемией. Можно предположить, что именно эти нарушения и послужили поводом для скрининга кальция. Интересен тот факт, что в группе нПГПТ также наблюдался достаточно высокий уровень ССЗ – 43,5 %.

Степень влияния ПГПТ на состояние сердечно-сосудистой системы остается спорным вопросом. Тем не менее, имеются публикации о взаимосвязи симптомного и бессимптомного ПГПТ с АГ, аритмиями, эндотелиальной дисфункцией, нарушением углеводного обмена и метаболическим синдромом [256]. По нашим данным, ССЗ были зарегистрированы у 48 % больных, ожидаемо с возрастом частота кардиоваскулярной патологии увеличивалась. Сердечно-сосудистые нарушения были более характерны для симптомного ПГПТ, среди них чаще всего выявлялась АГ – в 49,5 % наблюдений. Ранее мы показали, что частота АГ при ПГПТ может варьировать от 29,7 % среди лиц до 50 лет до 94 % у пациентов старше 65 лет [6]. В целом, полученные данные согласуются с результатами других работ, где частота ССЗ при опухолевом поражении ОЩЖ в среднем составила около 40 – 60 %. Причины высокой распространенности АГ среди пациентов с ПГПТ остаются неизвестными, тем не менее, в качестве основных теорий рассматриваются двунаправленное взаимодействие между ПТГ и системой ренин-ангиотензин-альдостерон, влияние стойкой гиперкальциемии и ПТГ на микро- и макрососудистое русло. Однако, требуется дальнейшее изучение этой проблемы в фундаментальных исследованиях [80, 353].

Яневская Л.Г. и соавт. также показали высокий процент кардиоваскулярной патологии при ПГПТ, но в отличие от наших данных, частота ССЗ была

сопоставима при симптомной и бессимптомной формах заболевания (70,7 и 63,4 %,  $p = 0,076$ ). Возраст, ИМТ были выше у пациентов с ССЗ по сравнению с лицами без них, и это не зависело от наличия классических проявлений ПГПТ ( $p < 0,0001$ ). Среди кардиоваскулярной патологии наиболее частым проявлением также была АГ (63,9 %), тогда как ХСН (10,4 %) и нарушения ритма (9,4 %) наблюдались значительно реже [360].

По нашим данным, 19,7 % больных с ПГПТ и ССЗ имели в анамнезе ИБС. Как и при АГ, у пациентов с ИБС наблюдались более выраженные отклонения показателей кальций-фосфорного обмена.

Наследственные причины могут выявляться в 5 – 10 % случаев ПГПТ, среди них наиболее часто – МЭН-1 [52]. В настоящее время в мире имеется несколько баз данных пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ, в том числе в Испании, Италии, Франции, Бельгии и Японии [114, 119, 180, 209, 281]. Все упомянутые реестры были многоцентровыми и включали достаточно большое количество пациентов – от 89 в испанском до 506 пациентов в японском исследованиях. Возраст постановки диагноза ПГПТ в нашей группе был сопоставим с данными Флорентийской базы данных и исследования GENEM, в японской популяции заболевание манифестировало значительно позже ( $46,8 \pm 13,1$ ). В наследственную группу вошло большее количество мужчин по сравнению со спорадической формой заболевания (27,1 % против 7,7 %). Тем не менее, в нашей когорте все равно преобладали женщины, что в первую очередь связано с их большей обращаемостью за медицинской помощью. В других работах, за исключением Испанского реестра (55 % мужчин против 45 % женщин), были получены сходные результаты.

Для МЭН1-ассоциированного ПГПТ чаще описывались более «мягкие» отклонения показателей кальций-фосфорного обмена [115]. В то же время, имеются данные о том, что при наследственных формах заболевания нарушения со стороны скелета и почек могут характеризоваться большей степенью тяжести и ожидаемо более ранним дебютом манифестации по сравнению

со спорадическим ПГПТ [219]. В нашем исследовании наблюдались тенденции к более выраженной гиперкальциемии, при этом уровни иПТГ, фосфора и креатинина не отличались от спорадического заболевания. Для большинства больных (67,4 %) определялась симптомная форма ПГПТ, хотя частота сочетанных костных и висцеральных осложнений была ниже, чем при спорадической форме заболевания.

По сравнению с 2017 г., количество генетических исследований при ПГПТ возросло примерно в 3 раза (в 2017 г. данные о проведенном генетическом исследовании имелись лишь у 61 человека), хотя доступность данного анализа все еще лимитирована. Подозрение на наследственную природу заболевания (по различным причинам) имеют более чем 800 больных. Таким образом, основная роль в постановке диагноза принадлежит врачу-клиницисту, который должен своевременно заподозрить МЭН-1 и направить пациента на генетический анализ. В условиях ограниченной доступности генетических исследований особую важность приобретает поиск клинических маркеров, позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать наличие мутаций в гене *MEN1*.

Результаты анализа Базы данных также продемонстрировали более высокий процент сочетания ПГПТ с другими компонентами МЭН-1 по сравнению с другими исследованиями. С одной стороны, это может быть следствием прицельного обследования в специализированных центрах, где такие пациенты аккумулируются, с другой – особенностью российской популяции. Для уточнения природы выявленных закономерностей требуются дальнейшие исследования. Большинству пациентов (76,9 %) в нашей когорте было проведено первичное хирургическое лечение, у 22,2 % ( $n = 24$ ) из них случился рецидив. Ограничением нашего исследования является отсутствие данных об объеме операции, хотя этот факт является решающим в отношении рецидивов. В работе Marini F. и соавт. рецидив был зарегистрирован у 20 % пациентов, что в целом согласуется с нашими данными [210].

При наличии абсолютных показаний пациенту рекомендуется

хирургическое лечение, поскольку только ПТЭ позволяет добиться радикального результата. Неудовлетворительные результаты операции могут отмечаться в 2 – 5 % наблюдений, однако это сильно зависит от опыта хирурга и лечебного учреждения (в том числе, технического оснащения) [309]. Радикальная ПТЭ приводит к нормализации параметров кальций-фосфорного обмена в раннем послеоперационном периоде, а если говорить о более долгосрочных эффектах, то к значимому приросту МПК (в ряде случаев к ее полному восстановлению до возрастных значений), снижению рисков переломов и образования новых конкрементов в почках. Положительные эффекты ПТЭ на органы-мишени отмечены и при нПГПТ [44].

По нашим данным, хирургическое вмешательство выполнено у 53,1 % больных, данные об исходе лечения были доступны для 1265 пациентов, из них ремиссия достигнута в 80,3 % случаев. Сравнительно невысокий процент хирургического лечения, вероятно, можно объяснить отсутствием динамических данных о пациентах, первоначально включенных в Базу данных на момент манифестации заболевания. В то же время, это может быть связано с возможным отказом от операции среди пожилых пациентов (преобладала группа пациентов старше 70 лет). Подобная ситуация отмечается и в других странах: Wu В. и соавт. показали «прогрессирующее» снижение частоты ПТЭ среди лиц старше 70 лет, при этом отказ от операции не зависел от наличия сопутствующих заболеваний или показаний к хирургическому вмешательству [356]. В то же время, имеется информация о том, что проведение ПТЭ в группе пожилых пациентов не сопровождается значимым увеличением риска неблагоприятных исходов по сравнению с более молодыми лицами, и - наоборот - в большинстве случаев приводит к улучшению самочувствия и повышению общей выживаемости [241, 310].

В нашей работе, по данным гистологических исследований, чаще диагностировались солитарные аденомы. Множественные поражения по типу гиперплазии наблюдались в основном среди пациентов с наследственными



формами заболевания. Динамические изменения анкеты Базы данных привели к увеличению регистрации как карцином, так и атипических опухолей ОЩЖ. Среди хирургически пролеченных больных с ПГПТ частота данных морфологических диагнозов составила 3,5 и 1,8 %, соответственно. Пациенты с карциномами были моложе, у них наблюдались более высокие уровни иПТГ, ЩФ и более низкие уровни рСКФ. По сравнению с аденомами, при карциномах чаще регистрировалось сочетанное поражение костей и почек. Намечены статистические тенденции к более высоким показателям общего и ионизированного кальция. Важно отметить, что База данных ранее была использована для разработки математической модели предоперационной диагностики карцином ОЩЖ, позволяющей прогнозировать аденому и карциному с положительной прогностической ценностью 100 % и 81 – 92 %, соответственно [177].

В отношении гистологического диагноза стоит сделать небольшую ремарку. Согласно 5-му изданию классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г., выделяют следующие типы опухолей ОЩЖ: аденома, атипическая опухоль (ранее атипическая аденома), рак, а также «мультигландулярное поражение ОЩЖ, ассоциированное с ПГПТ» (термин «гиперплазия ОЩЖ» актуален в отношении вторичной гиперплазии вследствие ХБП). Однако, процесс перехода с понятия «гиперплазии» на «мультигландулярное» поражение при поликлональных аденомах был только инициирован, и в большинстве исследований используется прежняя терминология [101].

При необходимости подготовки пациента к хирургическому лечению, а также при отказе от него по различным причинам может назначаться медикаментозная терапия. В таких случаях могут применяться антирезорбтивные препараты для предотвращения потери МПК и коррекции гиперкальциемии [362]. В нашей когорте среди антирезорбтивных лекарственных средств наиболее часто назначались бисфосфонаты – в 40,6 %

(преимущественно в виде алендроната 70 мг 1 раз в неделю), деносумаб применялся реже – в 9,4 %. Цинакальцет также относится к эффективным препаратам, снижающим уровень сывороточного кальция. Тем не менее, его потенциальное влияние на МПК при ПГПТ остается спорным [83]. В соответствии с полученными результатами, 15,1 % пациентов получали цинакальцет для контроля гиперкальциемии. Известно, что дефицит витамина D ухудшает клиническое течение ПГПТ, а также связан с повышенным риском синдрома «голодных костей» [340]. Более того, терапия витамином D у пациентов с ПГПТ и умеренной гиперкальциемией значительно снижает уровень иПТГ в сыворотке крови на дооперационном этапе, при этом не приводя к нарастанию гиперкальциемии и гиперкальциурии [25, 291]. По нашим результатам, более 60 % пациентов получали колекальциферол в различных дозах, хотя данные об исходном и динамическом уровнях 25(ОН)D для большинства из них отсутствуют. Возможность внесения этой информации была реализована только в 2023 году.

#### 4.1.5 Ограничения исследования

К основным ограничениям относятся ретроспективный анализ данных, а также многоцентровой характер исследования. Биохимические и гормональные показатели определялись в разных лабораториях, инструментальные исследования выполнялись на различном оборудовании, и уровень подготовки специалистов сильно варьировал. К другим ограничениям относится отсутствие сведений об уровне 25(ОН)D для большинства пациентов (дополнительное поле введено лишь в 2023 году), о наличии признаков ФКО («бурых» опухолей), объеме хирургического лечения. Имеются пропуски данных в части карт пациентов, внесенных в Базу данных.

## 4.2 Разработка алгоритмов дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза

### 4.2.1 Диагностика нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза

#### 4.2.1.1 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с гидрохлоротиазидом

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: 1 – ПГПТ ( $n = 21$  пациент), 2 – ВГПТ ( $n = 1$ ), 3 – гиперпаратиреоз неуточненный ( $n = 6$ ). 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 гидрохлоротиазидом на 4-е сутки у большинства пациентов отмечалась гиперкальциемия ( $Ca_{\text{скадр.}} > 2,55$  ммоль/л) при сохранении повышенного уровня иПТГ ( $n=19$ ), и лишь у 2 пациентов сохранялась нормокальциемия по уровню  $Ca_{\text{скадр.}}$  при нарастании уровня иПТГ (Таблица 17). 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  $Ca_{\text{скадр.}}$  до и после пробы,  $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона, с учетом поправки Бонферрони  $P_0 = 0,025$ ) в отсутствие динамики уровня иПТГ (при сравнении иПТГ до и после пробы;  $p = 0,958$ , критерий Вилкоксона).

Морфологическая верификация диагноза, установленного в ходе пробы, была получена для 16 пациентов из группы 1. По результатам гистологического исследования у 15 больных подтверждена аденома ОЩЖ, у 1 пациентки имелись множественные аденомы; во всех случаях наблюдалась нормализация иПТГ в послеоперационном периоде. В связи с бессимптомным течением ПГПТ трое пациентов из группы 1 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 гидрохлоротиазидом в течение 4 дней удалось только у одного пациента (Таблица 17). Из сопутствующих заболеваний можно отметить наличие микронефролитиаза, а также снижение МПК относительно ожидаемых возрастных значений. Пациент продолжает амбулаторное наблюдение у эндокринолога и уролога, на фоне поддерживающей дозы гидрохлоротиазида 25 мг достигнуто стойкое поддержание иПТГ в референсном диапазоне в сочетании с нормокальциемией и нормокальциурией.

Таблица 17 – Характеристика основных показателей кальций-фосфорного обмена до и после модифицированной пробы с гидрохлортиазидом (Ме [Q1; Q3])

| Группы<br>(кол-во<br>пациентов) | До пробы              |  |                      |                            |                                     |                      | По завершению пробы   |  |
|---------------------------------|-----------------------|--|----------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|--|
|                                 | иПТГ,<br>пг/мл        | Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> ,<br>ммоль/л | Фосфор,<br>ммоль/л   | Са сут. мочи,<br>ммоль/сут | рСКФ,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 25(ОН)D,<br>нг/мл    | иПТГ,<br>пг/мл        | Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> ,<br>ммоль/л |
| Группа 1<br>N = 21              | 107,5<br>[86,8;133,0] | 2,48<br>[2,47;2,52]                          | 0,93<br>[0,87; 0,97] | 9,4<br>[8,7; 11,9]         | 82<br>[77; 87]                      | 30,8<br>[20,8; 43,5] | 102,1<br>[95,7;124,1] | 2,63<br>[2,59;2,66]                          |
| Группа 2<br>N = 1               | 74,5                  | 2,35   | 0,9                  | 13,05                      | 111                                 | 33,25                | 50,7                  | 2,27   |
| Группа 3<br>N = 6               | 97<br>[83,1;117,0]    | 2,39<br>[2,33;2,45]                          | 1,03<br>[1;1,08]     | 10,5<br>[9,3;11,6]         | 85,8<br>[82,9;86]                   | 33<br>[31,5;48]      | 91,3<br>[86,9;124]    | 2,47<br>[2,42;2,48]                          |

Таблица 18 – Характеристика основных показателей до и после модифицированной пробы с альфакальцидолом/кальцитриолом (Ме [Q1;Q3])

| Группы<br>(кол-во<br>пациентов) | До пробы          |  |                    |                            |                                    | По завершению пробы |  |
|---------------------------------|-------------------|--|--------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------------|--|
|                                 | иПТГ,<br>пг/мл    | Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> ,<br>ммоль/л | Фосфор,<br>ммоль/л | Са сут. мочи,<br>ммоль/сут | рСКФ,<br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | иПТГ,<br>пг/мл      | Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> ,<br>ммоль/л |
| Группа 1<br>N = 32              | 101,1 [81,9;138]  | 2,52 [2,5;2,54]                              | 0,92 [0,83;1,0]    | 6,8 [4,06;9,15]            | 81 [74;91]                         | 92,2 [71,2;119,5]   | 2,61 [2,58;2,64]                             |
| Группа 2<br>N = 14              | 81,1 [72,9;95,7]  | 2,33 [2,31;2,44]                             | 1,0 [0,83;1,1]     | 3,85 [2,86;6,3]            | 74,5 [68;87]                       | 54,53 [40,7;63,6]   | 2,4 [2,33;2,51]                              |
| Группа 3<br>N = 44              | 99,6 [79,8;133,8] | 2,44 [2,38;2,48]                             | 1,0 [0,9;1,06]     | 5,86 [4;6,9]               | 82 [72; 94,5]                      | 91,5 [77,3;127,1]   | 2,47 [2,39;2,53]                             |

Примечание (для таблиц 17 – 18) – иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; Са<sub>с<sub>корр.</sub></sub> – кальций, скорректированный на альбумин.

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 1 пациента был НЭП. Всем пациентам было рекомендовано продолжить пробу с гидрохлоротиазидом 50 мг/сут в течение еще 10 дней (суммарно 14 дней), однако сведения имеются только о 4 из них. У двух пациенток был подтвержден ПГПТ, по результатам гистологического исследования верифицированы аденомы ОЩЖ. У 1 больной через 2 недели была достигнута нормализация иПТГ с сохранением нормокальциемии, что позволило установить диагноз ВГПТ. Одной пациентке рекомендован динамический контроль, так как результаты пробы были интерпретированы как сомнительные – значимое снижение иПТГ относительно исходных значений (но не нормализация) с сохранением средненормальных показателей  $Ca_{\text{скорр.}}$ . У остальных пациентов ( $n = 2$ ) исход неизвестен в связи с тем, что они продолжили наблюдение амбулаторно по месту жительства и не предоставили результаты лабораторных анализов в динамике.

Далее нами был проведен сравнительный анализ между пациентами 1-й и объединенной группы (2 + 3). Группы статистически значимо отличались друг от друга только по исходным уровням  $Ca_{\text{скорр.}}$  2,48 ммоль/л [2,47; 2,52] против 2,35 ммоль/л [2,32; 2,45], соответственно ( $p = 0,003$ , U-тест, с учетом поправки Бонферрони  $P_0 = 0,006$ ). Различий по уровням иПТГ, суточной кальциурии, рСКФ, фосфора, а также частоте почечных и костных осложнений ПГПТ выявлено не было.

#### 4.2.1.2 Возможности применения модифицированной дифференциально-диагностической пробы с 1 мкг альфакальцитриола/кальцитриола

В соответствии с разработанными критериями в исследование суммарно включено 90 человек (6 (7 %) мужчин и 84 (93 %) женщины). По результатам пробы, они были разделены на три группы: ПГПТ (группа 1,  $n = 32$  пациент), 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 модифицированной функциональной пробы, в группе 1 во всех случаях была спровоцирована гиперкальциемия ( $Ca_{\text{скадр.}} > 2,55$  ммоль/л), при этом у 28 пациентов концентрации иПТГ оставались повышенными, а у 4 снизились до верхненормальных значений (таблица 18). После пробы отмечалось статистически значимое повышение уровня кальция (при сравнении  $Ca_{\text{скадр.}}$  до и после пробы,  $p < 0,001$ ,  $P_0 = 0,0025$ ) при повышенном или верхненормальном уровне иПТГ (при сравнении иПТГ до пробы и через 3 – 5 дней после,  $p < 0,001$ ,  $P_0 = 0,0025$ ). Поражение почек было выявлено у 25 %, костной ткани – у 56 % (18/32) пациентов, среди которых тяжелый остеопороз с НЭП обнаружен у 4/18 (22 %). 21 человек из данной группы впоследствии был прооперирован, и диагноз ПГПТ был подтвержден результатами гистологического исследования (во всех случаях – аденома ОЩЖ). У всех прооперированных пациентов в послеоперационном периоде отмечалась нормализация уровней иПТГ. В связи с бессимптомным течением для 11 пациентов из данной группы была выбрана консервативная тактика лечения.

Во второй группе медиана  $Ca_{\text{скадр.}}$  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 –  $Ca_{\text{скадр.}}$  – 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 ( $P_0 = 0,025$ ). Поражение почек было

выявлено в 29 % случаев (4/14), поражение костей в 57 % случаев (8/14), среди них тяжелый остеопороз с НЭП выявлен у 4 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 3 пациентов – повышение уровня иПТГ относительно исходных значений на фоне повышения уровня  $Ca_{\text{скорр.}}$  до высоконормальных значений), у одного пациента был установлен ВГПТ (нормализация иПТГ при стойкой нормокальциемии). У 6 пациентов через 4 недели пробы значимой динамики основных показателей фосфорно-кальциевого обмена не отмечалось, что было расценено как наиболее вероятный нПГПТ. В связи с бессимптомным течением заболевания этим 6 пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение. У остальных пациентов ( $n = 3$ ) 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 4/16 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 3 пациентов, несмотря на достижение целевого уровня 25(OH)D, сохранялось стойкое повышение иПТГ на фоне нормокальциемии, что было расценено как наиболее вероятный нПГПТ. В связи с бессимптомным течением им был рекомендован динамический контроль лабораторных показателей и состояния «органов-мишеней». У оставшихся 8 пациентов исход неизвестен, так как



они продолжили наблюдение по месту жительства и не предоставили результаты лабораторных анализов в динамике.

При сравнении 1 и 2 группы статистически значимо отличались друг от друга по исходным уровням  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  и суточной кальциурии ( $p < 0,001$  для всех), различий в концентрациях иПТГ, рСКФ, фосфора не выявлено. При сравнении 2 и 3 группы статистически значимых отличий не определялось.

#### 4.2.1.3 Алгоритм СППВР по дифференциальной диагностике нормокальциемического первичного и вторичного гиперпаратиреоза с поэтапным выполнением функциональных проб

На входе программы для выбора дифференциально-диагностической пробы алгоритм учитывает результаты лабораторных исследований: 25(OH)D, Са в суточной моче и рСКФ. Исходные показатели иПТГ и  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  (до пробы) программа не учитывает, так как ее целью является именно выбор пробы. Оценка иПТГ и кальция остается компетенцией врача.

Полная схема алгоритма дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ представлена ниже (Рисунок 13).

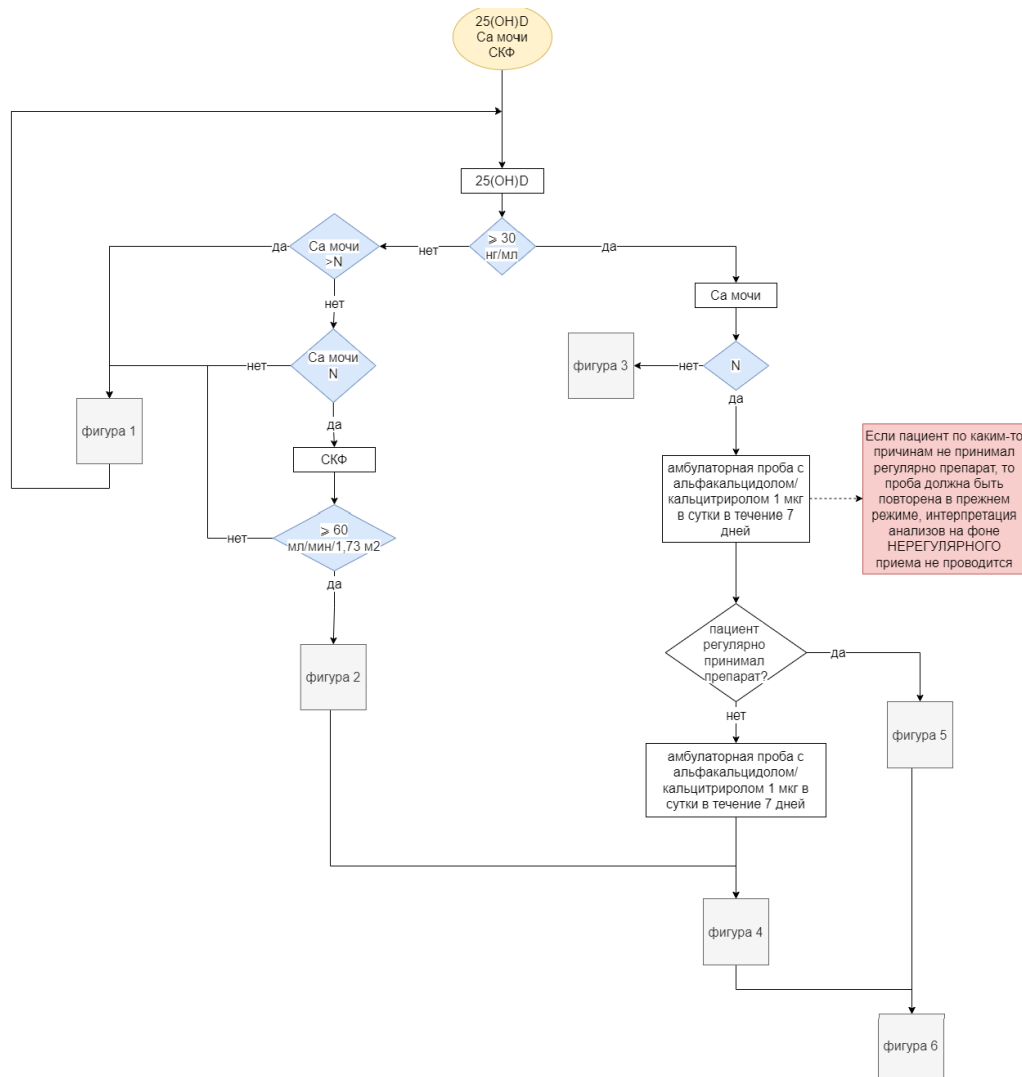


Рисунок 13 – Общий вид алгоритма дифференциальной диагностики нППП и ВППТ с применением различных проб

Для удобства ознакомления алгоритм разбит на несколько фрагментов. Так, на рисунках 14 и 15 представлены части алгоритма, демонстрирующие этапы проведения и интерпретации результатов дифференциальной пробы с колекальциферолом. При наличии следующей комбинации переменных: 25(OH)D менее 30 нг/мл, Са в суточной моче выше либо ниже нормы (Рисунок 14) или Са в суточной моче в референсном интервале (Рисунок 15), независимо от рСКФ ( $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  или  $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), алгоритм предложит провести пробу с колекальциферолом до достижения  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ нг/мл}$ . Результаты пробы могут быть интерпретированы только

в случае достижения целевого уровня витамина D. В случае, если целевой уровень витамина D не достигнут, то пробу необходимо пролонгировать.

Если изначальный уровень  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл (50 нмоль/л), то динамический контроль с определением иПТГ, Са общ., альбумина с расчетом Са<sub>скорр.</sub> и  $25(\text{OH})\text{D}$  рекомендуется через 8 – 9 недель, при уровне  $20 \leq 25(\text{OH})\text{D} \leq 30$  нг/мл (75 нмоль/л) – через 4 – 5 недель. В первом случае рекомендуемая суммарная насыщающая доза составляет 400 000 МЕ, во втором – 200 000 МЕ колекальциферола.

При условии достижения  $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$  нг/мл на фоне приема колекальциферола проводится динамическая оценка уровней иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> В алгоритм заложены все возможные комбинации данных показателей. Варианты 1 – 5 идентичны для фрагментов на рисунке 14 и рисунке 15. Вариант 1, если уровень иПТГ находится в верхненормальном диапазоне или выше нормы и Са<sub>скорр.</sub> выше нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ПГПТ. Вариант 2, если иПТГ выше нормы, а Са<sub>скорр.</sub> ниже нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ВГПТ. Вариант 3, если уровень иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> будут в пределах референсных диапазонов, то будет подтвержден ВГПТ. Вариант 4, если иПТГ ниже середины референсного диапазона и, при этом, Са<sub>скорр.</sub> превышает норму, то рекомендовано исключить у пациента диагноз гиперпаратиреоза и провести обследование на предмет ПТГ-независимой гиперкальциемии. Вариант 5, если иПТГ ниже середины референсного диапазона и Са<sub>скорр.</sub> ниже референса, то гиперпаратиреоз может быть исключен, так как данные результаты наиболее соответствуют диагнозу гипопаратиреоза. Стоит отметить, что варианты 4 и 5 маловероятны в условиях реальной клинической практики (с учетом входных данных повышенного иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> в референсном диапазоне), но они должны быть учтены для программной реализации алгоритма (актуально и для описания последующих частей алгоритма).

Вариант 6 для рисунка 14, если иПТГ выше референсного интервала, а  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  сохраняется в референсном диапазоне, диагноз требует уточнения, рекомендуется повторить лабораторное исследование с оценкой результатов 25(OH)D, Са мочи и СКФ. Вариант 6, если иПТГ выше референсного интервала, а  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$  сохраняется в референсном диапазоне, программа устанавливает, что диагноз требует уточнения и рекомендует провести амбулаторную пробу с альфакальцидолом/кальцитриолом 1 мкг в сутки в течение 7 дней. После данной пробы необходимо повторить лабораторное исследование с оценкой результатов иПТГ и  $\text{Ca}_{\text{скорр.}}$ . Далее рекомендуется действовать согласно фрагменту алгоритма, представленного на рисунке 17.

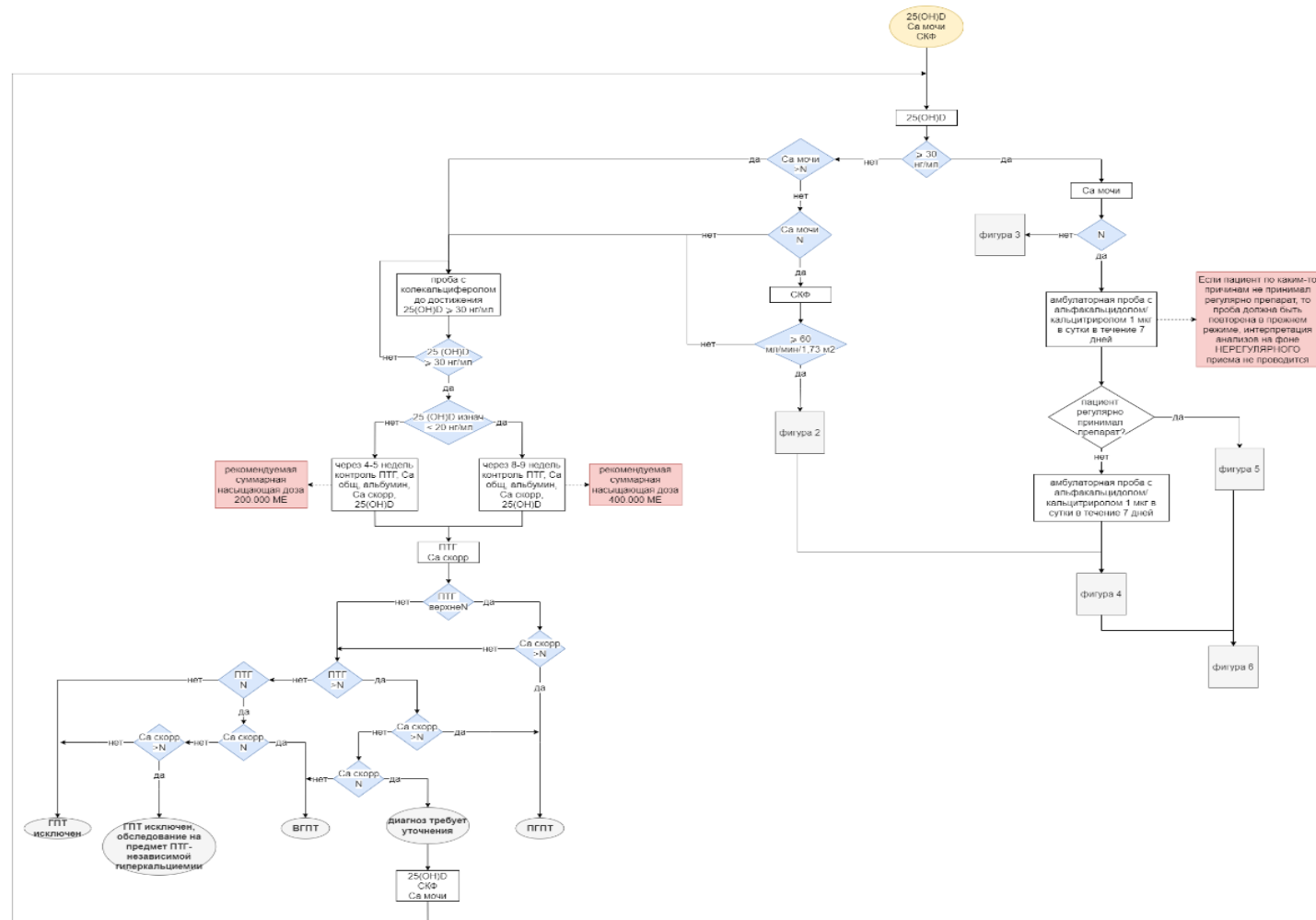


Рисунок 14 – Алгоритм дифференциальной диагностики нППТ и ВППТ с применением колекальциферола при суточной кальциурии выше или ниже референсного диапазона

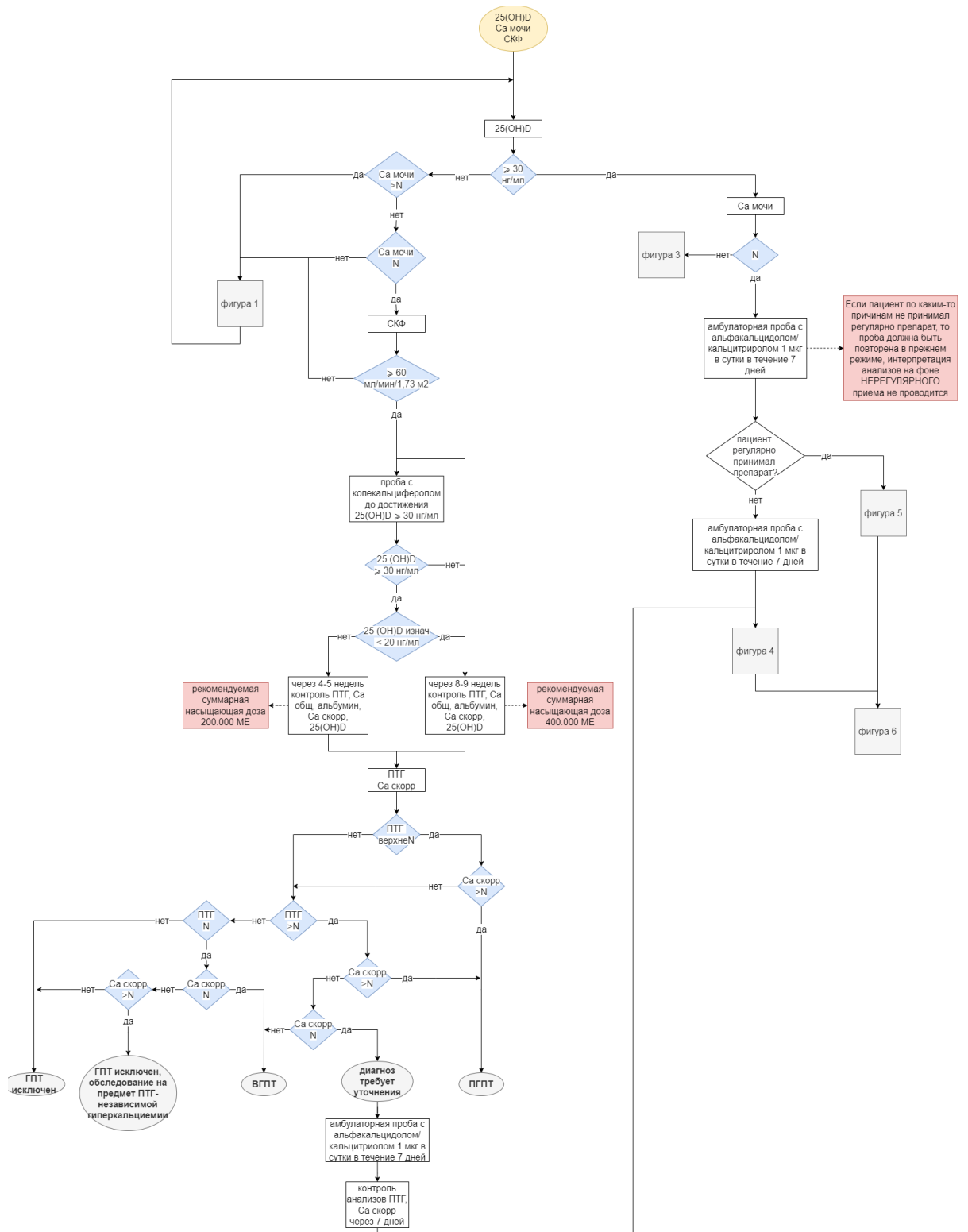
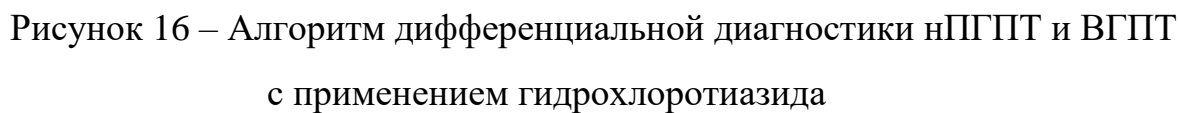


Рисунок 15 – Алгоритм дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ с применением колекальциферола при суточной кальциурии в референсном диапазоне

На последующих фрагментах алгоритма дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ с применением различных проб рассмотрены варианты, когда первичные лабораторные данные демонстрируют значение  $25(\text{ОН})\text{D} \geq 30$  нг/мл. На рисунках 16 и 17 представлены фрагменты, с помощью которых можно провести дифференциальную пробу с гидрохлортиазидом либо альфакальцидолом/кальцитриолом, либо вовсе воздержаться от проведения проб. При значениях переменных Са в суточной моче ниже референсного интервала и  $\text{pСКФ} \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендуется провести обследование на предмет доброкачественной гипокальциурической гиперкальциемии. Если же значение Са в суточной моче находится выше референсного интервала и  $\text{pСКФ} \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то пациенту будет предложено провести амбулаторную пробу с гидрохлортиазидом (50 мг в сутки) в течение 2-х недель, после чего провести лабораторное исследование с измерением уровня иПТГ, Са<sub>скорр.</sub>, электролитов (калия, натрия, хлора) и, по возможности, Са в суточной моче (в том числе для оценки комплаентности пациента). При комбинации результатов лабораторного исследования, при которых Са в суточной моче выше или ниже нормы и  $\text{pСКФ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, алгоритм предложит провести амбулаторную пробу с альфакальцидолом/кальцитриолом (1 мкг в сутки) в течение 7 дней с последующим проведением лабораторного исследования для измерения уровней иПТГ и Са<sub>скорр.</sub>

Так же, как и в предыдущих случаях, в программу заложены все возможные комбинации переменных. Вариант 1, если уровень ПТГ находится в верхненормальном диапазоне или выше нормы и Са<sub>скорр.</sub> выше нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ПГПТ. Вариант 2, если иПТГ выше референсного диапазона, а Са<sub>скорр.</sub> ниже нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ВГПТ. Вариант 3, если уровни иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> по итогам пробы будут в пределах референсных диапазонов, то будет подтвержден ВГПТ. Вариант 4, если иПТГ ниже середины референсного диапазона и, при этом, Са<sub>скорр.</sub> превышает норму, то рекомендовано исключить у пациента гиперпаратиреоз





На рисунке 17 представлен фрагмент, с помощью которого можно провести дифференциальную пробу с альфакальцитолом/кальцитриолом (1 мкг в сутки) в течение 7 дней для пациентов с показателями Са в суточной моче в пределах референсного интервала. Важно отметить, что интерпретация результатов не должна проводиться на фоне нерегулярного приема препарата. Система указывает на необходимость выполнения данного условия через систему «комментариев», которые выводятся на экран.

При условии регулярного приема альфакальцитолола/кальцитриола (1 мкг в сутки) рекомендуется проведение лабораторного исследования для оценки динамики уровней иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> Вариант 1, если уровень ПТГ находится в верхненормальном диапазоне или выше нормы и Са<sub>скорр.</sub> выше нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ПГПТ. Вариант 2, если иПТГ выше нормы, а Са<sub>скорр.</sub> ниже нормы, то можно сделать вывод, что у пациента ВГПТ. Вариант 3, если уровни иПТГ и Са<sub>скорр.</sub> по итогам пробы будут в пределах референсных диапазонов, то будет подтвержден ВГПТ. Вариант 4, если иПТГ ниже середины референсного диапазона и, при этом, Са<sub>скорр.</sub> превышает норму, то рекомендовано исключить у пациента гиперпаратиреоз и провести обследование на предмет ПТГ-независимой гиперкальциемии. Вариант 5, если иПТГ ниже середины референсного диапазона и Са<sub>скорр.</sub> ниже референса, то у пациента следует исключить гиперпаратиреоз, так как данные результаты наиболее соответствуют диагнозу гипопаратиреоза. Вариант 6, если иПТГ выше референсного интервала, а Са<sub>скорр.</sub> сохраняется в референсном диапазоне, то можно предположить, что у пациента неуточненный гиперпаратиреоз. В этом случае необходимо пролонгировать пробу до 1 месяца. По истечению одного месяца алгоритм предложит повторно определить иПТГ и Са<sub>скорр.</sub>. Выводы в случае вариантов 1 – 5 останутся такими же, как и ранее, а вот в случае варианта 6, когда иПТГ выше референсного интервала, а Са<sub>скорр.</sub> сохраняется в референсном диапазоне, для окончательной постановки диагноза потребуется экспертная оценка в условиях специализированного эндокринологического

учреждения. Алгоритм так же выдаст подсказку, что в случае, если применялся альфакальцидол, рекомендована замена на кальцитриол (1 мкг) на 1 месяц с последующей оценкой и ПТГ,  $Ca_{\text{скорр}}$  и, по возможности, Са в суточной моче.

Если пациент нерегулярно принимал препарат, то рекомендовано повторное проведение амбулаторной пробы с альфакальцидолом/кальцитриолом (1 мкг в сутки) в течение 7 дней с последующим проведением лабораторного исследования для измерения уровней ПТГ и  $Ca_{\text{скорр}}$ . Дальнейшая интерпретация, проводится согласно инструкции, описанной выше (Рисунок 17).

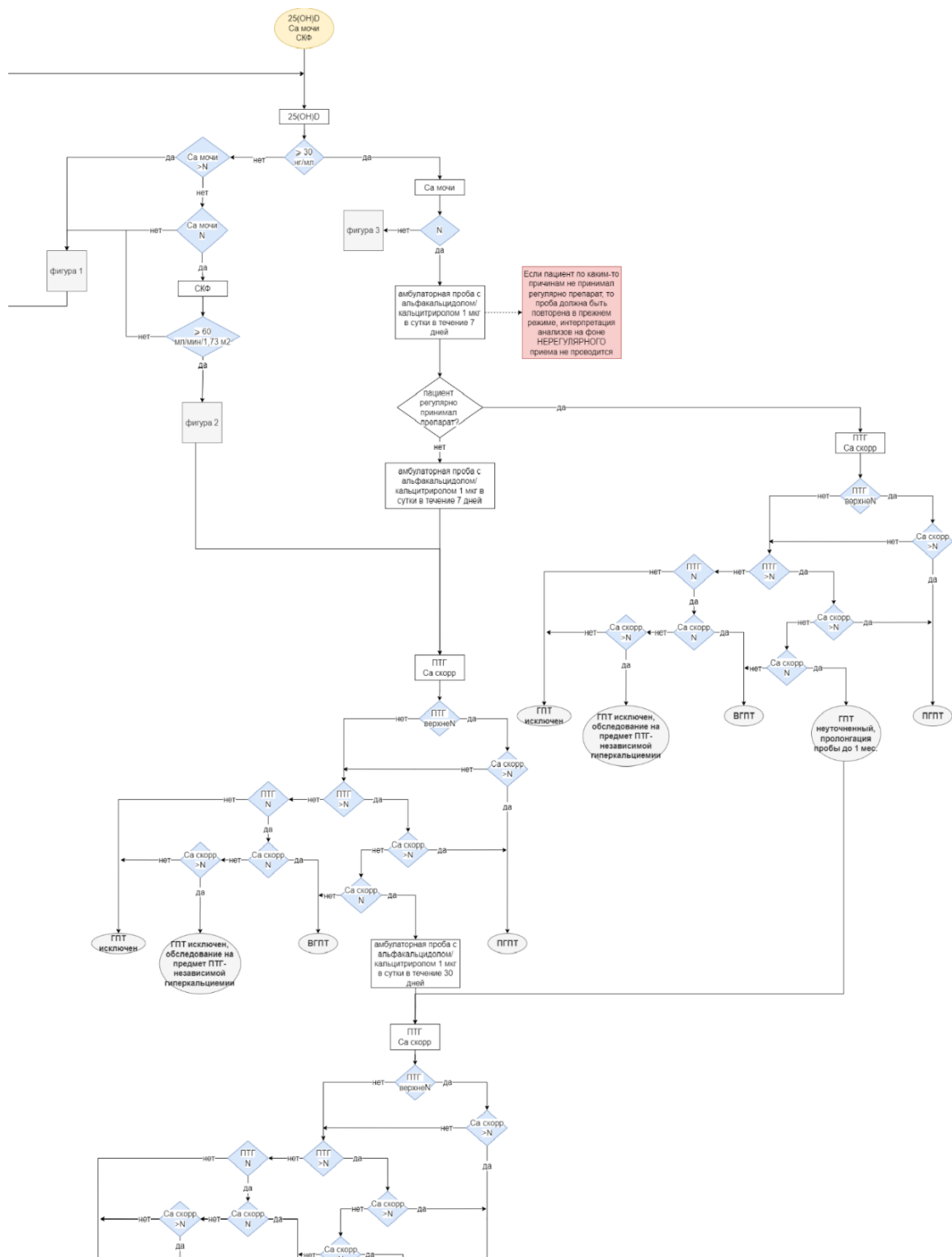


Рисунок 17 – Алгоритм дифференциальной диагностики нППТ и ВГПТ с применением альфакальцидола/кальцитриола

## 4.2.1.4 Валидация алгоритма

Для валидации разработанного алгоритма программа была протестирована на выборке пациентов, проходивших амбулаторное и/или стационарное обследование в условиях специализированного эндокринологического отделения. 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 клиническим диагнозом, установленным врачами-эндокринологами экспертного уровня. Результаты валидации представлены в таблице 19.

Таблица 19 – 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-неуточненный |               |               |
|                         | ПГПТ             | 32                           | 0             | 0                | 100 (92; 100) | 100 (95; 100) |
|                         | ВГПТ             | 0                            | 32            | 0                | 100 (92; 100) | 100 (95; 100) |
|                         | ГПТ-неуточненный | 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 – гиперпаратиреоз.

#### 4.2.1.5 Обсуждение результатов раздела

Диагноз нПГПТ был официально признан новой клинической нозологией в 2008 г. на III Международном конгрессе, посвященном обсуждению лечения асимптомного ПГПТ, однако в настоящее время распространенность, клиническая картина и исходы нПГПТ остаются недостаточно изученными [285]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, критериями диагностики нПГПТ считаются стойкая нормокальциемия, стойкая нормокальциурия, стойкое повышение иПТГ после исключения возможных вторичных причин гиперпаратиреоза [14].

Для диагностики нПГПТ требуется в первую очередь исключить наиболее частые причины вторичного повышения уровня иПТГ, такие как дефицит витамина D и ХБП СЗ – 5 [40]. Также важно исключить прием препаратов, влияющих на уровень кальция/иПТГ (диуретики, бисфосфонаты, деносумаб, препараты лития, антиконвульсанты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), блокаторы протонной помпы [108, 203, 204, 271], гиперкальциурию [86], заболевания ЖКТ, ассоциированные с синдромом мальабсорбции (целиакию, воспалительные заболевания кишечника, состояния после бариатрических вмешательств и др.) [32].

Верификация генеза гиперпаратиреоза является крайне важной для определения дальнейшей тактики. ВПГПТ предполагает исключительно консервативную тактику – устранение причин вторичного повышения ПТГ, в то время как ПГПТ при наличии абсолютных показаний требует проведения хирургического лечения. Неправильно установленный генез гиперпаратиреоза влечет за собой дополнительную нагрузку на систему здравоохранения, но самое главное – пациент подвергается риску необоснованного оперативного вмешательства. Несмотря на актуальность дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза, информация по применению различных проб лимитирована.

К одной из наиболее частых причин повышения иПТГ у пациентов со стойкой нормокальциемией можно отнести недостаточность/дефицит витамина D, в большинстве случаев протекающие бессимптомно. Хронический дефицит 25(OH)D сопровождается развитием относительной (реже абсолютной) гипокальциемии. Поддержание оптимального кальциевого баланса в этом случае достигается за счет компенсаторного высвобождения макроэлемента из костного депо вследствие гиперсекреции ПТГ паратиреоцитами. С другой стороны, при ПГПТ, чаще чем в общей популяции, встречается тяжелый дефицит витамина D [11]. Точные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между ПГПТ и низким уровнем 25(OH)D, пока неизвестны. Подавление «вторичной» гиперсекреции иПТГ у большинства лиц наблюдается при концентрации 25(OH)D сыворотки крови более 30 нг/мл [231]. Можно ли считать этот уровень витамина D оптимальным для пациентов с ПГПТ, остается предметом дискуссий. Тем не менее, в европейском консенсусе по ПГПТ, так же, как и в отечественных рекомендациях, эксперты рекомендуют корректировать дефицит витамина D и поддерживать концентрацию 25(OH)D > 30 нг/мл (75 нмоль/л) [14, 44]. Терапия колекальциферолом в различных схемах может помочь провести дифференциальную диагностику нПГПТ и ВГПТ. Однако, не всегда данный подход позволяет получить однозначное представление о генезе гиперпаратиреоза, так как у одного пациента могут сочетаться несколько факторов, приводящих к гиперсекреции ПТГ.

Целевой уровень 25(OH)D и удовлетворительная pСКФ не исключают наличие дефицита активных форм витамина D. В исследовании Levin A. и соавт. у 13 % пациентов с pСКФ  $\geq 80$  мл/мин фиксировалась сниженная концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D. А среди пациентов с pСКФ менее 30 мл/мин низкие уровни кальцитриола определялись более чем в 60 % случаев. При дефиците 1,25(OH)<sub>2</sub>D не происходит должной активации VDR на апикальной мембране энтероцитов и в клетках дистальных канальцев почек, и, как следствие, не запускается экспрессия генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция,

снижается его абсорбция, развивается относительная или абсолютная гипокальциемия [186]. Таким образом, для дифференциальной диагностики между нПГПТ и ВГПТ, особенно в популяции пациентов с компрометированной функцией почек, актуальной представляется функциональная проба с аналогами/активными метаболитами витамина D.

По результатам нашего исследования было показано, что при нПГПТ терапия активными метаболитами/аналогами витамина D сопровождается развитием гиперкальциемии, что является ценным диагностическим критерием (в дополнение к отсутствию нормализации иПТГ). В ряде случаев гиперкальциемия развивалась позже (в группе с сомнительными результатами короткой пробы), через несколько недель после начала приема препарата. И только в небольшом проценте случаев спустя месяц наблюдения мы определяли повышение уровня иПТГ относительно исходных значений без гиперкальциемии по уровню альбумин-скорректированного кальция, хотя концентрация кальция крови и возрастала до верхненормальных показателей. При сравнении групп с нПГПТ и ВГПТ были выявлены статистически значимые различия по исходным уровням  $Ca_{\text{скадр.}}$  и суточной кальциурии ( $p < 0,05$  для всех), при этом различий в концентрациях иПТГ, рСКФ, фосфора не было выявлено. Как в первой, так и во второй группах имелись значимые нарушения со стороны почек и костной системы, что не позволяло использовать факт наличия «классических» осложнений в дифференциальной диагностике гиперпаратиреоза. В целом это согласуется с результатами систематического обзора Cusano N.E. и соавт., по результатам которого частота осложнений в «органах-мишенях» при нПГПТ была аналогичной или даже более высокой по сравнению с гиперкальциемической формой заболевания [72]. Особый интерес представляет третья группа. Сомнительные результаты по итогам одной функциональной пробы не исключают наличие других факторов, влияющих на вторичное повышение синтеза паратгормона. Именно такие сложные диагностические случаи диктуют необходимость совершенствования

алгоритмов дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза. Тем не менее, в 51,1 % случаев за короткие сроки госпитализации пациентам был установлен диагноз ПГПТ, и что важно среди прооперированных пациентов в последующем во всех случаях он был верифицирован гистологически.

К сожалению, публикации по пробе с активными формами витамина D ограничены. В 2017 году Пампутис С. Н. и соавт. провели исследование 294 пациентов с неуточненным гиперпаратиреозом и стойкой нормокальциемией. Авторы разделили участников на 4 группы по концентрации 25(ОН)D (тяжелый дефицит, дефицит, недостаточность, нормальный уровень), далее пациентам назначалась терапия альфакальцидолом. В статье не указаны дозы препаратов, которые использовались в исследовании. Учитывая фармакокинетику альфакальцидола и практически отсутствие влияния на уровень 25(ОН)D, остается неясным, почему не назначалась терапия колекальциферолом. Во всех случаях нецелевого уровня 25(ОН)D (93,5 %) терапия альфакальцидолом привела к нормализации иПТГ при сохранении нормокальциемии, что подтверждало ВГПТ. И только при исходно нормальной концентрации 25(ОН)D на фоне терапии регистрировалось повышение уровня ПТГ, что расценивалось как нПГПТ. Стоит отметить, что дополнительным важным ограничением данного исследования стало отсутствие информации о суточной кальциурии [19].

Гиперсекреция ПТГ в отсутствие первичной опухолевой патологии ОЩЖ – физиологический ответ на колебания кальциемии. В этой связи для дифференциальной диагностики между ВГПТ и нПГПТ были предложены различные модификации нагрузочных тестов с препаратами кальция (пероральными и внутривенными), описанные в работах Nagag P. и соавт., Zhu X. и соавт., Zhao L. и соавт. У пациентов с нПГПТ на фоне нагрузки препаратами кальция наблюдалось лишь небольшое подавление иПТГ, что подтверждало автономную гиперсекрецию гормона, в то время как у пациентов с ВГПТ его концентрации значительно снижались по сравнению



с исходными значениями [128, 371, 372]. Guo. Y и соавт. был описан еще один способ дифференциальной диагностики ПГПТ и ВГПТ с использованием суррогатной точки – индекса функции околощитовидных желез (PFI – parathyroid function index), рассчитывающегося по формуле:  $PFI = (Ca_{\text{сcopp.}} \text{ (ммоль/л)} \times \text{иПТГ (пг/мл)}) / \text{фосфор сыворотки крови (ммоль/л)}$ . Индекс был рассчитан для 128 участников с различной патологией ОЩЖ. В группе ПГПТ – PFI составил  $454 \pm 430$ , в группе нПГПТ  $101 \pm 111$ ; ВГПТ:  $21,7 \pm 6,38$ ; в группе здоровых пациентов  $12,2 \pm 2,98$ , все  $p < 0,001$ . Значение  $PFI > 34$  рекомендовано авторами в качестве порогового для дифференциальной диагностики ПГПТ и ВГПТ. Стоит отметить, что большинство участников исследования имели дефицит/недостаточность витамина D и незначительно повышенный уровень иПТГ. Можно предположить, что назначение колекальциферола было бы патогенетически более оправданным, так как стало бы не только функциональным тестом, но и лечением [127]. Zhao L. и соавт. в качестве диагностических критериев предложили использовать скорость ингибирования иПТГ (PTH-IR, подавление иПТГ от исходных значений на фоне внутривенного введения глюконата кальция в течение 2-х часов (из расчета 4 мг/кг/час по элементарному кальцию)). В качестве отрезных точек для ПГПТ авторами было предложено повышение общего кальция выше 2,43 ммоль/л и подавление иПТГ менее чем на 73 % [371]. Однако данные методики с расчетом PFI и PTH-IR не нашли широкого распространения в клинической практике, и не вошли в алгоритм Европейского консенсуса по ПГПТ [44].

К еще одной важной причине повышения уровня ПТГ относится гиперкальциурия. Различают несколько типов гиперкальциурии: абсорбтивную – вследствие усиления всасывания кальция в кишечнике; ренальную на фоне увеличения суточной экскреции кальция почками; резорбтивную – вследствие повышенной резорбции костной ткани. Также имеются генетические дефекты, ассоциированные с гиперкальциурией (мутации

в генах *CLDN16*, *CLCN5*, *TRPV5*, *OCRL1*, *SLC34A3/NPT2c*, *SCL34A1/NPT2a*, *SLC9A3R1/NHERF1*, *NKCC2*, *ROMK1*), однако они встречаются редко и выявляются, как правило, в детском и подростковом возрасте [66]. Кроме того, гиперкальциурия может быть результатом избыточного потребления продуктов, содержащих соли натрия, чая и кофе, приема фуросемида (наиболее часто используемого петлевого диуретика). При отсутствии известных причин отдельно выделяют идиопатическую гиперкальциурию [5].

Резорбтивная гиперкальциурия наиболее часто развивается по причине ПГПТ. Результаты популяционных исследований пациентов с нефролитиазом показали, что распространенность ПГПТ в этой группе может значительно превышать популяционные значения и составлять 3,2 – 5 % [111, 344].

Провокационный тест с тиазидными диуретиками («thiazide challenge») для дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза был описан в 2009 г. Eisner В.Н. и соавт., хотя попытки использовать тиазиды с этой целью предпринимались и раньше [86]. Так, в работе 1977 г. описано использование гидрохлоротиазида в дозе 50 мг каждые 8 часов в течение 4-х дней у пациентов с нормокальциемией. По результатам динамической оценки показателей иПТГ и кальция устанавливался окончательный диагноз и принималось решение по дальнейшей тактике [65]. Гидрохлортиазид, как и другие тиазидоподобные диуретики ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего снижается реабсорбция этих ионов в дистальных канальцах. Тиазиды усиливают выведение с мочой калия (в дистальных канальцах ионы натрия обмениваются на ионы калия), гидрокарбонатов, фосфатов, магния и в то же время задерживают ионы кальция и ураты. На кальций-сберегающем эффекте гидрохлоротиазида и построена данная диагностическая проба [187].

В большинстве случаев (75 %) в результате модифицированной короткой пробы с гидрохлортиазидом нами был подтвержден первичный генез гиперпаратиреоза. Отсутствие значимой динамики иПТГ, как правило,

сопровождалось истинной гиперкальциемией, что стало дополнительным диагностическим критерием, как и в случае пробы с активными метаболитами/аналогами витамина D. У некоторых пациентов к 4 суткам не достигалось повышения  $Ca_{\text{скорр.}}$  относительно верхней границы РИ, однако наблюдалось нарастание иПТГ относительно исходных значений, что также расценивалось как проявление ПГПТ. Для лиц с нПГПТ по сравнению с объединенной группой (ВГПТ + сомнительные результаты пробы) отмечались статистические более высокие значения  $Ca_{\text{скорр.}}$ , хотя различий в концентрациях иПТГ, рСКФ, фосфора и суточной кальциурии выявлено не было. Как в случае нПГПТ, так и при ВГПТ фиксировались структурные изменения в почках, костная патология, что не позволяет их использовать для дифференциальной диагностики. И в целом, это еще раз подтверждает тот факт, что нПГПТ представляет собой клинически гетерогенное состояние, которое может характеризоваться как симптомным, так и бессимптомным течением [2].

Наши данные согласуются с результатами одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования Verly E. и соавт., в которое было включено 25 пациентов с повышенным уровнем иПТГ, нормокальциемией и гиперкальциурией. Провокационная проба с гидрохлоротиазидом выполнялась в «классическом формате» (50 мг в сутки в течение 14 дней) 7 больным, 1 пациент получал индапамид и 16 человек – хлорталидон. По итогам пробы, как и в нашей работе, были выделены три группы, ПГПТ (52 %); ВГПТ (36 %) и группа с сомнительными результатами (12 %). В 9/13 случаев ПГПТ проведена ПТЭ с морфологической верификацией диагноза, остальным пациентам рекомендовалась наблюдательная тактика. Важно подчеркнуть, что, как и в нашей работе, не было ни одного случая расхождения гистологического диагноза с результатами пробы. Пациенты с ПГПТ характеризовались большим нарастанием уровня общего и альбумин-скорректированного кальция относительно исходных значений по сравнению с группой ВГПТ ( $+0,11 \pm 0,10$  против  $+0,0071 \pm 0,10$  ммоль/л;  $p = 0,025$  и  $+0,14 \pm 0,12$  против

$+0,012 \pm 0,15$  ммоль/л;  $p = 0,024$ , соответственно). При этом статистических значимых различий по суточной кальциурии, уровням иПТГ, соотношению кальция и фосфора, скорости ингибирования ПТГ (предложенному Zhao L. и соавт.) и индексу PFI (предложенному Guo. Y и соавт.) между группами получено не было. Чувствительность теста составила – 81,8 %, специфичность 77,8 %, отношение правдоподобия – 3,68, что демонстрирует удовлетворительные прогностические возможности теста [335].

Целесообразность применения теста с тиазидными диуретиками также подтверждается данными ретроспективного анализа Griebeler M. L. и соавт., посвященного случаям гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков. Среди всех 221 пациентов с тиазид-ассоциированной гиперкальциемией у 24 % пациентов был позднее диагностирован ПГПТ. Основываясь на сохранении гиперкальциемии после окончания приема тиазидов, авторы предположили, что всего в исследуемой когорте ПГПТ мог быть причиной гиперкальциемии в 71 % случаев [122]. В нашем исследовании проба также в подавляющем проценте случаев приводила к установке диагноза ПГПТ.

Проба с тиазидными диуретиками имеет ряд существенных ограничений. Не рекомендуется ее проведение у пациентов со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С одной стороны, хроническая болезнь почек 3 – 5 стадии сама по себе является причиной повышения уровня иПТГ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. С другой – клиренс креатинина менее 30 мл/мин является абсолютным противопоказанием к приему этих препаратов [14]. Кроме того, прием тиазидов и тиазидоподобных диуретиков сопряжен с потенциальным развитием значимых электролитных нарушений (прежде всего гипокалиемии и гипонатриемии), что ограничивает назначение данного препарата пациентам старшей возрастной группы, лицам с нарушениями ритма сердца, пациентам, получающим сердечные гликозиды и глюкокортикостероиды [1].

В нашем исследовании не проводилась оценка безопасности пробы с гидрохлоротиазидом ввиду того, что проба выполнялась в стационарных условиях под контролем лечащего врача в течение короткого периода наблюдения. Тем не менее, у включенных пациентов при анализе историй болезни не регистрировались нарушения сердечного ритма, а также случаи развития неврологической симптоматики. В исследовании Verly E. и соавт. побочные эффекты отмечены у 8 пациентов (32 %), среди них гипотония ( $n = 3$ ), тошнота ( $n = 3$ ) и умеренная гипокалиемия ( $n = 4$ , ни у одного из пациентов не было снижения  $K^+ < 3,0$  ммоль/л). Также в разделе материалы и методы упоминается, что у двоих больных, не включенных в исследование на этапе отбора, развилась симптоматическая гипонатриемия, потребовавшая прекращения пробы. Однако дозы препаратов и продолжительность их приема не указаны [335].

Несмотря на ограниченную информацию по безопасности проведения «thiazide challenge» у пациентов с неуточненным гиперпаратиреозом, доступны результаты крупных исследований с назначением гидрохлоротиазида и других тиазидоподобных диуретиков в различных схемах в популяции пациентов с ССЗ и нефролитиазом. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого испытания Dhayat N. A. и соавт. с включением 416 пациентов с гиперкальциурией и нефролитиазом (рандомизация по дозам препарата: плацебо – 12,5 мг – 25 мг – 50 мг) и средним сроком наблюдения 2,9 года, частота серьезных нежелательных явлений среди пациентов, получавших гидрохлоротиазид, была сопоставима с группой плацебо. Хотя гипокалиемия, гиперурикемия, впервые возникший сахарный диабет, аллергические реакции и нарастание креатинина плазмы крови несколько чаще встречались в группе гидрохлоротиазида [82]. В исследовании Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT,  $n = 2847$ ) изучалось влияние тиазидных диуретиков на сердечно-сосудистые исходы у пациентов, находящихся на многокомпонентной гипотензивной терапии, а также их безопасность (период

наблюдения около 3,3 лет). Частоты гипотензии, синкопальных состояний, брадикардии, падений, острого почечного повреждения и ортостатической гипотензии между пациентами на терапии тиазидными диуретиками и без нее существенно не различались. Гипокалиемия (определяемая как сывороточный  $K^+ < 3,0$  ммоль/л) возникала чаще у пациентов, принимавших тиазиды, чем у тех, кто их не принимал, тогда как гиперкалиемия (определяемая как сывороточный калий  $> 5,5$  ммоль/л) возникала реже у пациентов на терапии, чем у тех, кто был без нее. Различий по частоте гипонатриемии между группами не было [325].

В последнее время достаточно много внимания уделяется лекарственно-индуцированной гипонатриемии, в том числе на фоне приема тиазидных диуретиков. Однако результаты исследований остаются неоднозначными, так как в опубликованных мета-анализах и данных когортных исследований значительная часть пациентов получали различные препараты-индукторы гипонатриемии помимо тиазидов, такие, как антидепрессанты, блокаторы ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, ингибиторы протонной помпы. Для диагностики тиазид-индуцированной гипонатриемии пациенты должны соответствовать строгим критериям (что не всегда полностью анализировалось в доступных работах): зуволемия при клинической оценке: улучшение после прекращения лечения тиазидами (повышение  $Na$  на 3 мэкв/л за 1 день или 5 мэкв/л за 2 дня); отсутствие значимого улучшения до прекращения использования тиазидов (если не проводить специальное лечение) [323, 325]. Falhammar H. и соавт. провели крупное популяционное исследование госпитализированных пациентов с симптоматической гипонатриемией, в котором суммарно было проанализировано более 11 000 случаев. Было показано, что частота развития гипонатриемии на фоне тиазидных диуретиков составила 36,2 %, на монотерапии одним из препаратов группы ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета- и альфаблокаторов, блокаторов кальциевых каналов – 26,8 %, но при этом их комбинация повышала частоту

гипонатриемии до сопоставимой с тиазидами – 33,6 % [105]. Требуются дальнейшие исследования для более глубокого понимания данной проблемы.

Имеется опыт применения тиазидов у пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ для контроля гиперкальциурии и профилактики нефролитиаза/нефрокальциноза, прогрессирования нарушения почечной функции. Уменьшение суточной экскреции кальция на фоне минимальных и среднетерапевтических доз гидрохлоротиазида (6,25 – 50 мг, продолжительность варьировала от одного до 108 мес.) у пациентов с ПГПТ и исходной мягкой гиперкальциемией не приводило к значимому нарастанию уровней кальция [326].

Не вызывает сомнения, что проблема дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза привлекает врачей различных специальностей, так как от окончательного диагноза будет зависеть дальнейшая диагностическая и лечебная тактика. В арсенале врачей имеются различные провокационные пробы (представленные выше), однако их интерпретация сильно зависит от квалификации специалиста и его опыта. С учетом актуальности данной проблемы, в соответствии с клиническими рекомендациями была разработана программа для врачей-эндокринологов, работающих в учреждениях различного уровня. В программе заложен алгоритм поэтапного применения функциональных проб, позволяющий улучшить дифференциальную диагностику нПГПТ и ВГПТ. Программа направлена на достижение следующих ключевых задач: облегчить принятие врачебного решения по выбору первоначальной пробы и оценке ее результатов, а также о необходимости последующего назначения других провокационных проб при отсутствии верифицированного диагноза; выявить несоответствия в результатах лабораторного обследования с возможным пересмотром диагноза в сторону других заболеваний. Представленные характеристики отличают разработанный алгоритм от имеющихся аналогов. Результаты валидации программы

свидетельствуют о ее высокой диагностической точности, и позволяют рекомендовать ее для применения в клинической практике.

Возможность проведения нескольких последовательных проб – важное отличие разработанной СППВР от имеющихся алгоритмов. В утвержденных отечественных клинических рекомендациях представлена информация о пробной терапии препаратами нативной или активной форм витамина D и/или гидрохлоротиазидом (при гиперкальциурии). Указаны критерии постановки диагноза. Тем не менее, отсутствует информация о тактике ведения в спорных случаях, например сохранении нормокальциемии при снижении уровня иПТГ относительно исходных значений после проведения одной из проб, нет указания на возможность сочетания нескольких проб у пациентов с сочетанными причинами развития ВГПТ [14]. В Европейском консенсусе по ведению пациентов с ПГПТ представлен отдельный раздел, посвященный нормокальциемическому варианту заболевания, в том числе имеется алгоритм проведения дифференциальной диагностики. В данный алгоритм заложена проба с колекальциферолом, а также тест с тиазидными диуретиками (при этом эксперты не исключают возможность длительного назначения тиазидов с диагностической целью до 3 – 6 мес.). Однако отсутствуют данные по пробе с активной формой витамина D, что кажется нам значимым ограничением. Кроме того, нет указания на тактику ведения у пациентов с сочетанными причинами развития ВГПТ [40].

#### 4.2.1.6 Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования являлось применение различных форм витамина D в ходе пробы – кальцитриола и альфакальцидола, что могло влиять на диагностический исход. Сохранение нормокальциемии при повышенном уровне иПТГ у пациентов из групп с сомнительным диагнозом не позволяло однозначно установить генез гиперпаратиреоза в период



наблюдения и потребовало исключения пациентов из дальнейшего сравнительного анализа.

#### 4.2.2 Диагностика МЭН1-ассоциированного первичного гиперпаратиреоза

##### 4.2.2.1 Анализ клинико-anamнестических, лабораторных, инструментальных и морфологических характеристик обследованных групп

Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 20. 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 (Таблица 20). В группе ФК у большинства пациентов (79 %) были диагностированы аденомы гипофиза, в то время как НЭН ЖКТ (инсулинома, гормонально-неактивная НЭН ПЖ, НЭН желудка) отмечались лишь у 3 человек (9,4 %). Сочетания всех трех «классических» компонентов МЭН-1 в группе ФК отмечено 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+ отмечалсяотягощенный наследственный анамнез.

Таблица 20 – Общая характеристика участников исследования

| Параметр                            | МЕН+<br>Группа 1 |                          | МЕН-<br>Группа 2 |                          | ФК<br>Группа 3 |                          | p                    | p, post-hoc  |
|-------------------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|--|
|                                     | N                | Me<br>[Q1; Q3]<br>/n (%) | N                | Me<br>[Q1; Q3]<br>/n (%) | N              | Me<br>[Q1; Q3]<br>/n (%) |                      |  |
| Манифестация<br>ПГПТ (лет)          | 71               | 30 [25; 39]              | 158              | 33<br>[29; 37]           | 32             | 49<br>[37; 55]           | < 0,001 <sup>1</sup> | p <sub>1-2</sub> = 0,210<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| Женщины                             | 71               | 49 (69%)                 | 158              | 121<br>(76,6%)           | 32             | 29<br>(90,6%)            | 0,052 <sup>2</sup>   | p <sub>1-2</sub> = 0,888<br>p <sub>1-3</sub> = 0,082<br>p <sub>2-3</sub> = 0,331 |
| Мужчины                             | 71               | 22 (31%)                 | 158              | 37<br>(23,4%)            | 32             | 3 (9,4%)                 |                      |  |
| Аденома<br>гипофиза в<br>анамнезе   | 66               | 29<br>(43,9%)            | 158              | 0 (0%)                   | 32             | 26 (79%)                 | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> = 0,024<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| НЭН ЖКТ в<br>анамнезе               | 65               | 31<br>(47,7%)            | 158              | 0 (0%)                   | 32             | 3 (9,4%)                 | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> = 0,006<br>p <sub>2-3</sub> = 0,026 |
| Отягощенная<br>наследственно<br>сть | 71               | 48<br>(67,6%)            | 158              | 0 (0%)                   | 32             | 0 (0%)                   | < 0,001 <sup>2</sup> | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001                             |

## Примечания

1 <sup>1</sup>Критерий Краскелла – Уоллиса, <sup>2</sup>Критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 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; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; НЭН ЖКТ – нейроэндокринное образование желудочно-кишечного тракта.

### Основные показатели кальций-фосфорного обмена.

Группы МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по основным показателям кальций-фосфорного обмена, а также уровню креатинина (Таблица 21). В группе ФК по сравнению с МЭН+ и МЭН- определялись статистически более низкие значения кальциемии по уровню общего кальция, а также отмечены тенденции к более низким концентрациям  $Ca_{\text{скорр.}}$ , ионизированного кальция и иПТГ. Статистически значимых различий в послеоперационных концентрациях иПТГ и кальциемии между тремя группами выявлено не было.

Таблица 21 – Сравнительные характеристики пациентов по параметрам кальций-фосфорного обмена

| Параметр,<br>единицы<br>измерения<br>(референсный<br>интервал) | МЭН+<br>Группа 1 |                           | МЭН-<br>Группа 2 |                            | ФК<br>Группа 3 |                           | p                   | p, post-hoc  |
|--|------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|----------------|---------------------------|---------------------|--|
|  | N                | Me<br>[Q1; Q3]            | N                | Me<br>[Q1; Q3]             | N              | Me<br>[Q1; Q3]            |                     |  |
| Кальций общий,<br>ммоль/л<br>(2,15-2,55)                       | 70               | 2,83<br>[2,71;<br>2,97]   | 158              | 2,79<br>[2,69;<br>2,98]    | 32             | 2,68<br>[2,62;<br>2,75]   | <0,001 <sup>1</sup> | p <sub>1-2</sub> = 0,551<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001 |
| Кальций<br>ионизированный<br>ммоль/л<br>(1,03 – 1,29)          | 50               | 1,41<br>[1,32;<br>1,54]   | 114              | 1,36<br>[1,31;<br>1,49]    | 20             | 1,29<br>[1,26;<br>1,36]   | 0,009 <sup>1</sup>  | p <sub>1-2</sub> = 0,197<br>p <sub>1-3</sub> = 0,004<br>p <sub>2-3</sub> = 0,010 |
| $Ca_{\text{скорр.}}$<br>(2,15 – 2,55)                          | 17               | 2,69<br>[2,63;<br>2,81]   | 84               | 2,70<br>[2,59;<br>2,88]    | 21             | 2,61<br>[2,53;<br>2,69]   | 0,005 <sup>1</sup>  | p <sub>1-2</sub> = 0,912<br>p <sub>1-3</sub> = 0,005<br>p <sub>2-3</sub> = 0,002 |
| иПТГ, пг/мл<br>(15 – 65)                                       | 70               | 144,6<br>[99,5;<br>220,8] | 158              | 153,2<br>[114,4;<br>246,0] | 32             | 110,3<br>[88,7;<br>156,9] | 0,019 <sup>1</sup>  | p <sub>1-2</sub> = 0,163<br>p <sub>1-3</sub> = 0,189<br>p <sub>2-3</sub> = 0,006 |
| Креатинин,<br>мкмоль/л<br>(50 – 98)                            | 38               | 65,4<br>[61,2;<br>75,6]   | 116              | 68,8<br>[62,5;<br>76,6]    | 28             | 64,6<br>[57,2;<br>68,5]   | 0,069 <sup>1</sup>  | -  |
| Фосфор, ммоль/л<br>(0,74 – 1,52)                               | 46               | 0,81<br>[0,74;<br>0,97]   | 114              | 0,85<br>[0,75;<br>0,96]    | 24             | 0,90<br>[0,81;<br>1,08]   | 0,139 <sup>1</sup>  | -  |

|  |    |                            |     |                            |    |                            |                    |   |
|--|----|----------------------------|-----|----------------------------|----|----------------------------|--------------------|---|
| Кальциурия,<br>ммоль/сут<br>(2,5 – 8)                            | 37 | 8,50<br>[5,80;<br>11,72]   | 108 | 8,99<br>[7,16;<br>12,00]   | 23 | 9,20<br>[7,25;<br>10,06]   | 0,569 <sup>1</sup> | - |
| иПТГ* после<br>операции, пг/мл<br>(15 – 65)                      | 41 | 24,52<br>[11,02;<br>43,08] | 122 | 20,64<br>[12,66;<br>34,45] | 16 | 27,25<br>[19,56;<br>32,52] | 0,270 <sup>1</sup> | - |
| Послеоперацион<br>ный кальций<br>общий, ммоль/л<br>(2,15 – 2,55) | 33 | 2,24<br>[2,07;<br>2,39]    | 118 | 2,20<br>[2,08;<br>2,32]    | 15 | 2,12<br>[2,09;<br>2,42]    | 0,957 <sup>1</sup> | - |

\* Учитывался уровень иПТГ на первые сутки после проведения хирургического лечения  
иПТГ – интактный паратгормон; Са<sub>скорр.</sub> – альбумин-скорректированный кальций

### Примечания

1 <sup>1</sup>Критерий Краскелла – Уоллиса.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 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; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; иПТГ – интактный паратгормон; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин.

Осложнения со стороны «органов-мишеней».

Мы сопоставили три группы по частоте осложнений со стороны «органов-мишеней», однако статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительные характеристики пациентов по частоте развития осложнений первичного гиперпаратиреоза

| Параметр                                       | МЭН+<br>Группа 1 |                          | МЭН-<br>Группа 2 |                          | ФК<br>Группа 3 |                       | p     |
|--|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------------|-----------------------|-------|
|  | N                | Me [Q1;<br>Q3]<br>/n (%) | N                | Me [Q1;<br>Q3]<br>/n (%) | N              | Me [Q1; Q3]<br>/n (%) |       |
| Нефрокальциноз<br>и/или нефролитиаз            | 40               | 25<br>(62,5%)            | 129              | 82<br>(63,6%)            | 29             | 17 (58,6%)            | 0,864 |
| рСКФ по CKD-EPI,<br>мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> | 38               | 107 [98;<br>118]         | 116              | 101<br>[91;114]          | 28             | 98,0 [92,8;<br>106,0] | 0,064 |
| Низкоэнергетические<br>переломы                | 30               | 9 (30%)                  | 75               | 18 (24%)                 | 14             | 3 (21%)               | 0,780 |
| Z-score < -2,0 SD или<br>T-score ≤ -2,5 SD     | 35               | 17<br>(48,5%)            | 102              | 35<br>(33,3%)            | 26             | 9 (34,6%)             | 0,315 |

#### Примечания

1 Критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 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; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

#### Характеристики образований околощитовидных желез.

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 ( $p < 0,001$ , критерий Фишера) (Таблица 23). 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  $\geq 2$  ОЩЖ на дооперационном этапе выявлялись в 60,5 % ( $n = 43$ ), при этом у 2 пациентов с мягким течением заболевания убедительных топических данных получено не было. Расхождений по количеству образований ОЩЖ, выявленных интраоперационно и по данным предоперационной топической диагностики, в группах МЭН- и ФК не наблюдалось, при этом для пациентов с МЭН+ данные различия определялись для всех методов исследования (в 50 % (21/42); УЗИ против интраоперационной визуализации,  $p < 0,001$ ; сцинтиграфия против интраоперационной визуализации,  $p < 0,001$ ; МСКТ против интраоперационной визуализации,  $p < 0,006$ ).

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 ( $n = 13$ ).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика групп по основным характеристикам образований околощитовидных желез

| Параметр   |  | МЭН+<br>Группа 1 |             | МЭН-<br>Группа 2 |            | ФК<br>Группа 3 |           | p       | p, post-hoc   |
|--|--|------------------|-------------|------------------|------------|----------------|-----------|---------|---|
|  |  | N                | n (%)       | N                | n (%)      | N              | n (%)     |         |   |
| Количество образований $\geq 2$ по методам дооперационной топоческой диагностики |  | 71               | 43 (60,5 %) | 158              | 9 (5,7 %)  | 32             | 1 (3,1 %) | < 0,001 | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} = 1,000$ |
| Количество образований $\geq 2$ , выявленных интраоперационно                    |  | 45               | 40 (88,9 %) | 121              | 6 (5,0 %)  | 17             | 1 (5,9 %) | < 0,001 | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} = 0,005$<br>$p_{2-3} = 1,000$ |
| Гистология   | Аденома                                | 53               | 25 (47,2 %) | 123              | 113 (92 %) | 16             | 15 (94 %) | < 0,001 | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} = 0,004$<br>$p_{2-3} = 1,000$ |
|  | Гиперплазия                            |                  | 18 (34 %)   |                  | 1 (0,81 %) |                | 0 (0 %)   |         |   |
|  | Атипическая аденома                    |                  | 0 (0 %)     |                  | 2 (1,6 %)  |                | 0 (0 %)   |         |   |
|  | Карцинома                              |                  | 2 (4 %)     |                  | 6 (4,9 %)  |                | 0 (0 %)   |         |   |
|  | Сочетание аденомы, гиперплазии         |                  | 8 (15 %)    |                  | 1 (0,81%)  |                | 0 (0 %)   |         |   |
|  | Сочетание аденомы, атипической аденомы |                  | 0 (0%)      |                  | 0 (0 %)    |                | 1 (6 %)   |         |   |
|  | Сочетание аденомы, карциномы           |                  | 0 (0 %)     |                  | 1 (0,81 %) |                | 0 (0 %)   |         |   |

#### Примечания

1 Критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 МЭН+ – группа пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН- – группа пациентов со спорадическим первичным гиперпаратиреозом; ФК – группа пациентов с фенокопией синдрома множественных энжокринных неоплазий 1 типа.

### Характеристика послеоперационного периода

Данные о течении послеоперационного периода были доступны не у всех вошедших в исследование пациентов (Таблица 24). Частота транзиторного гипопаратиреоза в послеоперационном периоде была сопоставимой в группах МЭН+ и МЭН- (36 и 36,5 %, соответственно), а в группе ФК составила 6 % случаев. В группе МЭН+ по сравнению с МЭН- чаще отмечалось отсутствие ремиссии заболевания после операции.

Таблица 24 – Сравнительный анализ послеоперационного течения заболевания

| Параметр   | МЭН+<br>Группа 1 |              | МЭН-<br>Группа 2 |                | ФК<br>Группа 3 |         | p       | p, post-hoc   |
|--|------------------|--------------|------------------|----------------|----------------|---------|---------|---|
|  | N                | n (%)        | N                | n (%)          | N              | n (%)   |         |   |
| Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз                              | 50               | 18<br>(36 %) | 115              | 45<br>(36,5 %) | 17             | 1 (6 %) | 0,017   | $p_{1-2} = 1,000$<br>$p_{1-3} = 0,084$<br>$p_{2-3} = 0,027$ |
| Отсутствие ремиссии первичного гиперпаратиреоза (рецидив или персистенция) | 51               | 19<br>(37 %) | 102              | 1 (1 %)        | 16             | 1 (6 %) | < 0,001 | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} = 0,088$<br>$p_{2-3} = 1,000$ |

### Примечания

1 Критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 МЭН+ – группа пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН- – группа пациентов со спорадическим первичным гиперпаратиреозом; ФК – группа пациентов с фенотипом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа.



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

На втором этапе исследования нами был проведен расширенный сравнительный анализ костно-метаболических нарушений в подгруппах МЭН+(А) и МЭН-(В) 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+ и 37 пациентов из группы МЭН-. Подгруппы были сопоставимы по полу и возрасту. Соотношение мужчин и женщин составило 4/33 для пациентов со спорадическим заболеванием и 4/14 – 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 МЭН1, различия по МПК L1 – L4 между подгруппами находились на уровне статистической тенденции (Таблица 25).

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. Кроме того, для подгруппы МЭН+(А) отмечались худшие показатели толщины кортикальной кости в бедре в целом.

Таблица 25 – Сравнительный анализ результатов рентгеновской денситометрии и 3D-моделирования костной ткани

| Признак   | МЭН+ (А) |                            | МЭН-(В) |                            | Р      |
|---|----------|----------------------------|---------|----------------------------|--------|
|   | N        | Me [Q1; Q3]                | N       | Me [Q1; Q3]                |        |
| МПК L1-L4 (г/см <sup>2</sup> )                                      | 17       | 1,009 [0,931; 1,107]       | 37      | 1,149 [1,069; 1,218]       | 0,003  |
| Z-критерий, L1-L4 (SD)  | 17       | -1,5 [-1,9; -1,0]          | 37      | -0,5 [-1,2; -0,1]          | 0,032  |
| МПК FN (г/см <sup>2</sup> )   | 18       | 0,787 [0,670; 0,935]       | 37      | 0,943 [0,875; 1,043]       | 0,002  |
| Z-критерий, FN (SD)   | 18       | -1,6 [-1,9; -0,8]          | 37      | -0,4 [-1,0; 0,0]           | 0,005  |
| МПК TH (г/см <sup>2</sup> )   | 18       | 0,856 [0,722; 0,921]       | 37      | 0,966 [0,892; 1,102]       | 0,002  |
| Z-критерий, TH (SD)   | 18       | -1,2 [-1,8; -0,5]          | 37      | -0,4 [-0,9; 0,4]           | 0,008  |
| МПК RT (г/см <sup>2</sup> )   | 18       | 0,577 [0,527; 0,673]       | 36      | 0,640 [0,583; 0,715]       | 0,132  |
| Z-критерий, RT (SD)   | 17       | -1,5 [-2,6; 0,0]           | 35      | -0,6 [-1,6; 0,3]           | 0,125  |
| МПК R33% (г/см <sup>2</sup> )                                       | 18       | 0,740 [0,683; 0,849]       | 36      | 0,823 [0,775; 0,885]       | 0,056  |
| Z-критерий, R33% (SD)   | 17       | -1,6 [-2,3; -0,9]          | 35      | -0,6 [-1,1; 0,0]           | 0,010  |
| Объемная плотность трабекулярной кости TH (мг/см <sup>3</sup> )     | 18       | 142,216 [104,294; 181,168] | 37      | 168,814 [150,224; 212,225] | 0,035  |
| Объемная плотность трабекулярной кости FN (мг/см <sup>3</sup> )     | 18       | 181,929 [154,692; 235,265] | 37      | 237,740 [212,915; 265,665] | 0,012  |
| Объемная плотность кортикальной кости TH (мг/см <sup>3</sup> )      | 18       | 719,702 [640,254; 779,780] | 37      | 800,740 [751,189; 857,710] | 0,009  |
| Объемная плотность кортикальной кости FN (мг/см <sup>3</sup> )      | 18       | 712,694 [671,471; 790,371] | 37      | 797,815 [758,034; 858,380] | 0,008  |
| Толщина кортикальной кости TH (мм)                                  | 18       | 1,756 [1,617; 1,833]       | 37      | 1,910 [1,858; 2,013]       | 0,0008 |
| Толщина кортикальной кости в FN (мм)                                | 18       | 1,490 [1,403; 1,643]       | 37      | 1,647 [1,489; 1,804]       | 0,008  |
| Поверхностная плотность кортикальной кости FN (мг/см <sup>2</sup> ) | 18       | 101,182 [92,544; 123,691]  | 37      | 130,095 [119,679; 138,089] | 0,0005 |
| Поверхностная плотность кортикальной кости TH (мг/см <sup>2</sup> ) | 18       | 128,694 [106,431; 150,634] | 37      | 151,954 [141,885; 163,723] | 0,002  |

## Примечания

1 Критерий Манна – Уитни.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/19 = 0,0026$ .

3 МЭН+(А) – подгруппа пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН-(В) – подгруппа пациентов со sporadическим первичным гиперпаратиреозом; МПК – минеральная плотность костной ткани; L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника; FN – шейка бедра; TH – бедренная кость в целом; RT – лучевая кость в целом; R33 % – дистальный отдел лучевой кости.

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

Из общей когорты пациентов I этапа были выделены лица молодого возраста (до 40 лет включительно) из групп МЭН+, МЭН- и ФК. Пациенты МЭН+ составили группу А, а из групп МЭН- и ФК ввиду отрицательного результата генетического анализа объединены в одну группу В. Проведен сравнительный анализ групп по всем основным параметрам, оценивавшимся в общей когорте (суммарно 23 параметра) – демографические характеристики, показатели кальций-фосфорного обмена, осложнения ПГПТ, характеристики ОЦЖ и послеоперационного периода. Группы А и В были сопоставимы по основным лабораторным показателям и осложнениям ПГПТ, но статистически значимо различались по возрасту манифестации, наличию аденом гипофиза и НЭН ЖКТ, отягощенной наследственности, частоте полигландулярного поражения, гистологическим характеристикам образований ОЦЖ, отсутствию ремиссии после первичной операции (Таблица 26). Результаты 3D моделирования не были включены в сравнительный анализ ввиду ограниченного объема данных (n = 55).

Таблица 26 – Сравнительный анализ пациентов молодого возраста

| Параметр   | Группа А<br>(МЭН+) |                       | Группа В<br>(МЭН- и ФК) |                       | p                    |
|--|--------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
|  | N                  | Me [Q1; Q3]<br>/n (%) | N                       | Me [Q1; Q3]<br>/n (%) |                      |
| Манифестация ПГПТ (лет)  | 56                 | 28 [19; 32,5]         | 150                     | 33 [28; 36]           | 0,001 <sup>1</sup>   |
| Аденома гипофиза в анамнезе  | 52                 | 23 (44,2 %)           | 136                     | 7 (5,1 %)             | < 0,001 <sup>2</sup> |
| НЭН ЖКТ в анамнезе   | 51                 | 20 (39,2 %)           | 129                     | 0 (0 %)               | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Отягощенная наследственность   | 56                 | 34 (60,7 %)           | 144                     | 0 (0 %)               | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Количество образований $\geq 2$ по методам дооперационной топической диагностики | 49                 | 38 (77,6 %)           | 150                     | 5 (3,3 %)             | < 0,001 <sup>2</sup> |

| Параметр  |   | Группа А<br>(МЭН+) |                       | Группа В<br>(МЭН- и ФК) |                       | p           |
|---|---|--------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|
|   |   | N                  | Me [Q1; Q3]<br>/n (%) | N                       | Me [Q1; Q3]<br>/n (%) |             |
| Количество образований $\geq 2$ ,<br>выявленных<br>интраоперационно |   | 33                 | 28 (84,8 %)           | 112                     | 4 (3,6 %)             | $< 0,001^2$ |
| Гистология  | Аденома   | 40                 | 20 (50 %)             | 113                     | 107 (94,7 %)          | $< 0,001^2$ |
|   | Гиперплазия                                     |                    | 14 (35,0 %)           |                         | 0 (0 %)               |             |
|   | Атипическая<br>аденома                          |                    | 0 (0 %)               |                         | 2 (1,8 %)             |             |
|   | Карцинома                                       |                    | 1 (2,5 %)             |                         | 3 (2,7 %)             |             |
|   | Сочетание<br>аденомы,<br>гиперплазии            |                    | 5 (12,5 %)            |                         | 0 (0 %)               |             |
|   | Сочетание<br>аденомы,<br>атипической<br>аденомы |                    | 0 (0 %)               |                         | 0 (0 %)               |             |
|   | Сочетание<br>аденомы,<br>карциномы              |                    | 0 (0 %)               |                         | 1 (0,1 %)             |             |
| Отсутствие ремиссии ПГПТ<br>(рецидив+персистенция)                  |   | 40                 | 17 (42,5 %)           | 95                      | 2 (2,1 %)             | $< 0,001^2$ |

### Примечания

1 <sup>1</sup>Критерий Манна – Уитни, <sup>2</sup>Критерий Фишера.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 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; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; НЭН ЖКТ – нейроэндокринное образование желудочно-кишечного тракта.

С целью прогнозирования вероятности получения положительного результата генетического исследования, была использована модель бинарного выбора – логистическая регрессия.

В качестве предикторов анализировались признаки, показавшие статистически значимые различия при сравнительном анализе групп А и В:

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 ( $\geq 2$ -1/1-0) и количество образований, выявленных интраоперационно ( $\geq 2$ -1/1-0); гистологическая характеристика образований (аденома, гиперплазия, атипическая аденома, карцинома, сочетание аденомы и гиперплазии, сочетание аденомы и атипической аденомы, сочетание аденомы и карциномы), 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 указанных предикторов, 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  $P$  - вероятность того, что произойдет интересующее событие,

$e$  - 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  $\geq 2$ ;  $x_6$  – количество образований, выявленных интраоперационно  $\geq 2$ ;  $x_7$  – гистологическая характеристика образований,  $x_8$  – отсутствие ремиссии ПГПТ). Матрица классификации представлена в таблице 27.

Таблица 27 – 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 %].

Для графического изображения диагностической способности модели была построена ROC-кривая (Рисунок 18), которая отображает чувствительность и специфичность модели логистической регрессии. Площадь под кривой (AUC) составила 0,983.

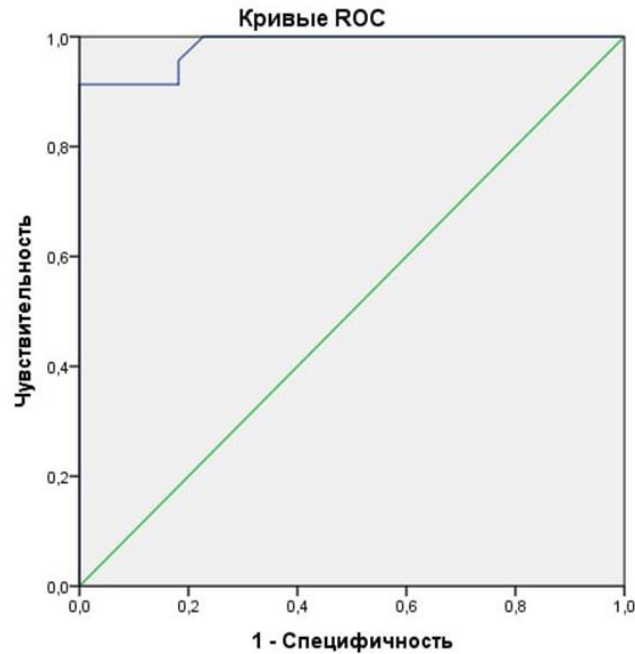


Рисунок 18 – ROC-кривая полученной модели логистической регрессии

#### 4.2.2.4 Обсуждение результатов раздела

МЭН1-ассоциированный ПГПТ у молодых пациентов, как правило, характеризуется длительным бессимптомным течением. Типичным биохимическим проявлением заболевания является мягкая гиперкальциемия в сочетании с умеренно повышенным или верхненормальным уровнем иПТГ [78, 115]. Тем не менее, при сопоставлении уровней иПТГ и кальциемии как основных показателей минерального обмена при МЭН1-ассоциированном ПГПТ отмечались как меньшие отклонения от референсного диапазона [96, 328], так и сопоставимые со спорадической формой изменения [210, 284].

В отличие от большинства опубликованных работ, в нашем исследовании пациенты из групп МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по полу и возрасту, что позволило создать оптимальные условия для сравнительного анализа именно молодой когорты больных с ПГПТ. Мы не выявили статистически значимых различий в группах МЭН+ и МЭН- по показателям кальций-фосфорного обмена. Однако для пациентов из группы ФК по сравнению с МЭН+ и МЭН- были

характерны более низкие уровни общего кальция и тенденция к более низким концентрациям иПТГ. Принимая во внимание результаты работ Eller-Vainicher С. и соавт. [96] и Katai М. и соавт. [160], это могло быть связано с более старшим возрастом пациентов из группы ФК.

Нами не было получено различий по частоте нефролитиаза/нефрокальциноза между группами, что в целом согласуется с данными Eller-Vainicher С. и соавт., а также Marini F. и соавт. [96, 210]. В то же время, в литературе описаны и обратные результаты. Впервые сообщения о высокой частоте и раннем дебюте нефролитиаза в когорте пациентов с МЭН-1 были опубликованы еще в 1979 г. [181]. Позже Lourenco D.M. и соавт. также продемонстрировали высокую распространенность раннего дебюта нефролитиаза в данной популяции пациентов (более 80% среди лиц моложе 30 лет). Кроме того, авторы показали достаточно высокую частоту снижения фильтрационной функции почек – в 19,4 % случаев МЭН1-ассоциированного ПГПТ [194]. В нашей работе большинство пациентов имело сохранную почечную функцию, что, вероятно, можно объяснить молодым возрастом участников исследования.

По данным литературы, костные проявления МЭН1-ассоциированного ПГПТ отличаются от спорадической формы заболевания. Так, например, сообщалось о более низких показателях МПК у пациентов с МЭН-1 на момент постановки диагноза [170, 355]. При остеопорозе, являющемся следствием спорадического ПГПТ, набор костной массы после удаления аденомы ОЩЖ происходит относительно быстрыми темпами; в связи с этим в первые несколько лет после вмешательства пациентам даже не назначается антиостеопоротическая терапия [355]. При этом в когорте пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ отмечались более низкие темпы прироста МПК после ПТЭ [295].

В нашей когорте пациентов МЭН+ снижение МПК относительно показателей, ожидаемых по возрасту, отмечалось несколько чаще по сравнению с группой МЭН-, однако различия между группами не достигли статистической



значимости ( $p = 0,315$ ). При этом при выделении подгруппы МЭН+(А) были получены статистические значимые различия по абсолютным показателям МПК в бедренной кости, на уровне статистической тенденции худшие показатели МПК фиксировались в поясничном отделе позвоночника. В ряде работ описывались более низкие значения Z-критерия в поясничном отделе позвоночника и бедре при синдроме МЭН-1, хотя различия не подтверждались для абсолютных показателей МПК, что в целом не противоречит нашим данным [96, 213]. Стоит отметить, что группы с МЭН1-ассоциированным и спорадическим ПГПТ не различались по степени выраженности гиперкальциемии, уровню 25(OH)D, и, более того, для последних были характерны более высокие уровни иПТГ [96]. С другой стороны, в работах Kong J. и соавт. и Marini F. и соавт., значения Z-критерия в указанных отделах были сопоставимы [170, 210]. Отчасти отсутствие различий можно объяснить тем фактом, что в исследовании Marini F. и соавт. пациенты со спорадическим ПГПТ были старше ( $63,2 \pm 11,3$  лет,  $p < 0,01$ ), тогда как в нашем исследовании обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Хроническая гиперсекреция ПТГ обуславливает ускорение метаболизма костной ткани, что приводит к обратимой потере массы трабекулярной кости из-за увеличения пространства ремоделирования и необратимой потере кортикальной кости из-за повышенной эндокортикальной резорбции [228]. Данные процессы у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ нередко запускаются в период набора костной массы, что и может быть причиной более тяжелых костных нарушений в данной группе. Обсуждается вклад мутации в гене *MEN1* на созревание и дифференцировку остеобластов [190].

Применение 3D-моделирования для оценки кортикального и трабекулярного компонента проксимального отдела бедренной кости в когорте пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ проведено впервые в мире. В соответствии с полученными результатами, наиболее выраженные изменения при синдроме МЭН-1 были ассоциированы с кортикальной костью.

Для подгруппы МЭН+(А) было характерно снижение толщины ( $p = 0,0008$ ), а также повреждение поверхности кортикальной кости, как в шейке ( $p = 0,0005$ ), так и в бедре в целом ( $p = 0,002$ ). Выявленные нарушения могут быть следствием преимущественной активации эндокортикального и интеркортикального ремоделирования, приводящего к истончению и пористости поверхности кортикальной кости [369]. Ввиду пилотного характера работы, наши результаты требуют дальнейшей валидации. Тем не менее, выявленные различия представляются нам крайне перспективными, так как могут стать значимым клиническим маркером, отличающим МЭН1-ассоциированный ПГПТ от спорадического.

Результаты нашей работы подтверждают, что множественное поражение ОЩЖ остается важным признаком, отличающим спорадический и МЭН1-ассоциированный ПГПТ [319]. Распространенность полигландулярной патологии при спорадическом заболевании варьирует от 7 до 33 %. Однако имеется большое количество факторов, способных приводить к вторичной трансформации нескольких ОЩЖ, такие как ХБП, дефицит витамина D, мальабсорбция и др., поэтому частота множественного поражения при спорадическом ПГПТ может быть переоценена. В представленных исследованиях в морфологической структуре преобладали гиперплазии нескольких или всех ОЩЖ, реже регистрировались аденомы двух или крайне редко – трех желез [175]. По нашим данным, вовлечение в патологический процесс двух и более ОЩЖ отмечалось лишь в 5,7 % и 3,1 % случаев в группах МЭН- и ФК, соответственно, и у 60,5 % пациентов с МЭН-1. При этом у всех пациентов был известен генетический статус, исключались лица с ХБП С5. В группах ФК и МЭН- ожидаемо преобладали аденомы, в том числе среди лиц со множественным поражением ОЩЖ. В группе МЭН+ гиперплазии отмечались чаще, чем в двух других группах, составляя 49 % случаев. Таким образом, характер поражения и гистологические характеристики образований ОЩЖ подтверждают отличия группы ФК от пациентов с МЭН1-ассоциированным

ПГПТ, и наоборот их сходство со спорадическим заболеванием. В группе ФК не было пациентов со всеми тремя «классическими» компонентами синдрома МЭН-1, частота рецидивов по сравнению с МЭН+ была также меньше. Результаты нашей работы согласуются с данными de Laat J.M. и соавт., в работе которых было проведено сравнение клинической картины у пациентов с отрицательным и положительным генетическим исследованием мутаций в гене *MEN1*. Установлено, что у пациентов без мутации в гене *MEN1* аденомы гипофиза и НЭН ЖКТ возникали в более позднем возрасте. Кроме того, не отмечалось развития третьего компонента синдрома [79].

Генетическое исследование – основной инструмент для верификации синдрома МЭН-1, однако его доступность лимитирована. Вероятность генетической природы ПГПТ тем выше, чем меньше возраст дебюта заболевания, однако единых рекомендаций о возрасте генетического скрининга не сформулировано. Особый интерес представляет группа пациентов с ПГПТ моложе 40 лет с полигландулярным поражением ОЩЖ и отягощенным семейным анамнезом, так как вероятность наличия синдрома при данном сочетании достаточно высока [304]. Нами была создана математическая модель, позволяющая рассчитать риск наличия мутации *MEN1* именно у молодых пациентов с ПГПТ. Такая модель могла бы использоваться в клинической практике, способствуя принятию более взвешенного решения о проведении генетического анализа ввиду его ограниченной доступности и относительно высокой стоимости.

Ранее модель для предсказания риска мутации в гене *MEN1*, разработанная на основании данных регистров МЭН-1 Нидерландов и Швеции, была предложена de Laat J.M. и соавт. [77]. В качестве факторов риска исследователи предложили возраст пациента, ПГПТ, наличие НЭН ПЖ, желудка, легких и тимуса, а также отягощенную наследственность. Модель была разработана на основе анализа данных 365 пациентов с проведенным исследованием гена *MEN1*, и валидирована на когорте из 144 пациентов. Показатель c-statistic,

отражающий предиктивную способность модели, составил 0,86 (95 % ДИ 0,81 – 0,90) и 0,77 (95 % ДИ 0,66 – 0,88) на тестовой и валидационной выборках, соответственно, что говорит о высокой предсказательной значимости.

Предикторы в предложенной нами модели схожи с моделью de Laat J.M. и соавт., но расширены за счет наличия множественного поражения ОЩЖ ( $\geq 2$ , выявленных дооперационно и/или интраоперационно), гистологических характеристик и данных по рецидиву/персистенции заболевания. В нашу модель вошли дополнительные послеоперационные признаки, ведь нередко вопрос о возможной генетической природе заболевания возникает на фоне рецидива после первичной ПТЭ. Как и в случае модели de Laat J.M. и соавт., нами не было получено различий по лабораторным параметрам и осложнениям ПГПТ. Таким образом, они не могут быть использованы для дифференциальной диагностики наследственных и ненаследственных форм заболевания. Операционные характеристики разработанной модели показали достаточно высокую классификационную способность (ДЧ 96 %, ДС 98 %, ПЦПР 91 %, ПЦОР 99 %). Ввиду наличия пропусков по ряду значимых маркеров нам пришлось сократить финальную выборку пациентов до 111 человек. Бесспорным преимуществом стало наличие результатов генетического тестирования у всех включенных в исследование пациентов. Различия в костном «фенотипе», выявленные при 3D-моделировании, представляются нам крайне перспективным. В дальнейшем планируется расширение тестовой выборки и валидация модели с применением этого клинического маркера.

#### 4.2.2.5 Ограничения исследования

Ввиду различного объема хирургического лечения, возможна погрешность в анализе частоты возникновения послеоперационного гипопаратиреоза и рецидива/персистенции заболевания у пациентов с МЭН-1. По некоторым

анализируемым параметрам в ряде случаев данные отсутствовали, у части больных инструментальное и лабораторное обследование проводилось в других медицинских учреждениях.

#### 4.3 Анализ консервативной терапии, используемой для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом

##### 4.3.1 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 специализированное отделение составила 59 [51; 66] лет. Большинство из них 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) (Таблица 29). 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 1 инъекция отмечено для 5,2 % случаев, однократно – в 9%. Длительная комбинированная антирезорбтивная терапия (бисфосфонатами

и деносумабом в режиме более чем 1 инъекция накануне операции) отмечена в 1,9 % наблюдений (13/656) (Таблица 29).

Таблица 29 – Характеристика общей группы пациентов

| Признак   |         | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|---|---------|-----|---|
| Пол   | Женский | 656 | 612 (93,9%)                                   |
|   | Мужской |     | 44 (6,7%)                                     |
| Возраст на момент госпитализации, лет                       |         | 656 | 59 [51; 66]                                   |
| иПТГ, пг/мл   |         | 656 | 144,0 [107,53; 240,15]                        |
| Са общий, ммоль/л   |         | 656 | 2,78 [2,68; 2,96]                             |
| Са <sub>скорр.</sub> , ммоль/л                              |         | 652 | 2,69 [2,59; 2,86]                             |
| Фосфор, ммоль/л   |         | 648 | 0,86 [0,75; 0,95]                             |
| pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                        |         | 653 | 81 (12,4 %)                                   |
| Кальций в суточной моче, ммоль/сут.                         |         | 633 | 8,44 [5,85; 10,93]                            |
| 25(ОН)D, нг/мл  |         | 311 | 22,70 [14,75; 33,10]                          |
| Остеопороз  |         | 656 | 415 (63,3 %)                                  |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                                  |         | 656 | 391 (59,6 %)                                  |
| Лекарственная терапия                                       |         |     |   |
| Кальцимиметики (прием до госпитализации)                    |         | 656 | 49 (7,4 %)                                    |
| Кальцимиметики (прием во время госпитализации)              |         | 656 | 193 (29,4 %)                                  |
| Кальцимиметики (прием непосредственно перед операцией)      |         | 656 | 129 (19,7 %)                                  |
| Колекальциферол (прием до госпитализации)                   |         | 656 | 225 (34,3 %)                                  |
| Колекальциферол (прием во время госпитализации)             |         | 656 | 343 (52,3 %)                                  |
| Колекальциферол (прием непосредственно перед операцией)     |         | 656 | 215 (32,8 %)                                  |
| Активные метаболиты витамина D (перед госпитализацией)      |         | 656 | 5 (0,76 %)                                    |
| Деносуаб (более чем 1 инъекция в течение жизни)             |         | 656 | 34 (5,3 %)                                    |
| Бисфосфонаты (прием в течение жизни, вне связи с операцией) |         | 656 | 123 (18,8 %)                                  |
| Деносуаб (однократно перед ПТЭ)                             |         | 656 | 40 (9 %)                                      |
| Бисфосфонаты (непосредственно перед ПТЭ)                    |         | 656 | 46 (7 %)                                      |

Примечание – иПТГ – интактный паратгормон; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-ЕРІ); Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин; ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Нами проведено попарное сравнение частот приема цинакальцета до момента госпитализации в Центр, во время стационарного лечения, а также после выписки из терапевтического отделения и до поступления в отдел хирургии. Изменения частот были статистически значимы для всех

сопоставлений ( $p < 0,001$ , критерий Мак – Немара). Такой же анализ был проведен и для терапии колекальциферолом, отсутствие статистически значимых различий было получено только при сопоставлении частоты приема препарата исходно и до госпитализации в хирургический стационар.

#### 4.3.2 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. Исключение составили 22/28 пациента из подгруппы мягкой гиперкальциемии ( $\text{Ca}_{\text{скорр}} < 2,8$  ммоль/л) и 2/14 пациента из подгруппы жизнеугрожающей гиперкальциемии. Удовлетворительная переносимость препарата 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 был установлен лишь у одного больного. Общая характеристика обследованной группы представлена в таблице 30.

Практически для всех образований ОЩЖ была характерна выраженная диффузная экспрессия CaSR, сопоставимая с тканью здоровой железы. Случаев с отсутствием ИГХ реакции нами выявлено не было. В отношении АТ к VDR в 46,9 % наблюдений выявлены реакции, при которых опухолевые клетки были менее интенсивно окрашены по сравнению с прилегающей тканью неизменной ОЩЖ. Антимитохондриальные антитела характеризовались гетерогенной «мозаичной» экспрессией в виде чередования клеток

с выраженным и слабым окрашиванием цитоплазмы во всем исследованном материале. При сопоставлении с данными гистологического исследования обнаружено, что цитоплазма оксифильных клеток окрашивалась более интенсивно по сравнению с главными и светлыми клетками. При отдельном выделении подгруппы атипических опухолей в 4/8 образцов экспрессия VDR была очаговой или слабой, экспрессия АМА также была менее выраженной в 5/8 образцов. В исследуемую группу вошло всего 2 карциномы, в обоих случаях экспрессия VDR была очаговой, что отличало ее от здоровой ткани.

Таблица 30 – Общая характеристика группы пациентов, включенных для проведения иммуногистохимического анализа

| Признак   |   | N  | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|---|---|----|---|
| Пол   | Женский   | 96 | 86 (89,6 %)                                   |
|   | Мужской   |    | 10 (10,4 %)                                   |
| Возраст на момент госпитализации, лет                           |   | 96 | 57 [47,5; 67]                                 |
| Мин. Т-критерий   |   | 58 | -3,2 [-4,6; -2,1]                             |
| Мин. Z-критерий   |   | 28 | -1,45 [-2,35; -0,75]                          |
| Снижение МПК  | SD (Т-кр.) $\geq$ -1,0 /<br>SD (Z-кр.) $\geq$ -2,0        | 86 | 24 (27,9 %)                                   |
|   | -1,0 > SD (Т-кр.) > -2,5                                  |    | 18 (20,9 %)                                   |
|   | SD (Т-кр.) $\leq$ -2,5 /<br>SD (Z-кр.) < -2,0             |    | 29 (33,7 %)                                   |
|   | SD (Т-кр.) $\leq$ -2,5 + НЭП /<br>SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП |    | 15 (17,4 %)                                   |
| Компрессионные переломы   |   | 96 | 19 (19,8 %)                                   |
| Внепозвоночные остеопоротические переломы                       |   | 96 | 14 (14,6 %)                                   |
| ФКО клинически  |   | 96 | 10 (10,4 %)                                   |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                                      |   | 96 | 68 (70,8 %)                                   |
| Кальцимиметики (доза в мг)                                      |   | 96 | 30 [30; 60]                                   |
| Удовлетворительная переносимость кальцимиметиков                |   | 72 | 66 (91,7 %)                                   |
| Ответ на терапию<br>цинакальцетом<br>(по Са <sub>сморр.</sub> ) | снижение на > 0,25 ммоль/л                                | 56 | 20 (35,7 %)                                   |
|   | снижение на 0,1 – 0,25<br>ммоль/л                         |    | 12 (21,4 %)                                   |
|   | отсутствие ответа   |    | 24 (42,9 %)                                   |
| Терапия колекальциферолом                                       |   | 96 | 24 (25 %)                                     |
| Терапия бисфосфонатами  |   | 95 | 6 (6,3 %)                                     |
| Терапия деносумабом   |   | 95 | 19 (20 %)                                     |
| Гистология  | Аденома   | 96 | 83 (86,5 %)                                   |
|   | Атипическая опухоль                                       |    | 10 (10,4 %)                                   |
|   | Гиперплазия   |    | 1 (1 %)                                       |



| Признак                  |           | N  | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|--------------------------|-----------|----|---|
|                          | Карцинома |    | 2 (2,1 %)                                     |
| Экспрессия CaSR          | 1         | 96 | 92 (95,8 %)                                   |
|                          | 2         |    | 4 (4,2 %)                                     |
|                          | 3         |    | 0 (0 %)                                       |
| Экспрессия VDR           | 1         | 96 | 51 (53,1 %)                                   |
|                          | 2         |    | 35 (36,5 %)                                   |
|                          | 3         |    | 10 (10,4 %)                                   |
| Экспрессия AMA           | 1         | 96 | 46 (47,9 %)                                   |
|                          | 2         |    | 47 (49 %)                                     |
|                          | 3         |    | 3 (3,1 %)                                     |
| Послеоперационный период |           |    |   |
| иПТГ                     |           | 96 | 19,82 [12,26; 35,68]                          |
| Са ион., ммоль/л         |           | 94 | 1,115 [1,07; 1,18]                            |
| Са общ., ммоль/л         |           | 94 | 2,28 [2,13; 2,38]                             |

### Примечания

1 МПК – минеральная плотность костной ткани; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; иПТГ – интактный паратгормон; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин; АМА – антимитохондриальное антитело; CaSR – кальций-чувствительный рецептор; VDR – рецептор витамина D.

2 Иммуногистохимическая реакция: 1 – диффузная умеренно-выраженная реакция, 2 – очаговая реакция, 3 – слабая реакция или ее отсутствие.

Далее нами был выполнен попарный сравнительный анализ подгрупп с различной степенью тяжести гиперкальциемии (Таблица 31). Подгруппы различались по уровням иПТГ, маркерам костного ремоделирования. Среди показателей, характеризующих тяжесть поражения костной ткани, статистически значимые различия были получены только для частоты ФКО. Значимое снижение МПК, нарушение фильтрационной функции почек на уровне статистической тенденции было более характерно для пациентов с гиперкальциемией более 3 ммоль/л.

Проведен корреляционный анализ, направленный на оценку взаимосвязи между степенью экспрессии ИГХ маркеров и основными показателями кальций-фосфорного обмена, значимых корреляций не выявлено. Также не

получено корреляционной взаимосвязи экспрессии CaSR и VDR с эффективностью ответа на терапию цинакальцетом.

Таблица 31 – Сравнительный анализ подгрупп в зависимости от степени тяжести гиперкальциемии

| Признак                               | Подгруппа 1<br>Са <sub>с</sub> корр. < 2,8<br>ммоль/л |                             | Подгруппа 1<br>2,8 ≤ Са <sub>с</sub> корр < 3<br>ммоль/л |                             | Подгруппа 1<br>3 ≤ Са <sub>с</sub> корр < 3,5<br>ммоль/л |                         | Подгруппа 1<br>Са <sub>с</sub> корр ≥ 3,5<br>ммоль/л |                         | p       | p, post-hoc  |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|---------|--|
|                                       | N   | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)      | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)      | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)  | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)  |         |  |
| Пол (мужской)                         | 28  | 0 (0 %)                     | 25   | 4 (16 %)                    | 29   | 4 (13,8 %)              | 14   | 2 (14,3%)               | 0,108   |  |
| Возраст на момент госпитализации, лет | 28  | 51,5 [38,5; 62,5]           | 25   | 57 [49; 68]                 | 29   | 59 [52; 65]             | 14   | 65,5 [47; 69]           | 0,100   |  |
| Са <sub>с</sub> корр., ммоль/л        | 28  | 2,664<br>[2,610; 2,744]     | 25   | 2,87<br>[2,802; 2,944]      | 29   | 3,156<br>[3,07; 3,25]   | 14   | 3,724<br>[3,53; 3,864]  | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
| Фосфор, ммоль/л                       | 25  | 0,9 [0,75; 0,95]            | 25   | 0,77 [0,7; 0,88]            | 29   | 0,75<br>[0,61; 0,93]    | 13   | 0,78<br>[0,63; 0,89]    | 0,151   |  |
| pСКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup>       | 28  | 93 [79,5; 101]              | 25   | 82 [65; 90]                 | 29   | 75 [56; 95]             | 14   | 50,5 [30; 84]           | 0,002   |  |
| 25(ОН)D, нг/мл                        | 11  | 31,0 [21,9; 46,0]           | 7  | 17,9 [17; 45]               | 13   | 12,8<br>[10; 16,25]     | 5  | 15,3 [8; 23,1]          | 0,005   |  |
| иПТГ пг/мл                            | 28  | 123,2<br>[105,95; 167,35]   | 25   | 229,1<br>[159,1; 368,7]     | 29   | 437,6<br>[271,4; 653,9] | 14   | 1674,5<br>[996,3; 2317] | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> = 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> < 0,001 |
| Кальций в суточной моче, ммоль/сут.   | 28  | 9,0405<br>[7,02525; 10,546] | 24   | 8,08815<br>[4,7395; 11,511] | 25   | 9,1<br>[7,222; 13,133]  | 11   | 7,56<br>[5,1315; 9,399] | 0,224   |  |

| Признак                 |  | Подгруппа 1<br>Са <sub>с<sup>корр</sup></sub> < 2,8<br>ммоль/л |                          | Подгруппа 1<br>2,8 ≤ Са <sub>с<sup>корр</sup></sub> < 3<br>ммоль/л |                            | Подгруппа 1<br>3 ≤ Са <sub>с<sup>корр</sup></sub> < 3,5<br>ммоль/л |                         | Подгруппа 1<br>Са <sub>с<sup>корр</sup></sub> ≥ 3,5<br>ммоль/л |                        | p       | p, post-hoc  |
|-------------------------|--|--|--------------------------|--|----------------------------|--|-------------------------|--|------------------------|---------|--|
|                         |  | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)   | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)     | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)  | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) |         |  |
| Щелочная фосфатаза Ед/л |  | 27   | 83 [67; 98]              | 23   | 78 [67; 122]               | 25   | 124 [104; 182]          | 14   | 347 [185; 502]         | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> = 0,823<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> = 0,002<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,001 |
| Остеокальцин, нг/мл     |  | 20   | 44,92<br>[30,435; 59,79] | 16   | 52,435<br>[32,675; 80,945] | 23   | 119,5<br>[96,87; 181,8] | 11   | 300<br>[278,9; 300]    | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> = 0,381<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> < 0,001<br>p <sub>3-4</sub> = 0,001 |
| Бета-кросслапс, нг/мл   |  | 21   | 0,80<br>[0,665; 1,36]    | 16   | 0,8655<br>[0,6035; 1,21]   | 23   | 1,63<br>[1,27; 2,54]    | 11   | 3,18<br>[1,80; 4,19]   | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> = 0,657<br>p <sub>1-3</sub> = 0,002<br>p <sub>1-4</sub> = 0,006<br>p <sub>2-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-4</sub> = 0,003<br>p <sub>3-4</sub> = 0,030 |
| Мин Т-критерий          |  | 13   | -2,5 [-4,2; -2,1]        | 16   | -2,55 [-4,1; -1,5]         | 21   | -3,6<br>[-4,6; -2,6]    | 8  | -4,65<br>[-5,1; -3,25] | 0,106   |  |
| Мин Z-критерий          |  | 11   | -0,8 [-1,3; -0,4]        | 7  | -1,8 [-4,5; -1,1]          | 7  | -1,7<br>[-2,4; -1,2]    | 3  | -4,7<br>[-4,4; -3,2]   | -       |  |
| Снижение МПК            | SD (Т-кр.) ≥ -1,0 /<br>SD (Z-кр.) ≥ -2,0 | 24   | 13 (54,2 %)              | 23   | 5 (21,7 %)                 | 28   | 6 (21,4%)               | 11   | 0 (0%)                 | 0,020   |  |
|                         | -1,0 > SD (Т-кр.) > -<br>2,5             |  | 5 (20,8 %)               |  | 7 (30,4 %)                 |  | 4 (14,3%)               |  | 2 (18,2%)              |         |  |

| Признак   |  | Подгруппа 1<br>Са <sub>скорр.</sub> < 2,8<br>ммоль/л |                        | Подгруппа 1<br>2,8 ≤ Са <sub>скорр.</sub> < 3<br>ммоль/л |                        | Подгруппа 1<br>3 ≤ Са <sub>скорр.</sub> < 3,5<br>ммоль/л |                        | Подгруппа 1<br>Са <sub>скорр.</sub> ≥ 3,5<br>ммоль/л |                        | p       | p, post-hoc  |
|---|--|--|------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|------------------------|---------|--|
|   |  | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) |         |  |
|   | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 /<br>SD (Z-кр.) < -2,0                   |  | 5 (20,8 %)             |  | 6 (26,1 %)             |  | 13 (46,4 %)            |  | 5 (45,5 %)             |         |  |
|   | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 +<br>НЭП /<br>SD (Z-кр.) < -2,0 +<br>НЭП |  | 1 (4,2 %)              |  | 5 (21,7 %)             |  | 5 (17,9 %)             |  | 4 (36,4 %)             |         |  |
| Компрессионные переломы                             |  | 28   | 3 (10,7 %)             | 25   | 7 (28 %)               | 29   | 6 (20,7 %)             | 14   | 3 (21,4 %)             | 0,450   |  |
| Внепозвоночные остеопоротические переломы           |  | 28   | 3 (10,7 %)             | 25   | 4 (16 %)               | 29   | 2 (6,9 %)              | 14   | 5 (35,7 %)             | 0,098   |  |
| Фиброзно-кистозный остеоит                          |  | 28   | 0 (0 %)                | 25   | 2 (8 %)                | 29   | 2 (6,9 %)              | 14   | 6 (42,9 %)             | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> = 1,000<br>p <sub>1-3</sub> = 1,000<br>p <sub>1-4</sub> = 0,003<br>p <sub>2-3</sub> = 1,000<br>p <sub>2-4</sub> = 0,097<br>p <sub>3-4</sub> = 0,055 |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                          |  | 28   | 16 (57,1 %)            | 25   | 20 (80 %)              | 29   | 21 (72,4 %)            | 14   | 11 (78,6 %)            |         |  |
| Кальцимиметики<br>(доза в мг)                       |  | 28   | 0 [0; 0]               | 25   | 30 [30; 60]            | 29   | 60 [30; 60]            | 14   | 45 [30; 60]            | < 0,001 | p <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>1-4</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> = 0,024<br>p <sub>2-4</sub> = 0,292<br>p <sub>3-4</sub> = 0,650 |
| Удовлетворительная переносимость<br>кальцимиметиков |  | 5  | 5 (100 %)              | 25   | 23 (92 %)              | 29   | 26 (89,7 %)            | 13   | 12 (92,3 %)            | 1,000   |  |
| Ответ на<br>терапию                                 | снижение на >0,25<br>ммоль/л                               | 4  | 1 (25 %)               | 21   | 5 (23,8 %)             | 27   | 12 (44,4 %)            | 4  | 2 (50 %)               | 0,387   |  |

| Признак                                     |                                  | Подгруппа 1<br>Са <sub>с</sub> корр. < 2,8<br>ммоль/л |                         | Подгруппа 1<br>2,8 ≤ Са <sub>с</sub> корр < 3<br>ммоль/л |                        | Подгруппа 1<br>3 ≤ Са <sub>с</sub> корр < 3,5<br>ммоль/л |                        | Подгруппа 1<br>Са <sub>с</sub> корр ≥ 3,5<br>ммоль/л |                             | p     | p, post-hoc |
|---|----------------------------------|---|-------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|-----------------------------|-------|-------------|
|   |                                  | N   | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)  | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%) | N  | Me [Q1; Q3]<br>/ n (%)      |       |             |
| цинакальцетом<br>(по Са <sub>с</sub> корр.) | снижение на 0,1-<br>0,25 ммоль/л |   | 0 (0 %)                 |  | 4 (19 %)               |  | 7 (25,9 %)             |  | 1 (25 %)                    |       |             |
|   | отсутствие ответа                |   | 3 (75 %)                |  | 12 (57,1 %)            |  | 8 (29,6 %)             |  | 1 (25 %)                    |       |             |
| Гистология                                  | Аденома                          | 28  | 25 (89,3 %)             | 25   | 21 (84 %)              | 29   | 25 (86,2 %)            | 14   | 12 (85,7 %)                 | 0,459 |             |
|   | Атипическая<br>опухоль           |   | 3 (10,7 %)              |  | 2 (8 %)                |  | 4 (13,8 %)             |  | 1 (7,1 %)                   |       |             |
|   | Гиперплазия                      |   | 0 (0 %)                 |  | 0 (0 %)                |  | 0 (0 %)                |  | 1 (7,1 %)                   |       |             |
|   | Карцинома                        |   | 0 (0 %)                 |  | 2 (8 %)                |  | 0 (0 %)                |  | 0 (0 %)                     |       |             |
| Экспрессия<br>CaSR                          | 1                                | 28  | 26 (92,9 %)             | 25   | 25 (100 %)             | 29   | 28 (96,6 %)            | 14   | 13 (92,9 %)                 | 0,625 |             |
|   | 2                                |   | 2 (7,1 %)               |  | 0 (0 %)                |  | 1 (3,4 %)              |  | 1 (7,1 %)                   |       |             |
|   | 3                                |   | 0 (0 %)                 |  | 0 (0 %)                |  | 0 (0 %)                |  | 0 (0 %)                     |       |             |
| Экспрессия VDR                              | 1                                | 28  | 16 (57,1 %)             | 25   | 11 (44 %)              | 29   | 18 (62,1 %)            | 14   | 6 (42,9 %)                  | 0,577 |             |
|   | 2                                |   | 9 (32,1 %)              |  | 12 (48 %)              |  | 7 (24,1 %)             |  | 7 (50 %)                    |       |             |
|   | 3                                |   | 3 (10,7 %)              |  | 2 (8 %)                |  | 4 (13,8 %)             |  | 1 (7,1 %)                   |       |             |
| Экспрессия<br>АМА                           | 1                                | 28  | 8 (28,6 %)              | 25   | 16 (64 %)              | 29   | 13 (44,8 %)            | 14   | 9 (64,3 %)                  | 0,033 |             |
|   | 2                                |   | 19 (67,9 %)             |  | 8 (32 %)               |  | 16 (55,2 %)            |  | 4 (28,6 %)                  |       |             |
|   | 3                                |   | 1 (3,6 %)               |  | 1 (4 %)                |  | 0 (0 %)                |  | 1 (7,1 %)                   |       |             |
| Послеоперационный период                    |                                  |   |                         |  |                        |  |                        |  |                             |       |             |
| иПТГ (пг/мл)                                |                                  | 28  | 22,09<br>[13,82; 35,59] | 25   | 16,09<br>[11,67; 35,5] | 29   | 17,61<br>[9,48; 32,1]  | 14   | 24,175<br>[14,41;<br>64,23] | 0,418 |             |
| Са ион., ммоль/л                            |                                  | 28  | 1,1 [1,05; 1,125]       | 24   | 1,135<br>[1,095; 1,19] | 28   | 1,18<br>[1,085; 1,25]  | 14   | 1,11 [1,04;<br>1,18]        | 0,010 |             |
| Са общ., ммоль/л                            |                                  | 28  | 2,24 [2,14; 2,30]       | 24   | 2,335<br>[2,225; 2,42] | 28   | 2,355<br>[2,195; 2,46] | 14   | 2,105<br>[2,02; 2,24]       | 0,003 |             |

### Примечания

1 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/28 = 0,002$ .

2 МПК – минеральная плотность костной ткани; иПТГ – интактный паратгормон; pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации;  $Ca_{\text{корр}}$  – кальций, скорректированный на альбумин; АМА – антимитохондриальное антитело; CaSR – кальций-чувствительный рецептор; VDR – рецептор витамина D.

3 Иммуногистохимическая реакция: 1 – диффузная умеренно-выраженная реакция, 2 – очаговая реакция, 3 – слабая реакция или ее отсутствие.

#### 4.3.3 Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с угрозой гиперкальциемического криза

Деносумаб для коррекции жизнеугрожающей гиперкальциемии назначался 25 пациентам (21 женщине и 4 мужчинам). Медиана возраста на момент госпитализации в специализированный стационар 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 клинических 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. Из расчета медианы времени от поступления в стационар до операции было исключено 3 пациента, у которых ПТЭ выполнена в среднем через 101,3 дня (1 пациенту требовалась неврологическая подготовка, 2-ой пациентке – лечение эрозий, в дальнейшем операция была отложена по личным обстоятельствам, у 3-й пациентки отсрочка операции произошла по личным обстоятельствам). Несмотря на такой продолжительный срок (около 3 мес. от инъекции деносумаба), ни в одном случае не было рецидива жизнеугрожающей гиперкальциемии. В 10/25 наблюдений причинами «агрессивного» течения ПГПТ выступали атипичские опухоли и карциномы ОЩЖ. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 32.



Таблица 32 – Клиническая характеристика пациентов, получивших инъекцию деносумаба перед операцией для коррекции жизнеугрожающей гиперкальциемии

| Признак                                   |         | N  | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|---|---------|----|---|
| Пол                                       | Женский | 25 | 21 (84 %)                                     |
|   | Мужской |    | 4 (16 %)                                      |
| Возраст на момент госпитализации          |         | 25 | 54 [45; 65]                                   |
| ИМТ                                       |         | 24 | 22,96 [20,48; 28,50]                          |
| Са общ., ммоль/л исходно                  |         | 25 | 3,80 [3,66; 3,93]                             |
| Са ион., ммоль/л исходно                  |         | 12 | 1,75 [1,71; 1,89]                             |
| Са <sub>скорр.</sub> , ммоль/л исходно    |         | 24 | 3,70 [3,60; 3,87]                             |
| Фосфор, ммоль/л                           |         | 22 | 0,81 [0,67; 0,89]                             |
| Креатинин, мкмоль/л исходно               |         | 25 | 110,7 [81,0; 164,1]                           |
| pСКФ, мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> исходно  |         | 25 | 54 [28; 92]                                   |
| 25(ОН)D, нг/мл                            |         | 13 | 15,30 [8,00; 19,94]                           |
| иПТГ исходно                              |         | 25 | 1640,0 [996,3; 2152,0]                        |
| Са в сут. моче, ммоль/сут                 |         | 15 | 8,856 [6,893; 10,300]                         |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                  |         | 22 | 468 [202; 523]                                |
| Остеокальцин, нг/мл                       |         | 20 | 300,0 [300,0; 300,0]                          |
| Бета-кросслапс, нг/мл                     |         | 20 | 3,95 [2,91; 4,94]                             |
| Т-критерий (SD), L1-L4                    |         | 12 | -1,9 [-2,6; -0,9]                             |
| Z-критерий (SD), L1-L4                    |         | 11 | -1,7 [-4,0; -1,2]                             |
| Т-критерий (SD), TH                       |         | 9  | -1,6 [-2,3; -0,7]                             |
| Z-критерий (SD), TH                       |         | 10 | -1,6 [-3,6; -0,7]                             |
| Т-критерий (SD), FN                       |         | 13 | -2,3 [-2,8; -1,4]                             |
| Z-критерий (SD), FN                       |         | 10 | -2,0 [-3,2; -0,8]                             |
| Т-критерий (SD), R33 %                    |         | 10 | -4,65 [-4,78; -4,28]                          |
| Z-критерий (SD), R33 %                    |         | 10 | -4,3 [-4,6; -3,8]                             |
| Компрессионные переломы                   |         | 24 | 4 (17 %)                                      |
| Внепозвоночные остеопоротические переломы |         | 24 | 8 (33 %)                                      |
| Фиброзно-кистозный остеит                 |         | 24 | 11 (46 %)                                     |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                |         | 25 | 20 (80 %)                                     |
| Обезвоживание, клинически                 |         | 25 | 15 (60 %)                                     |
| Неврологические симптомы                  |         | 25 | 16 (64 %)                                     |
| Нарушения сердечного ритма                |         | 25 | 4 (16 %)                                      |
| Эрозии/язвы ЖКТ                           |         | 25 | 4 (16 %)                                      |
| Послеоперационный период                  |         |    |   |
| иПТГ, пг/мл                               |         | 25 | 20,9 [12,3; 36,0]                             |
| Са ион., ммоль/л                          |         | 24 | 1,09 [1,02; 1,18]                             |
| Са общ., ммоль/л                          |         | 24 | 2,12 [2,00; 2,23]                             |
| Развитие гипокальциемии                   |         | 25 | 19 (76 %)                                     |
| Развитие транзиторного гипопаратиреоза    |         | 25 | 10 (40 %)                                     |
| Рецидив при последующем наблюдении        |         | 25 | 2 (8 %)                                       |

| Признак  |                      | N  | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|--|----------------------|----|---|
| Гистология   | Аденома              | 25 | 14 (56 %)                                     |
|  | Аденома + АО         |    | 1 (4 %)                                       |
|  | Гиперплазия          |    | 1 (4 %)                                       |
|  | АО                   |    | 6 (24 %)                                      |
|  | Карцинома            |    | 3 (12 %)                                      |
| Сопутствующая терапия, влияющая на кальций фосфорный-обмен |                      |    |   |
| Кальцимитетики, доза в мг/сутки                            |                      | 20 | 60 [30; 60]                                   |
| Переносимость кальцимитетиков                              | Удовлетворительная   | 22 | 12 (55 %)                                     |
|  | Неудовлетворительная |    | 10 (45 %)                                     |
| Кальцимитетики, отмена до операции                         |                      | 21 | 10 (48 %)                                     |
| Инфузии физиологического раствора, мл/сутки                |                      | 24 | 500 [500; 1000]                               |
| Колекальциферол  |                      | 24 | 4 (17 %)                                      |
| Гемодиальфильтрация до операции                            |                      | 24 | 1 (4 %)                                       |

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; иПТГ – интактный паратгормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АО – атипическая опухоль.

Для оценки эффективности деносумаба в коррекции жизнеугрожающей гиперкальциемии проведен сравнительный анализ показателей общего и  $Ca_{\text{корр.}}$ , а также уровней креатинина и рСКФ до, на 3 и 7 сутки после инъекции (Таблица 33). Статистически значимое снижение общего и  $Ca_{\text{корр.}}$  отмечено на протяжении всего периода наблюдения (Рисунок 19 и 20). Статистически значимое увеличение рСКФ было между 1 и 3/7 сутками), но различия между 3 и 7 днями были не значимы (Рисунок 21). 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] ( $p = 0,506$ , критерий Вилкоксона). Нормокальциемия по общему кальцию к 3-м суткам была достигнута у 3/25 (12 %) пациентов, по  $Ca_{\text{корр.}}$  – у 2/21 (9,5 %), к 7 суткам снижение кальциемии  $< 2,55$  ммоль/л отмечалось – у 6/18 (33 %) по общему кальцию и у 6/16 (37,5 %) по  $Ca_{\text{корр.}}$  среди них у одной пациентки была зафиксирована гипокальциемия (исходная рСКФ 17 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Таблица 33 – 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 <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> = 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 <sub>с<sub>корр.</sub></sub> , 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 <sub>1-2</sub> < 0,001<br>p <sub>1-3</sub> < 0,001<br>p <sub>2-3</sub> = 0,005 |
| рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>           | 10          | 40 [24; 60]            | 10            | 47 [29; 66]            | 10            | 62 [32; 67]            | 0,004   | p <sub>1-2</sub> = 0,001<br>p <sub>1-3</sub> = 0,003<br>p <sub>2-3</sub> = 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 <sub>1-2</sub> = 0,004<br>p <sub>1-3</sub> = 0,003<br>p <sub>2-3</sub> = 0,480 |

## Примечания

1 Критерий Фридмана.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/5 = 0,01$ .

3 рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации.

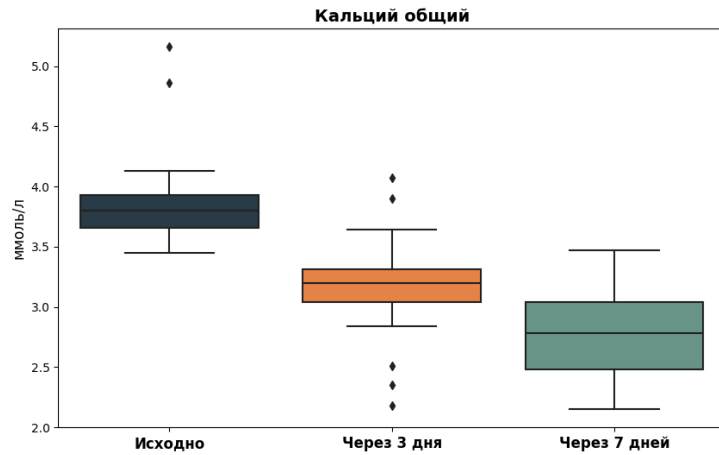


Рисунок 19 – Динамика общего кальция после введения деносумаба

Примечание – Размер выборки:  $n = 18$ .

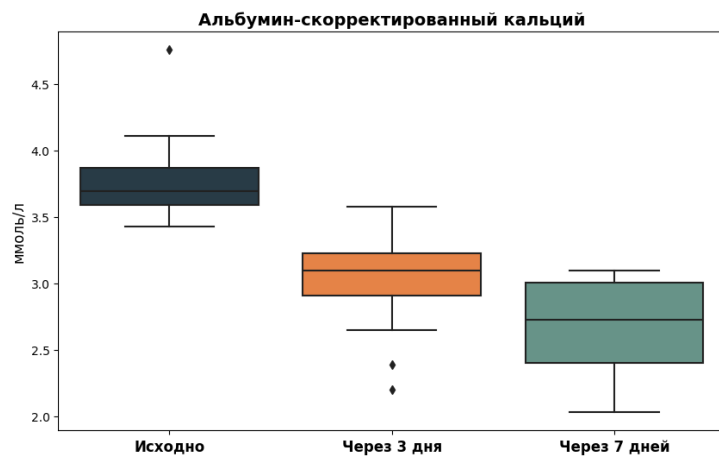


Рисунок 20 – Динамика альбумин-скорректированного кальция после введения деносумаба

Примечание – Размер выборки:  $n = 16$ .

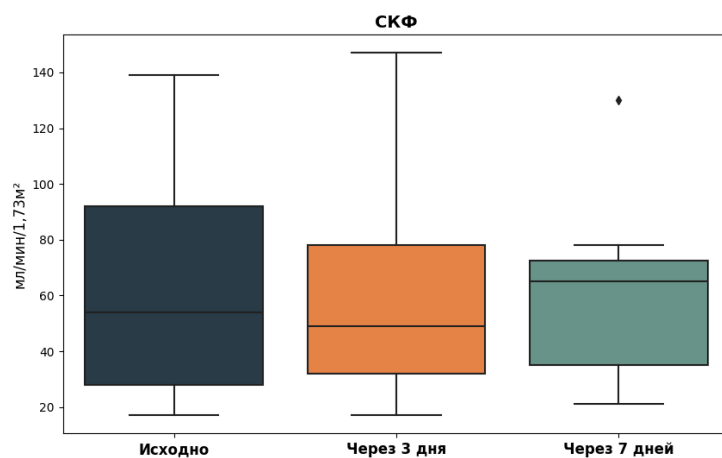


Рисунок 21 – Динамика рСКФ после введения деносумаба

Примечание – Размер выборки:  $n = 10$ .

На основании полученных результатов нами предлагается следующий алгоритм ведения пациентов с тяжелой гиперкальциемией (Рисунок 22).

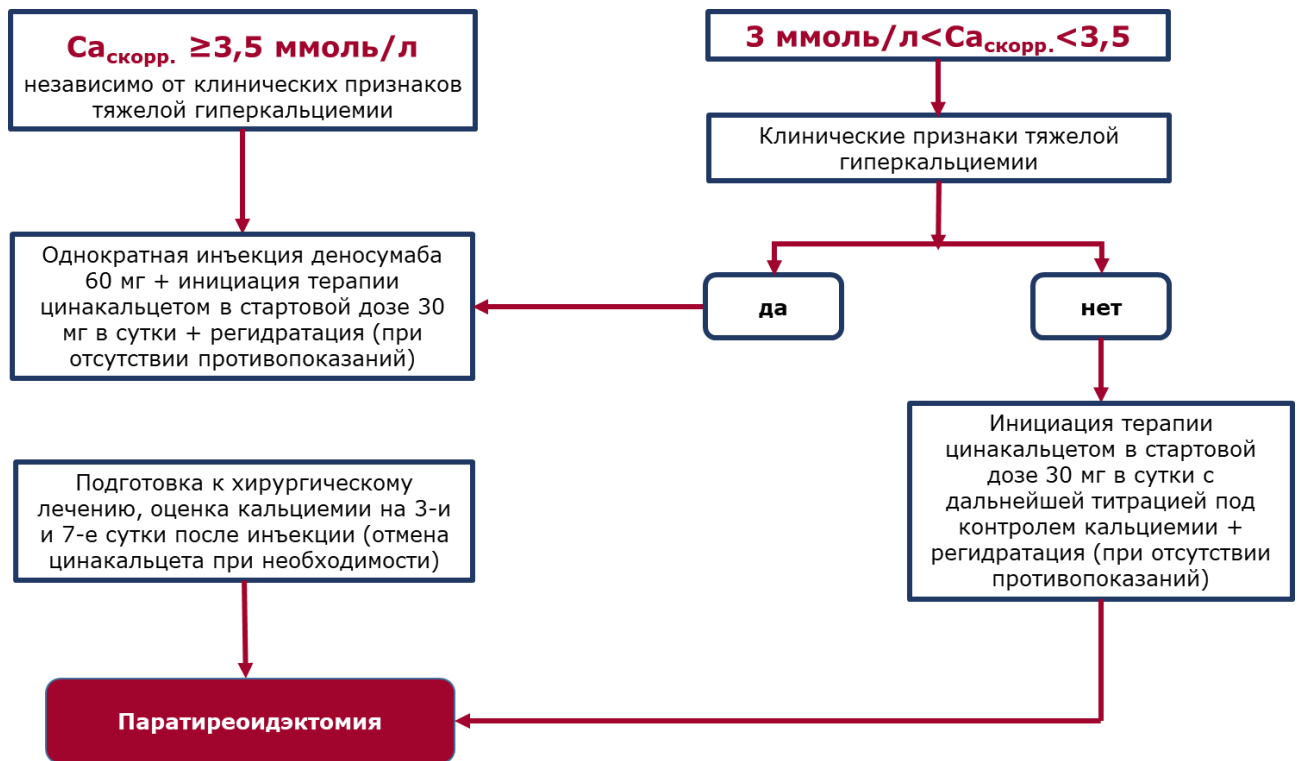


Рисунок 22 – Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией, ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом

#### 4.3.4 Обсуждение результатов раздела

ПГПТ – наиболее частая причина повышения уровня кальция, хотя среди госпитализированных больных лидирует паранеопластическая гиперкальциемия [30]. Лечение гиперкальциемии должно быть направлено как на непосредственное снижение уровня сывороточного кальция, так и на устранение этиологического фактора, ее вызвавшего. Терапевтические возможности в данной ситуации включают в себя ингибирование костной резорбции и, как следствие, выхода ионов кальция из костного депо, усиление почечной экскреции и/или подавление кишечной абсорбции макроэлемента. Тактика ведения при гиперкальциемии напрямую зависит от ее тяжести

и причины развития. Как правило, пациенты адаптируются к умеренной гиперкальциемии и не обращаются со специфическими жалобами, в то время как значимое нарастание кальция в крови (более 3,5 ммоль/л) представляет собой опасное для жизни состояние и зачастую требует лечения в условиях блока интенсивной терапии [345].

Гиперкальциемический криз характеризуется высокой летальностью в связи с поражением различных органов и систем. Почечные проявления гиперкальциемического криза включают в себя обезвоживание, полидипсию, олигурию и острое почечное повреждение. Неврологические симптомы крайне вариабельны, от мышечной слабости, миопатии и парестезий до когнитивных нарушений, включая спутанность сознания, дезориентацию, изменения личности, летаргию и кому [302]. Сердечно-сосудистые нарушения, как правило, характеризуются укорочением интервала QT с повышением риска аритмий и сосудистой кальцификацией [54].

По данным крупного наблюдательного исследования с включением более чем 1300 пациентов с ПГПТ, перенесших ПТЭ в специализированном центре за период 1970 – 2009 гг., развитие гиперкальциемического криза было отмечено у 88 человек (6,7 %). Среди пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией достоверно чаще наблюдалось развитие тошноты/рвоты (33 %,  $p = 0,037$ ), когнитивных расстройств (18 %,  $p < 0,001$ ), острого панкреатита (3,6 %,  $p = 0,003$ ), а также более высокие уровни креатинина ( $1,6 \pm 0,9$  против  $0,98 \pm 0,4$  мг/дл,  $p < 0,0001$ ). В то же время, распространенность остеопороза и почечных колик в группах с кризом и без него была сопоставима и не превышала 30 и 33 %, соответственно, что расходится с полученными нами данными [47]. В другом ретроспективном исследовании было проанализировано 177 пациентов с выполненной ПТЭ. Среди них в 37 случаев (21 %) регистрировалась тяжелая гиперкальциемия  $\geq 3,5$  ммоль/л. Наиболее частыми клиническими симптомами, так же, как и в нашей работе, были неврологические расстройства – проксимальная миопатия (81 %), выраженная утомляемость

(83 %), а также генерализованные боли в костях и НЭП. Изменения психического статуса, нефролитиаз и нефрокальциноз возникали реже – у 29, 24 и 19 % пациентов, соответственно. Частота острого калькулезного панкреатита составила 13,5 % [302]. В отличие от Singh D.N. и соавт. мы значимо чаще фиксировали наличие обезвоживания, в то время как случаев панкреатита среди наших пациентов не было.

Дегидратация имеет принципиальное значение в патофизиологии гиперкальциемии, коррекцию которой, как правило, начинают с восполнения объема циркулирующей крови. Регидратация и восстановление почечной перфузии направлены на усиление экскреции кальция с мочой и как следствие снижение кальция крови в среднем на 0,6 ммоль/л. Отсутствие адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии может стать показанием к проведению гемодиализа [8].

Помимо коррекции гиповолемии, может быть подключена лекарственная терапия препаратами, обладающими гипокальциемическим эффектом – прежде всего кальцимиметками, бисфосфонатами и деносумабом.

Имеется достаточно большой опыт успешного применения пероральных бисфосфонатов (прежде всего алендроната) для лечения ПГПТ-ассоциированного снижения МПК [185]. Долгосрочное использование алендроната сопровождалось приростом МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, а также стабилизацией показателей в дистальном отделе лучевой кости. При этом влияние алендроновой кислоты на уровень кальция крови при длительном приеме было незначимым [185]. В нашем исследовании прием бисфосфонатов в целом зарегистрирован в 18,8 % случаев, в 7 % – они использовались непосредственно перед операцией. Ожидаемо преобладало назначение алендроната для профилактики прогрессирования и/или улучшения показателей МПК у пациентов с ПГПТ. Достаточно высокий процент назначения бисфосфонатов был в том числе ассоциирован с отсроченной диагностикой ПГПТ, как причины остеопороза. Это еще раз подчеркивает

важность скрининга кальция в целевой группе пациентов, обследующейся на предмет костной патологии, до назначения антиостеопоротической терапии. В ряде случаев назначение бисфосфонатов было связано с необходимостью отсрочить хирургическое лечение. Результаты анализа антирезорбтивной терапии среди пациентов специализированного отделения соотносятся с описанными выше данными Всероссийской Базы данных, где назначение бисфосфонатов (преимущественно алендроновой кислоты) зарегистрировано в 40,6 % ( $n = 634$ ).

Имеется большой опыт применения парентеральных бисфосфонатов при паранеопластической гиперкальциемии [214], однако информация по эффективности бисфосфонатов в условиях ПГПТ-ассоциированного гиперкальциемического криза ограничена. По данным наиболее крупного ретроспективного исследования с включением 65 пациентов с тяжелой гиперкальциемией ( $3,42 \pm 0,40$  ммоль/л), инфузия золедроновой кислоты у 45 из них (на фоне отсутствия эффекта от форсированного диуреза), сопровождалась снижением уровня кальция в сыворотке в среднем на  $0,57 \pm 0,27$  ммоль/л (с  $3,25 \pm 0,26$  ммоль/л до  $2,68 \pm 0,22$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Нормокальциемия была достигнута у 27 пациентов (60 %) [248]. В обследованной нами популяции золедроновая кислота не использовалась для коррекции гиперкальциемического криза, показанием к ее назначению являлись значимые костные нарушения. Частота ее назначения уступала приему алендроновой кислоты и составила всего 23,6 %.

Терапия бисфосфонатами имеет ряд значимых ограничений, включая гриппоподобную реакцию, которая может усугубить обезвоживание, потенциальную нефротоксичность (противопоказаны при СКФ менее 30 – 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Кроме того, пероральные бисфосфонаты могут вызывать или усиливать эрозивное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ, риски которых также повышены при тяжелой гиперкальциемии [327].



Наиболее широко применяемым кальцимиметиком является цинакальцет, связывающийся с трансмембранным доменом CaSR и изменяющий его структуру таким образом, что чувствительность рецептора к кальцию возрастает [33]. По данным мета-анализа, применение цинакальцета в качестве монотерапии при ПГПТ демонстрирует высокую эффективность в снижении кальциемии, уровня иПТГ и увеличении сывороточной концентрации фосфора. Разница взвешенных средних значений уровня кальция до начала терапии и по ее завершению составила  $-0,411$  ммоль/л (ДИ  $[-1,922; -1,371]$ ,  $p < 0,001$ ), уровня иПТГ  $-31,218$  пг/мл (ДИ  $[-41,671; -20,765]$ ,  $p < 0,001$ ), а фосфора  $-0,498$  мг/дл (ДИ  $[0,400; 0,596]$ ,  $p < 0,001$ ). Исследования, включенные в мета-анализ, были очень гетерогенны, в том числе по сопутствующей терапии, влияющей на кальций-фосфорный обмен, поэтому сделать окончательные выводы о дозозависимом эффекте цинакальцета достаточно сложно. Тем не менее, в наиболее крупных ретроспективных сериях, включенных в мета-анализ Manaka K. и соавт. ( $n = 61$ , 2019 г) и Koman A. и соавт. ( $n = 101$ , 2019 г), средние дозы препарата составили  $43,4$  мг/сутки и  $60$  мг/сутки, соответственно, что в целом сопоставимо с нашими данными [239]. Кроме того, эффективность цинакальцета оценивалась в отношении тяжелой гиперкальциемии у пациентов с карциномой ОЦЖ. Суммарно было включено 29 пациентов с постепенной титрацией дозы от  $60$  до  $360$  мг в сутки (максимально допустимой при ПГПТ). За 16-недельный период наблюдения 62 % пациентов ответили на терапию – уровень кальция в сыворотке снизился не менее чем на  $0,25$  ммоль/л. Авторами был сделан вывод о том, что в случае тяжелой гиперкальциемии значимый эффект цинакальцета может быть получен только при высоких дозах, которых очень трудно достичь [176].

В нашем исследовании до госпитализации в стационар цинакальцет для коррекции гиперкальциемии применялся лишь в 7,4 % случаев, при этом в рамках госпитального лечения частота его назначения возрастала до 29,4 %. Прежде всего это было связано с нецелевыми значениями кальциемии

(> 2,8 ммоль/л), требовавшими коррекции в рамках предоперационной подготовки. На наш взгляд, низкий процент назначения цинакальцета по месту жительства может быть объяснен как недостаточным опытом ведения пациентов с умеренной и тяжелой ПГПТ-ассоциированной гиперкальциемией, так и низкой обеспеченностью препаратом.

Основные дозы цинакальцета, которые применялись в отделении, составили 30 – 60 мг, что достаточно далеко до максимальной 360 мг в сутки. Это обусловлено ограниченными сроками госпитализации, которые не позволяют безопасно нарастить дозу до максимально возможной при сохранении удовлетворительной переносимости. При приеме препарата в дозах 30 – 60 мг в день клинически значимый эффект в виде снижения  $Ca_{\text{скорр.}}$  более чем на 0,25 ммоль/л был отмечен примерно у трети пациентов, что говорит о высокой чувствительности к препарату у отдельных пациентов. Отсутствие реакции на цинакальцет в дозах 30-60 мг в сутки зарегистрировано примерно у 42 % больных, которым в последующем было рекомендована титрация дозы по месту жительства. Однако, анализ принимаемой терапии непосредственно перед операцией продемонстрировал недостаточное выполнение данных рекомендаций (прием цинакальцета лишь в 19,7 % против 29,4 % случаев назначения в стационаре). Таким образом, оценить ответ на терапию кальцимиметиком в больших дозах не представляется возможным и является ограничением исследования.

Проводился поиск ИГХ маркеров, способных объяснить клиническую «агрессивность» образований ОЦЖ. В этом контексте исследовалась экспрессия CaSR и VDR в ткани опухоли (аденом, карцином, гиперплазии), однако сравнительный анализ ИГХ реакции в зависимости от тяжести гиперкальциемии нами проведен впервые. В отличие от Singh P. и соавт. [303], мы не выявили значимого снижения экспрессии CaSR в опухолях по сравнению со здоровой тканью. При реакции с АТ к CaSR в большинстве случаев продемонстрирована выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия, практически

не отличающаяся от здоровой ткани. Более того, выраженная ИГХ реакция сохранялась даже в случаях крайне «агрессивного» течения ПГПТ и гиперкальциемии более 3,5 ммоль/л. В исследовании Agarwal S. и соавт. нормальная ткань ОЩЖ, полученная при аутопсии, характеризовалась значимой цитоплазматической экспрессией CaSR, при этом преобладало неполное мембранное окрашивание (в 85 %). В то же время, экспрессия CaSR была умеренной в 16 % аденом и 43 % карцином. Авторы предположили, что в патогенезе заболевания ПГПТ имеет дефект «перемещения» рецептора из цитоплазмы на поверхность клеток, а не сама экспрессия [28]. A Corbetta S. и соавт. выдвинули гипотезу о том, что нарушение взаимодействия CaSR с  $\text{Ca}^{++}$  и реакции паратиреоцитов при аденомах может быть связана с двукратным снижением экспрессии сопряженного мембранного G-белка [68]. В отношении VDR нами получены более ожидаемые результаты: экспрессия данного ИГХ маркера была снижена или отсутствовала примерно в 50 % случаев, что в целом согласуется с ранее опубликованными работами [48, 313].

Данные по особенностям экспрессии АМА в ткани опухолей ОЩЖ в литературе не представлены. Нами была отмечена гетерогенная экспрессия маркера во всем исследованном материале. При сопоставлении с данными гистологического исследования, обнаружено, что цитоплазма оксифильных клеток окрашена более интенсивно по сравнению с главными и светлыми клетками. Наиболее вероятная причина подобной реакции – наличие большого количества митохондрий в цитоплазме именно онкоцитов. Наиболее слабо (в некоторых случаях окраска даже отсутствовала) окрашивались клетки со светлой цитоплазмой. Происхождение клеток этого вида изучено недостаточно. Существует гипотеза, что клетки со светлой цитоплазмой являются конечной стадией гиперплазии главных клеток. При ультраструктурном исследовании данного типа клеток показано, что вакуоли могут быть либо расширенными структурами комплекса Гольджи, либо структурами эндоплазматического ретикулума, что может обуславливать

полученные ИГХ реакции с АМА [153]. Для более точной оценки необходимо проведение подсчета на большей выборке материала.

В исследовании Varshney S. и соавт. в аденомах ОЩЖ экспрессия CaSR и VDR была также ниже (и по данным ИГХ, и по результатам оценки экспрессии мРНК). Взаимосвязи ИГХ реакции с предоперационным уровнем кальция, иПТГ и 25ОНD выявлено не было [334]. Помимо экспрессии CaSR и VDR, оценивались ki-67, PTH и CD1, корреляции между экспрессией данных ИГХ маркеров со значениями кальция и иПТГ сыворотки крови уровнем также не наблюдалось [334]. Схожие результаты получены и нами. Различий в экспрессии CaSR, VDR и АМА между подгруппами с различной тяжестью гиперкальциемии нами получено не было, как и корреляций между ИГХ фенотипом и ответом на терапию кальцимиметиком. Таким образом, в настоящее время нет четкого понимания, чем обусловлена высокая секреторная активность ряда аденом и атипических опухолей ОЩЖ, и на каком именно уровне теряется принцип обратной связи между CaSR, VDR и измененными паратиреоцитами.

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL [133]. За счет подавления костной резорбции деносумаб также приводит и к снижению уровня кальциемии, причем гипокальциемический эффект может развиваться даже при бисфосфонат-резистентной гиперкальциемии или карциноме ОЩЖ. Деносумаб может быть использован у пациентов, имеющих противопоказания к лечению бисфосфонатами вследствие почечной недостаточности. Данный препарат одобрен для коррекции онкогенной гиперкальциемии, но в более высоких дозах, чем те, которые требуются для лечения остеопороза – 120 мг каждые 4 недели, с 2 дополнительными инъекциями по 120 мг в течение первого месяца терапии [322]. Пока информация об использовании деносумаба у пациентов с тяжелой гиперкальциемией, вторичной по отношению к ПГПТ, ограничивается небольшими сериями или отдельными клиническими случаями. Насколько нам известно, наша выборка является самой большой в мире.

Данные об эффективности деносумаба при тяжелой гиперкальциемии ограничиваются описанием клинических случаев. Von Schwartzberg R.J. и соавт. сообщили о положительном опыте назначения деносумаба при неконтролируемой гиперкальциемии, вызванной паратиреоматозом. Уровень кальция после первой инъекции в дозе 60 мг оставался стабильным между 2,6 и 2,7 ммоль/л в течение 4 месяцев. Дальнейшее наблюдение в течение более чем 2-х лет показало, что повторные инъекции препарата были такими же эффективными, несмотря на повышение иПТГ и нерадикальные операции [154]. Сходный положительный эффект деносумаба был описан у пациента с почечно-клеточной карциномой, метастазами в легкие и бисфосфонат-рефрактерной гиперкальциемией [42]. В серии случаев, опубликованной Kuchay M.S. и соавт., введение деносумаба позволило нормализовать уровень кальция у всех 4 пациентов в течение первых 24 – 48 часов. Предшествующая регидратация и терапия кальцитонином не были эффективны, а бисфосфонаты не могли быть назначены по причине нарушенной фильтрационной функции почек (в 3-х наблюдениях) и тяжелого общего соматического состояния (у 1-го пациента) [178].

Среди наших пациентов с угрозой гиперкальциемического криза в большинстве случаев деносумаб применялся в комбинации с цинакальцетом. Тем не менее, у восьми пациентов прием цинакальцета предшествовал инъекции деносумаба, и существенного снижения уровня кальция на такой монотерапии не наблюдалось. Вероятно, это можно объяснить отсроченным гипокальциемическим эффектом препарата, невозможностью быстрого наращивания его дозы вследствие плохой переносимости препарата или отсутствием чувствительности к препарату.

Вопрос о начале и завершении гипокальциемического эффекта деносумаба при ПГПТ остается открытым. Медиана времени, необходимого для снижения кальция  $< 2,87$  ммоль/л, при лечении онкогенной гиперкальциемии составила 9 дней [322]. В работе Ну М.И. и соавт. достижение оптимальных показателей

гипокальциемии у 33 пациентов со злокачественными опухолями в среднем регистрировалось к 10-м суткам. Продолжительность ответа на деносумаб (время от первоначального снижения до повторного повышения общего кальция до  $\geq 2,9$  ммоль/л) составила 104 дня [144]. Эти результаты согласуются с нашими выводами, поскольку значительное снижение уровня сывороточного кальция  $> 2,8$  ммоль/л у большинства пациентов отмечалось на 7-й день. При отдельном анализе трех историй болезни, где операция была отсрочена в среднем на 101,3 дня, рецидива жизнеугрожающей гиперкальциемии также не было.

Влияние деносумаба на уровень иПТГ в нашем исследовании было неоднозначным. Главным ограничением является тот факт, что лабораторные анализы проводились в разные дни после введения препарата. У большинства пациентов уровень иПТГ оставался стабильным до операции или даже немного снижался, хотя в некоторых случаях мы фиксировали его повышение. Учитывая выраженный гипокальциемический эффект препарата, объяснить отсутствие колебаний в уровне иПТГ достаточно сложно. В исследовании DENOCINA значения иПТГ быстро нарастали после введения деносумаба (компенсаторный ответ на снижение уровня кальция), а затем медленно, но значительно снижались [184]. Несколько предыдущих исследований деносумаба при постменопаузальном остеопорозе также показали временное увеличение иПТГ после инъекции [203].

Деносумаб может приводить к гипокальциемии, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ( $\text{СКФ} < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Он также связан с остеонекрозом челюсти, подобно парентеральным бисфосфонатам, но этот побочный эффект встречается крайне редко и обычно связан с глубоким и длительным угнетением резорбции кости и не наблюдается при однократной инъекции. Кроме того, он не оказывает нефротоксического действия, и корректировка дозы не требуется в зависимости от функции почек. Дополнительным положительным эффектом деносумаба в нашем исследовании стали стабилизация/улучшение фильтрационной функции почек у пациентов

с исходно низкими показателями pСКФ. Данное улучшение может быть объяснено как активной регидратацией, так и значительным снижением уровня кальция. Тяжелая гиперкальциемия может привести к острому повреждению почек из-за почечной вазоконстрикции и снижения объема внеклеточной жидкости [229].

Среди пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией, послеоперационное снижение кальция было отмечено в 76 % случаев, при этом в 40 % случаев оно сочеталось с транзиторным гипопаратиреозом. Невозможно оценить отдельный вклад деносумаба на течение послеоперационной гипокальциемии. Однако к дополнительным значимым факторам, связанным с ее развитием, помимо гипопаратиреоза можно отнести синдром «голодных костей» и тяжелый дефицит витамина D.

#### 4.3.5 Ограничение исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем данные пациентов относились к разным периодам до операции, получаемая пациентами лекарственная терапия имела разную продолжительность. Гетерогенность популяции с жизнеугрожающей гиперкальциемией ассоциирована с различными схемами дополнительной терапии (наличие/отсутствие инфузий изотонического раствора NaCl, наличие/отсутствие и разные дозы цинакальцета), что не позволяет в полной мере оценить изолированное влияние деносумаба на уровень кальция в сыворотке крови.

#### 4.4 Математическое моделирование в прогнозировании послеоперационного течения у пациентов, перенесших паратиреоидэктомию

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

###### 4.4.1.1 Анализ общей когорты пациентов

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 %. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 34.

Таблица 34 – Характеристика общей группы пациентов

| Признак                         |  | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|---------------------------------|--|-----|---|
| Пол                             | Женский  | 504 | 462 (92 %)                                    |
|                                 | Мужской  |     | 42 (8 %)                                      |
| Возраст на момент операции, лет |  | 504 | 59 [51; 65]                                   |
| Гипокальциемия                  |  | 504 | 284 (56 %)                                    |
| иПТГ, пг/мл                     |  | 491 | 160,7 [116,8; 292,5]                          |
| Са общий, ммоль/л               |  | 486 | 2,80 [2,69; 3,01]                             |
| Са ион., ммоль/л                |  | 378 | 1,32 [1,26; 1,42]                             |
| Са <sub>корр.</sub> , ммоль/л   |  | 372 | 2,73 [2,61; 2,92]                             |
| Альбумин, г/л                   |  | 371 | 44 [43; 46]                                   |
| Фосфор, ммоль/л                 |  | 440 | 0,86 [0,75; 0,96]                             |
| Креатинин, мкмоль/л             |  | 431 | 69,9 [63,0; 78,1]                             |
| Кальций в сут моче, ммоль/сут.  |  | 365 | 8,69 [6,24; 11,12]                            |
| Щелочная фосфатаза, ед/л        |  | 439 | 96,0 [74,0; 129,5]                            |
| Остеокальцин, нг/мл             |  | 378 | 50,0 [32,2; 92,7]                             |
| Бета-кросслапс, нг/мл           |  | 390 | 0,95 [0,58; 1,48]                             |
| 25(ОН)D, нг/мл                  |  | 293 | 19,00 [12,60; 28,00]                          |
| Мин. T-критерий                 |  | 370 | -3,10 [-4,10; -2,42]                          |
| Мин. Z-критерий                 |  | 63  | -2,30 [-2,95; -1,20]                          |
| Снижение МПК                    | SD (T-кр.) $\geq$ -1,0 /<br>SD (Z-кр.) $\geq$ -2,0 | 488 | 86 (18 %)                                     |
|                                 | -1,0 > SD (T-кр.) > -2,5                           |     | 71 (15 %)                                     |
|                                 | SD (T-кр.) $\leq$ -2,5 /<br>SD (Z-кр.) < -2,0      |     | 228 (45 %)                                    |



| Признак                 |   | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|-------------------------|---|-----|---|
|                         | SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ + НЭП /<br>SD (Z-кр.) $< -2,0$ + НЭП |     | 104 (21 %)                                    |
| Колекальциферол         |   | 504 | 150 (30 %)                                    |
| Бисфосфонаты            |   | 503 | 40 (8 %)                                      |
| Деносумаб               |   | 503 | 42 (8 %)                                      |
| Цинакальцет             |   | 503 | 79 (16 %)                                     |
| Несколько<br>препаратов | 0   | 504 | 359 (71 %)                                    |
|                         | 1   |     | 129 (26 %)                                    |
|                         | 2   |     | 16 (3 %)                                      |
| Объем операции          | СПТЭ  | 504 | 449 (89 %)                                    |
|                         | удаление 2-х ОЩЖ  |     | 21 (4 %)                                      |
|                         | удаление 3-х ОЩЖ  |     | 1 (0 %)                                       |
|                         | удаление 1-й ОЩЖ +<br>гемитиреоидэктомия                    |     | 33 (7 %)                                      |

Примечание – иПТГ – интактный паратгормон; МПК – минеральная плотность ткани; НЭП – низкоэнергетический перелом; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин; СПТЭ – селективная паратиреоидэктомия; ОЩЖ – околощитовидная железа.

Далее нами проведен сравнительный анализ пациентов с послеоперационной гипокальциемией (группа 1, n = 284) и без нее (группа 2, n = 220) (Таблица 35). Статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения были получены как для количественных показателей – уровней иПТГ, Са<sub>скорр.</sub>, фосфора, 25(ОН) D, так и качественных характеристик – изолированного приема колекальциферола или цинакальцета на дооперационном этапе, а также для многокомпонентной терапии препаратами, влияющими на кальций-фосфорный обмен.

Таблица 35 – Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием послеоперационной гипокальциемии

| Признак                         |   | Группа 1<br>Гипокальциемия есть |  | Группа 2<br>Гипокальциемии нет |  | p                   |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--|--------------------------------|--|---------------------|
|                                 |   | N                               | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] /<br>n (%) | N                              | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] /<br>n (%) |                     |
| Пол                             | Женский   | 284                             | 262 (92 %)                                       | 220                            | 200 (91 %)                                       | 0,628 <sup>1</sup>  |
|                                 | Мужской   |                                 | 22 (8 %)   |                                | 20 (9 %)   |                     |
| Возраст на момент операции, лет |   | 284                             | 57 [49; 65]                                      | 220                            | 61 [54; 65]                                      | 0,011 <sup>2</sup>  |
| иПТГ, пг/мл                     |   | 274                             | 171,3 [125,4; 389,2]                             | 217                            | 148,2 [110,2; 218,0]                             | <0,001 <sup>2</sup> |
| Са общий, ммоль/л               |   | 273                             | 2,83 [2,70; 3,09]                                | 213                            | 2,76 [2,67; 2,93]                                | 0,002 <sup>2</sup>  |
| Са ион., ммоль/л                |   | 224                             | 1,35 [1,26; 1,47]                                | 154                            | 1,31 [1,25; 1,38]                                | 0,011 <sup>2</sup>  |
| Са <sub>корр</sub> ммоль/л      |   | 203                             | 2,78 [2,62; 2,96]                                | 169                            | 2,67 [2,60; 2,83]                                | 0,001 <sup>2</sup>  |
| Альбумин, г/л                   |   | 202                             | 44 [42; 46]                                      | 169                            | 44 [43; 46]                                      | 0,623 <sup>2</sup>  |
| Фосфор, ммоль/л                 |   | 241                             | 0,83 [0,72; 0,94]                                | 199                            | 0,89 [0,78; 0,98]                                | <0,001 <sup>2</sup> |
| Креатинин, мкмоль/л             |   | 233                             | 69,0 [62,1; 80,5]                                | 198                            | 70,8 [63,8; 76,3]                                | 0,570 <sup>2</sup>  |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут. |   | 197                             | 8,69 [6,40; 11,10]                               | 168                            | 8,68 [6,02; 11,12]                               | 0,762 <sup>2</sup>  |
| Минимальный T-критерий          |   | 200                             | -3,30 [-4,40; -2,60]                             | 170                            | -3,00 [-3,90; -2,30]                             | 0,021 <sup>2</sup>  |
| Минимальный Z-критерий          |   | 46                              | -2,65 [-3,15; -1,35]                             | 17                             | -1,50 [-2,60; -1,20]                             | 0,053 <sup>2</sup>  |
| Щелочная фосфатаза, ед/л        |   | 241                             | 97,0 [74,0; 136,0]                               | 198                            | 95,5 [73,5; 120,0]                               | 0,289 <sup>2</sup>  |
| Остеокальцин, нг/мл             |   | 210                             | 52,5 [33,9; 113,1]                               | 168                            | 47,6 [31,0; 75,6]                                | 0,024 <sup>2</sup>  |
| Бета-кросслапс, нг/мл           |   | 216                             | 0,98 [0,61; 1,68]                                | 174                            | 0,95 [0,53; 1,35]                                | 0,090 <sup>2</sup>  |
| 25(ОН)D, нг/мл                  |   | 164                             | 17,44 [12,20; 23,80]                             | 129                            | 21,60 [13,80; 33,00]                             | 0,001 <sup>2</sup>  |
| Снижение МПК                    | SD (Т-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0             | 276                             | 48 (17 %)  | 212                            | 38 (18 %)  | 0,019 <sup>1</sup>  |
|                                 | -1,0 > SD (Т-кр.) > -2,5                          |                                 | 29 (11 %)  |                                | 42 (20 %)  |                     |
|                                 | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0             |                                 | 132 (48 %)                                       |                                | 95 (45 %)  |                     |
|                                 | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП |                                 | 67 (24 %)  |                                | 37 (17 %)  |                     |
| Колекальциферол                 |   | 284                             | 52 (18 %)  | 220                            | 98 (45 %)  | <0,001 <sup>1</sup> |
| Бисфосфонаты                    |   | 284                             | 24 (8 %)   | 219                            | 16 (7 %)   | 0,740 <sup>1</sup>  |
| Деносумаб                       |   | 284                             | 31 (11 %)  | 219                            | 11 (5 %)   | 0,022 <sup>1</sup>  |
| Цинакальцет                     |   | 284                             | 58 (20 %)  | 219                            | 21 (10 %)  | 0,001 <sup>1</sup>  |
| Несколько препаратов            | 0   | 284                             | 183 (64 %)                                       | 220                            | 176 (80 %)                                       | <0,001 <sup>1</sup> |
|                                 | 1   |                                 | 89 (31 %)  |                                | 40 (18 %)  |                     |
|                                 | 2   |                                 | 12 (4 %)   |                                | 4 (2 %)  |                     |

| Признак        |   | Группа 1<br>Гипокальциемия есть |  | Группа 2<br>Гипокальциемии нет |  | P                  |
|----------------|---|---------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------|
|                |   | N                               | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] /<br>n (%) | N                              | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] /<br>n (%) |                    |
| Объем операции | СПТЭ                                    | 284                             | 250 (88 %)                                       | 220                            | 199 (90 %)                                       | 0,543 <sup>1</sup> |
|                | удаление 2-х ОЦЖ                        |                                 | 13 (5 %)   |                                | 8 (4 %)  |                    |
|                | удаление 3-х ОЦЖ                        |                                 | 0 (0 %)  |                                | 1 (0 %)  |                    |
|                | удаление 1-й ОЦЖ+<br>гемитиреоидэктомия |                                 | 21 (7 %)   |                                | 12 (5 %)   |                    |

### Примечания

1 <sup>1</sup>Критерий Фишера, <sup>2</sup>Критерий Манна – Уитни.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

3 иПТГ – интактный паратгормон; МПК – минеральная плотность ткани; СПТЭ – селективная паратиреоидэктомия; ОЦЖ – околощитовидная железа; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин.

Для количественных признаков, показавших статистически значимые различия между группами 1 и 2, определена информативность прогнозирования гипокальциемии с помощью ROC-анализа (Таблица 36).

Таблица 36 – Информативность прогнозирования гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии с помощью ROC-анализа

| Признак                      | AUC, 95% ДИ          |
|------------------------------|----------------------|
| иПТГ (n=491)                 | 0,608 (0,559; 0,658) |
| Са <sub>скорр.</sub> (n=372) | 0,598 (0,541; 0,656) |
| Фосфор (n=440)               | 0,597 (0,544; 0,651) |
| 25(ОН)D (n=293)              | 0,614 (0,548; 0,679) |

Примечание – иПТГ – интактный паратгормон; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин.

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 (Таблица 37).

Таблица 37 – Операционные характеристики качественных показателей в прогнозировании гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии

| Признак                               | ДЧ, 95 %<br>ДИ, % | ДС, 95 %<br>ДИ, % | ПЦПР, 95 %<br>ДИ, % | ПЦОР, 95 %<br>ДИ, % |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| Отсутствие приема<br>колекальциферола | 82 (78; 85)       | 45 (40; 49)       | 66 (63; 68)         | 65 (58; 72)         |
| Прием цинакальцета                    | 20 (18; 23)       | 90 (87; 94)       | 73 (63; 82)         | 47 (45; 48)         |
| Прием более одного<br>препарата       | 96 (95; 97)       | 2 (1; 4)          | 56 (55; 57)         | 25 (8; 52)          |

Примечание – ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

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.

#### 4.4.1.2 Построение математической модели для прогнозирования развития гипокальциемии на 1 – 3 сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

С целью улучшения качества прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ была построена многомерная модель на основе классификатора «случайный лес». На первом этапе были обработаны пропущенные значения в данных. Количество пропусков представлено в таблице 38.

Таблица 38 – Пропуски в данных в исходной выборке

| Признак                                   | n   | %  |
|---|-----|----|
| Пол                                       | 504 | 0  |
| Возраст на момент операции, лет           | 504 | 0  |
| ПТГ, пг/мл                                | 491 | 3  |
| Са общий, ммоль/л                         | 486 | 4  |
| Са ион., ммоль/л                          | 378 | 25 |
| Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> , ммоль/л | 372 | 26 |
| Альбумин, г/л                             | 371 | 26 |
| Р, ммоль/л                                | 440 | 13 |
| Креатинин, мкмоль/л                       | 431 | 14 |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут.           | 365 | 28 |
| Щелочная фосфатаза, ед/л                  | 439 | 13 |
| Остеокальцин, нг/мл                       | 378 | 25 |
| Бета-кросслапс, нг/мл                     | 390 | 23 |
| 25(ОН)D, нг/мл                            | 293 | 42 |
| Мин. Т-критерий                           | 370 | 27 |
| Мин. Z-критерий                           | 63  | 88 |
| Снижение МПК                              | 488 | 3  |
| Колекальциферол                           | 504 | 0  |
| Бисфосфонаты                              | 503 | 0  |
| Деносумаб                                 | 503 | 0  |
| Цинакальцет                               | 503 | 0  |
| Несколько препаратов                      | 504 | 0  |
| Объем операции                            | 504 | 0  |

Примечание – Размер выборки: n = 504.

Признаки с количеством пропусков  $\leq 10\%$  были заполнены медианами и модами:

- $Me(\text{иПТГ}) = 160,7 \text{ пг/мл}$ ,
- $Me(\text{Са общий}) = 2,80 \text{ ммоль/л}$ ,
- $Mode(\text{снижение МПК}) = \langle SD(\text{Т-кр.}) \leq -2,5 / SD(\text{Z-кр.}) < -2,0 \rangle$ .

Признаки с долей пропусков от 10 % до 20 % были заполнены с помощью линейных регрессионных моделей:

1. Анализируемый отклик – фосфор (Р). Предиктор – Са общий.

В результате линейного регрессионного анализа получена модель ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ):

$$x_P = -0,177 * x_{\text{Са общ.}} + 1,364$$

2. Анализируемый отклик – ЩФ. Предиктор – бета-кросслапс (СТХ).  
В результате линейного регрессионного анализа получена модель ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ):

$$x_{\text{ЩФ}} = 67,418 * x_{\text{СТХ}} + 43,092$$

Заполнить пропуски для креатинина не удалось. Далее были исключены наблюдения с пропусками данных по уровню 25(OH)D, как значимого предиктора гипокальциемии, и признаки, у которых доля пропусков была  $> 20 \%$ . В результате 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 39.

Таблица 39 – 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 гипокальцемию с вероятностью от 78 – 91 %.

#### 4.4.1.3 Анализ ассоциации приема колекальциферола до паратиреоидэктомии с развитием послеоперационной гипокальциемии

Для анализа ассоциации приема колекальциферола с изучаемым исходом рассчитывался ОР с 95 % ДИ. Для признаков с нулевой частотой значений в группах была применена поправка, заключающаяся в добавлении 0,5 к каждой частоте, что обеспечивало корректность расчета ОР. Сравнительный анализ

пациентов, принимающих и не принимающих колекальциферол, представлен в таблице 40.

Таблица 40 – Сравнительный анализ групп пациентов, принимающих и не принимающих колекальциферол

| Признак                                   |   | Принимают колекальциферол |   | Не принимают колекальциферол |   | p                    |
|---|---|---------------------------|---|------------------------------|---|----------------------|
|   |   | N                         | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) | N                            | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |                      |
| Пол                                       | Женский   | 26                        | 25 (96 %)                                     | 65                           | 59 (91 %)                                     | 0,668 <sup>1</sup>   |
|   | Мужской   |                           | 1 (4 %)                                       |                              | 6 (9 %)                                       |                      |
| Возраст на момент операции, лет           |   | 26                        | 61 [50; 64]                                   | 65                           | 58 [51; 65]                                   | 0,782 <sup>2</sup>   |
| иПТГ, пг/мл                               |   | 26                        | 123,2<br>[108,6; 170,0]                       | 65                           | 148,9<br>[120,3; 214,8]                       | 0,091 <sup>2</sup>   |
| Кальций общий, ммоль/л                    |   | 26                        | 2,74 [2,62; 2,81]                             | 65                           | 2,73 [2,65; 2,83]                             | 0,673 <sup>2</sup>   |
| Кальций ион., ммоль/л                     |   | 24                        | 1,30 [1,27; 1,35]                             | 61                           | 1,29 [1,25; 1,33]                             | 0,660 <sup>2</sup>   |
| Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> , ммоль/л |   | 19                        | 2,65 [2,59; 2,71]                             | 42                           | 2,66 [2,59; 2,77]                             | 0,779 <sup>2</sup>   |
| Альбумин, г/л                             |   | 20                        | 44 [43; 45]                                   | 42                           | 45 [43; 45]                                   | 0,373 <sup>2</sup>   |
| Фосфор, ммоль/л                           |   | 22                        | 0,89 [0,83; 1,00]                             | 60                           | 0,88 [0,76; 0,94]                             | 0,160 <sup>2</sup>   |
| Креатинин, мкмоль/л                       |   | 25                        | 65,8 [62,7; 71,2]                             | 56                           | 65,2 [62,0; 74,0]                             | 0,694 <sup>2</sup>   |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут.           |   | 21                        | 7,75<br>[5,12; 10,15]                         | 51                           | 8,16<br>[6,36; 10,88]                         | 0,270 <sup>2</sup>   |
| Мин. T-критерий                           |   | 21                        | -3,20<br>[-3,70; -2,40]                       | 44                           | -2,75<br>[-3,70; -2,08]                       | 0,399 <sup>2</sup>   |
| Мин. Z-критерий                           |   | 4                         | -0,8; -2,75; -1,2;<br>-2,7                    | 9                            | -1,50<br>[-1,90; -1,30]                       | 0,757 <sup>2</sup>   |
| Щелочная фосфатаза, ед/л                  |   | 24                        | 93,5<br>[81,8; 106,2]                         | 57                           | 87,0<br>[71,0; 107,0]                         | 0,475 <sup>2</sup>   |
| Остеокальцин, нг/мл                       |   | 22                        | 47,3 [34,5; 73,3]                             | 49                           | 47,3 [31,5; 74,8]                             | 0,857 <sup>2</sup>   |
| Бета-кросслапс, нг/мл                     |   | 24                        | 0,88 [0,57; 1,32]                             | 52                           | 0,84 [0,62; 1,25]                             | 0,806 <sup>2</sup>   |
| 25(ОН)D, нг/мл                            |   | 26                        | 12,75<br>[10,93; 17,82]                       | 65                           | 13,70<br>[10,00; 17,23]                       | 0,702 <sup>2</sup>   |
| Снижение МПК                              | SD (Т-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0           | 26                        | 4 (15 %)                                      | 60                           | 18 (30 %)                                     | 0,306 <sup>1</sup>   |
|   | -1,0 >SD (Т-кр.) > -2,5                         |                           | 3 (12 %)                                      |                              | 7 (12 %)                                      |                      |
|   | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0           |                           | 10 (38 %)                                     |                              | 24 (40 %)                                     |                      |
|   | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0+НЭП |                           | 9 (35 %)                                      |                              | 11 (18 %)                                     |                      |
| Объем операции                            | СПТЭ  | 26                        | 26 (100 %)                                    | 65                           | 55 (85 %)                                     | 0,097 <sup>1</sup>   |
|   | удаление 2-х ОЩЖ                                |                           | 0 (0 %)                                       |                              | 3 (5 %)                                       |                      |
|   | Гемитиреоидэктомия + удаление 1-й ОЩЖ           |                           | 0 (0 %)                                       |                              | 7 (11 %)                                      |                      |
| Гипокальциемия                            |   | 26                        | 4 (15 %)                                      | 65                           | 48 (74 %)                                     | < 0,001 <sup>1</sup> |



### Примечания

1 Размер выборки пациентов, принимающих колекальциферол:  $n = 26$ , размер выборки пациентов, не принимающих колекальциферол:  $n = 65$ .

2 <sup>1</sup>Точный критерий Фишера, <sup>2</sup>Критерий Манна – Уитни.

3 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/23 = 0,002$ .

4 иПТГ – интактный паратгормон;  $Ca_{\text{корр.}}$  – кальций, скорректированный на альбумин; МПК – минеральная плотность костной ткани; НЭП – низкоэнергетический перелом; СПТЭ – селективная паратиреоидэктомия; ОЩЖ – околощитовидная железа.

Таким образом, группы были сопоставимы по всем исходным характеристикам. При отсутствии дооперационного приема колекальциферола ОР послеоперационной гипокальциемии на 1 – 3 сутки составил 4,800 (95 % ДИ: 1,926 – 11,961).

#### 4.4.1.4 Обсуждение результатов раздела

Гипокальциемия – нередкая проблема у пациентов, перенесших тиреоидэктомию [112]. Результаты систематического обзора и метаанализа 115 исследований показали, что развитие транзиторного гипопаратиреоза после операций по поводу патологии щитовидной железы может достигать 27 % (интерквартильный размах 19 – 38 %), при этом распространенность хронического дефицита ПТГ находится в пределах 1 % (интерквартильный размах 0 – 3 %) [85].

Данные по гипокальциемии после ПТЭ лимитированы и сильно разнятся, варьируя от 4,1 % в одних исследованиях до 33,8 % – в других [107, 161, 221]. Такой разброс во многом связан с тем, что включались пациенты с различным объемом операции, от селективной ПТЭ до удаления измененных ОЩЖ в комбинации с тотальной тиреоидэктомией, а также с различным сроком

наблюдения после хирургического лечения. В соответствии с нашими результатами, частота гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде составила 56 %, что превышает опубликованные ранее данные. При этом мы сознательно исключали пациентов с сочетанной тиреоидэктомией, как дополнительным известным фактором риска транзиторного/хронического гипопаратиреоза. Стоит отметить, что для других объемов хирургического вмешательства (удаление от 1 до 3-х измененных ОЩЖ, сочетанное проведение гемитиреоидэктомии) различий между группами получено не было.

В литературе обсуждается несколько патогенетических механизмов в развитии транзиторной гипокальциемии после ПТЭ. Снижение секреции ПТГ может быть связано с временной супрессией «здоровых» ОЩЖ гормонально-активной опухолью, повреждением или случайным удалением «здоровых» ОЩЖ во время операции. Кроме того, гипокальциемия может быть ассоциирована с гипофосфатемией и активной реминерализацией костной ткани после операции, характеризующими синдром «голодных костей» [355]. Выдвигались гипотезы о дилуционной гипокальциемии после операции и о роли компенсаторной гиперсекреции кальцитонина, однако они не нашли широкого распространения [218, 348].

Гипокальциемия имеет важное клиническое значение. Она может протекать бессимптомно, но в ряде случаев – сопровождаться яркими клиническими проявлениями, вплоть до выраженных судорог и тетании. Ионы кальция играют важную роль в работе миокарда, из-за гипокальциемии удлиняется интервал QT, появляется альтернация зубцов Т, являющихся маркерами электрической нестабильности сердца. Сообщается об обратимой дисфункции миокарда в раннем послеоперационном периоде при назначении препаратов кальция и витамина D, но в то же время развитие желудочковой аритмии может стать причиной внезапной сердечной смерти [266, 348]. К другим жизнеугрожающим симптомам, ассоциированным с острой гипокальциемией, относятся отек легких, ларингоспазм, эпилептические припадки и когнитивные

расстройства [264]. Стойкая некомпенсированная гипокальциемия связана с нарушением функции почек, катарактой, эктопической кальцификацией, инфекционными и психическими заболеваниями [329]. Таким образом, определение факторов, прогнозирующих гипокальциемию в послеоперационном периоде, крайне важно, как для краткосрочных, так и долгосрочных перспектив пациента.

При сравнительном анализе двух групп с послеоперационной гипокальциемией и без нее нами были получены статистически значимые различия по основным показателям кальций-фосфорного обмена, включая иПТГ, общий кальций, фосфор, маркеры костного ремоделирования – щелочную фосфатазу и остеокальцин, а также сывороточную концентрацию 25(ОН)D. В результате можно сделать вывод о том, что пациенты с более тяжелым течением ПППТ и, как следствие, большим повреждением костной ткани подвержены более высокому риску послеоперационной гипокальциемии. Наши данные в целом согласуются с результатами других работ. Так, согласно метаанализу Witteveen J.E. и соавт., для пациентов с послеоперационной гипокальциемией были характерны более высокие дооперационные значения как иПТГ, так и общего кальция [355]. Те же результаты были получены в исследованиях Kidwai S.M. и соавт. и Jakubauskas M. и соавт., согласно которым предоперационный уровень иПТГ был статистически значимо выше среди лиц с послеоперационной гипокальциемией [151, 168]. Sekhar S. и соавт. провели сравнительный анализ предоперационной сывороточной концентрации иПТГ в трех группах пациентов: без симптомов гипокальциемии и с нормальной сывороточной концентрацией кальция  $\geq 2,12$  ммоль/л; без симптомов и с концентрацией кальция менее 2,12 ммоль/л, но  $\geq 2$  ммоль/л; с симптомами гипокальциемии и уровнем кальция  $< 2$  ммоль/л. Наибольшие значения иПТГ отмечались именно в третьей в группе ( $< 2$  ммоль/л) [290].

Несколько иные данные продемонстрированы в работе Mu Y. и соавт, в которой пациенты были разделены на 3 группы в зависимости

от дооперационного уровня общего кальция – группа с нормокальциемией (2,2 – 2,75 ммоль/л), с умеренной (2,75 – 3 ммоль/л) и тяжелой гиперкальциемией ( $\geq 3$  ммоль/л). В группе нормокальциемического ПГПТ более низкие послеоперационные уровни кальция были ассоциированы с исходно более высокими значениями щелочной фосфатазы и фосфора, в то же время более высокие значения кальция до операции и клинические симптомы ПГПТ напрямую коррелировали с его уровнями после ПТЭ. Для группы с умеренной гиперкальциемией более высокие послеоперационные значения кальция отмечались для лиц старшего возраста, при более высоких предоперационных уровнях сывороточного кальция и более низких концентрациях щелочной фосфатазы и кальцитонина. Среди пациентов с гиперкальциемией  $\geq 3$  ммоль/л, развитие гипокальциемии ассоциировалось лишь с объемом операции – проведением контрлатеральной геми- или тотальной тиреоидэктомии [230]. В представленном исследовании уровень кальция определялся только в первые сутки после операции, поэтому неизвестно, наблюдалось ли его снижение у пациентов в дальнейшем. Кроме того, значения коэффициента корреляции для выделенных параметров находились в пределах 0,24 – 0,42, что ставит под сомнение воспроизводимость результатов. Еще одним важным ограничением работы стал тот факт, что включались пациенты с сочетанным проведением тиреоидэктомии.

В качестве предиктора послеоперационной гипокальциемии также изучалась роль интраоперационного определения иПТГ. По данным Steen S. и соавт., падение уровня иПТГ на  $> 80\%$  через 10 минут после ПТЭ было ассоциировано со значимым снижением уровня кальция ( $p = 0,02$ ). Кроме того, независимыми факторами риска послеоперационной гипокальциемии стали нормокальциемия или мягкая гиперкальциемия до операции ( $p = 0,05$ ) [311]. Результаты Steen S. и соавт. в целом сопоставимы с другими работами [93]. Ограничением в применении данного метода может быть низкая доступность и технические сложности в экспресс – определении интраоперационного иПТГ

в различных медицинских учреждениях.

Синдром «голодных костей» проявляется стойкой и симптомной гипокальциемией, гипофосфатемией и гипомагниемией. Как правило, он развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными осложнениями ППТ. «Бурные» опухоли и ФКО отмечаются у 25 – 90 % пациентов с синдромом «голодных костей». Для сравнения, подобные костные нарушения составляют всего 0 – 6 % среди лиц без данного синдрома [355]. В нашей работе мы не оценивали частоту ФКО в обеих группах, при этом достоверных различий по степени тяжести костных проявлений по результатам DXA нами выявлено не было. В работе Guillen Martinez A.J. и соавт. концентрация иПТГ была статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом «голодных костей» по сравнению с лицами без него [125], что, в целом, согласуется с результатами Kaderli R.M. и соавт. Согласно одномерному анализу, уровни общего кальция, альбумина, иПТГ, остеокальцина, а также показатели МПК в шейке бедра до операции были ассоциированы с развитием синдрома «голодных костей» после нее [155]. С другой стороны, Кауа С. и соавт. не выявили статистически значимых различий по уровням иПТГ, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы у пациентов с синдромом «голодных костей» и без него [161].

В нашем исследовании пациенты с гипокальциемией были моложе, что согласуется с данными Jakubauskas M. и соавт. (61 год против 53 лет) [151]. Хотя в работе Brasier A.R. и соавт. пациенты с синдромом «голодных костей» наоборот были старше (51 год против 61 года) [45]. Предположительно, более молодой возраст может быть сопряжен с более высокими темпами восстановления МПК после операции, что и приводит к гипокальциемии за счет быстрого поглощения макроэлемента из крови костной тканью.

Нами была определена взаимосвязь между предоперационной сывороточной концентрацией 25(OH)D и послеоперационной гипокальциемией, что также находит подтверждение в зарубежных исследованиях. По данным

Unsal I.O. и соавт., транзиторная гипокальциемия наблюдалась в 37 % случаев, транзиторный гипопаратиреоз – в 24 %, статистически чаще в группах с дефицитом или недостаточностью витамина D ( $p = 0,02$  и  $p = 0,04$ , соответственно) [330]. Jakubauskas M. и соавт. также показали, что для пациентов с гипокальциемией после ПТЭ характерны более низкие концентрации 25(OH)D [151]. В то же время Press D. и соавт. и Kaya C. и соавт. подобных ассоциаций не подтвердили [161, 259].

Наряду с ПТГ, витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кальция. Его основной механизм действия заключается в повышении абсорбции кальция в кишечнике. После ПТЭ уровень ПТГ резко снижается, поэтому, помимо снижения активности резорбтивных процессов, отмечается временное нарушение ПТГ-опосредованной активации витамина D, что также может способствовать развитию гипокальциемии [188].

В литературе имеются работы (подобно нашей) с применением многомерных методов анализа в изучении гипокальциемии после ПТЭ. Многомерный логистический регрессионный анализ в исследовании Guillen Martinez A.R. и соавт. показал, что совокупность наибольшего диаметра новообразования более 1,7 см в сочетании с операцией на ЩЖ и возраста старше 67 лет – статистически значимый предиктор послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ. Все выделенные признаки коррелировали с развитием синдрома «голодных костей» (ОШ = 7,165, 95 % ДИ: 1,108 – 46,328; ОШ = 17,241, 95 % ДИ: 2,949 – 100; ОШ = 6,666, 95% ДИ: 1,007 – 44,113, соответственно) [125]. Kaderli R.M. и соавт. использовали многомерный логистический регрессионный анализ, при этом ассоциации с синдромом «голодных костей» были получены только для предоперационного уровня иПТГ (ОШ = 2,09, 95 % ДИ: 1,47 – 2,97). AUC логистической регрессионной модели, включающей в качестве предикторов иПТГ, остеокальцин, 25(OH)D и значения МПК в шейке бедра, составила 0,825 [155].

Мы нашли только одну публикацию с описанием прогностической модели, которую можно использовать в практическом здравоохранении. Liu С. и соавт. разработали формулу расчета прогнозируемого уровня общего кальция после ПТЭ в зависимости от его предоперационных концентраций и предоперационного уровня иПТГ, а также интраоперационного уровня иПТГ. Размер выборки в данном исследовании составил 100 человек. К сожалению, авторы не указали операционные характеристики модели, что не позволяет сделать выводы о ее прогностической ценности [188].

В отличие от Liu С. и соавт., наша модель по прогнозированию гипокальциемии на 1 – 3 сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ включает 13 ключевых параметров. Несмотря на их число, все включенные лабораторные и инструментальные показатели, а также анализируемая терапия с гипокальциемическим эффектом входят в алгоритм обследования пациентов с ПГПТ [14], что позволяет использовать данную модель в рутинной практике. Разработанная математическая модель позволяет правильно спрогнозировать гипокальцемию с ПЦПР 79 – 88 % и исключить ее с ПЦОР 73 – 87 %.

Ранее комплексный анализ принимаемой «гипокальциемической терапии» в отношении развития послеоперационных осложнений проводился только для группы бисфосфонатов, но не для цинакальцета и деносумаба, что, бесспорно, является преимуществом нашей работы. При этом эффекты бисфосфонатов в профилактике гипокальциемии в данной когорте пациентов остаются противоречивыми. Систематический обзор Witteveen J. и соавт. включил 9 исследований, в которых проводилась оценка риска синдрома «голодных костей» при назначении бисфосфонатов перед ПТЭ, однако прийти к единым выводам не удалось [355]. Мы не выявили разницы между группами с наличием и отсутствием гипокальциемии по факту приема бисфосфонатов, различия для деносумаба находились на уровне статистической тенденции. Проспективные исследования относительно влияния деносумаба на послеоперационную гипокальцемию отсутствуют. В опубликованных клинических случаях,

посвященных применению деносумаба для купирования гиперкальциемического криза на дооперационном этапе, варианты послеоперационного течения были различны. У одних пациентов фиксировалось клинически значимое снижение кальция после ПТЭ (случай 1 и 4) [178], в то время как в других – нет (случай 2,3 в работе Kuchay M.S.) [178, 317].

Нами продемонстрирована взаимосвязь между приемом цинакальцета и отсутствием терапии колекальциферолом со снижением уровня кальция в раннем послеоперационном периоде. Других работ, посвященных изучению влияния цинакальцета на риски развития гипокальциемии после ПТЭ, в литературе не представлено. Учитывая значимый вклад приема колекальциферола в развитие послеоперационной гипокальциемии, мы предполагаем, что сочетанное его применение с цинакальцетом на дооперационном этапе может нивелировать потенциальный вклад последнего в снижение кальция после ПТЭ. Тем не менее это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

С учетом того, что послеоперационная гипокальциемия часто развивается у пациентов с тяжелыми костными формами заболевания, значимым повышением уровня иПТГ и кальция (в том числе более 3 ммоль/л), перспективным направлением представляется предоперационная коррекция гиперкальциемии с помощью антирезорбтивных препаратов и/или кальцимиметиков. С одной стороны, это будет способствовать снижению выраженности клинических проявлений до ПТЭ, с другой – позволит инициировать терапию колекальциферолом для достижения целевых показателей 25(ОН)D для улучшения послеоперационного прогноза.

#### 4.4.1.5 Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем данные пациентов относились к разным периодам до операции, а получаемая пациентами лекарственная терапия имела существенно разную длительность приема. В связи



с наличием пропусков данных, пришлось не включать в модели часть предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить обобщаемость моделей.

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

##### 4.4.2.1 Анализ общей когорты пациентов

В исследование вошли 247 пациентов: 227 женщин (92 %) и 20 мужчин (8 %). Медиана возраста на момент операции составила 59 [50; 67] лет. В обследованной группе частота НЭП, произошедших в первые 24 месяца после операции, составила 7,3 % (18/247) с медианой времени до развития перелома 10,5 [6; 14] месяцев. Наиболее часто регистрировались компрессионные переломы тел позвонков (55,6 %). Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 41.

Таблица 41 – Характеристика общей группы пациентов

| Признак                         |                 | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|---------------------------------|-----------------|-----|---|
| Пол                             | Женский         | 247 | 227 (91,9 %)                                  |
|                                 | Мужской         |     | 20 (8,1 %)                                    |
| Возраст на момент операции, лет |                 | 247 | 59 [50; 67]                                   |
| НЭП после операции              |                 | 247 | 18 (7,3 %)                                    |
| Локализация перелома            | Позвоночник     | 18  | 10 (55,6 %)                                   |
|                                 | Бедренная кость |     | 0 (0 %)                                       |
|                                 | Лучевая кость   |     | 1 (5,6 %)                                     |
|                                 | Иное            |     | 8 (44,4 %)                                    |
| иПТГ, пг/мл                     |                 | 247 | 151,7 [104,65; 233,45]                        |
| Кальций общий, ммоль/л          |                 | 247 | 2,78 [2,68; 2,96]                             |
| Кальций ион., ммоль/л           |                 | 134 | 1,31 [1,26; 1,41]                             |
| Са <sub>скорр.</sub> , ммоль/л  |                 | 245 | 2,70 [2,60; 2,86]                             |
| Альбумин, г/л                   |                 | 245 | 44,0 [42,6; 46,0]                             |
| Фосфор, ммоль/л                 |                 | 237 | 0,84 [0,74; 0,94]                             |
| рСКФ, мл/мн/1,73 м <sup>2</sup> |                 | 247 | 84,0 [72,9; 95,0]                             |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут. |                 | 241 | 8,56 [5,95; 11,02]                            |
| Щелочная фосфатаза, ед/л        |                 | 218 | 90,5 [70,25; 116,5]                           |
| Остеокальцин, нг/мл             |                 | 175 | 49,94 [32,94; 78,91]                          |

| Признак  |   | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|--|---|-----|---|
| Бета-кросслапс, нг/мл  |   | 174 | 0,95 [0,58; 1,41]                             |
| 25(ОН)D, нг/мл   |   | 115 | 22,20 [13,90; 32,16]                          |
| Минимальный Т-критерий (SD)                                  |   | 149 | -2,9 [-4,2; -1,9]                             |
| Минимальный Z-критерий (SD)                                  |   | 49  | -1,5 [-2,6; -1,0]                             |
| Снижение МПК   | SD (Т-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0             | 200 | 48 (24,0 %)                                   |
|  | -1,0 > SD (Т-кр.) > -2,5                          |     | 42 (21,0 %)                                   |
|  | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0             |     | 78 (39,0 %)                                   |
|  | SD (Т-кр.) ≤ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП |     | 32 (16,0 %)                                   |
| Компрессионные переломы (до операции)                        |   | 247 | 28 (11,3 %)                                   |
| Внепозвоночные остеопоротические переломы (до операции)      |   | 247 | 31 (12,6 %)                                   |
| Фиброзно-кистозный остеоит                                   |   | 247 | 11 (4,5 %)                                    |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                                   |   | 246 | 159 (64,6 %)                                  |
| Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)             |   | 247 | 42 (17,0 %)                                   |
| Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)     |   | 246 | 39 (15,9 %)                                   |
| Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ) |   | 247 | 16 (6,5 %)                                    |
| Деносумаб (более чем 1 инъекция перед операцией)             |   | 246 | 14 (5,7 %)                                    |
| Деносумаб (непосредственно перед ПТЭ)                        |   | 247 | 27 (10,9 %)                                   |
| Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)                  |   | 247 | 81 (32,8 %)                                   |
| Несколько препаратов   | 0   | 247 | 95 (38,5 %)                                   |
|  | 1   |     | 108 (43,7 %)                                  |
|  | 2 и более   |     | 44 (17,8 %)                                   |
| Послеоперационный период                                     |   |     |   |
| иПТГ   |   | 247 | 20,31 [121,96; 35,07]                         |
| Кальций ион., ммоль/л  |   | 244 | 1,12 [1,08; 1,17]                             |
| Кальций общ., ммоль/л  |   | 246 | 2,24 [2,16; 2,34]                             |

Примечание – НЭП – низкоэнергетический перелом; иПТГ – интактный паратгормон; Са<sub>скорр.</sub> – кальций, скорректированный на альбумин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МПК – минеральная плотность костной ткани; ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Были сформированы две группы пациентов: с наличием переломов в послеоперационном периоде (группа 1, n = 18) и без них (группа 2, n = 229). Сравнительный анализ двух групп отражен в таблице 42. 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. Различия на уровне статистически значимых тенденций продемонстрированы для уровня бета-кросслапса, абсолютных значений МПК в L1 – L4, FN, TH и R33 %, а также минимального показателя Т-критерия, которые также были ниже в группе с новыми НЭП после операции. Кроме того, нами была проанализирована терапия, влияющая на кальций-фосфорный обмен, которую пациенты получали в целом в течение жизни или непосредственно перед операцией. При сравнительном анализе различия на уровне статистической тенденции были отмечены для приема бисфосфонатов (вне связи с датой операции).

Таблица 42 – Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием нового низкоэнергетического перелома через 24 месяца после операции

| Признак                                   | Группа 1<br>Наличие переломов |                          | Группа 2<br>Отсутствие переломов |                          | p                   |
|---|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------|
|   | N                             | Me [Q1; Q3] / n (%)      | N                                | Me [Q1; Q3] / n (%)      |                     |
| Возраст на момент операции, лет           | 18                            | 63 [57; 68]              | 229                              | 59 [48; 67]              | 0,1487 <sup>2</sup> |
| Мужской пол                               | 18                            | 1 (5,6 %)                | 229                              | 19 (8,3 %)               | 1,0000 <sup>2</sup> |
| ИМТ                                       | 18                            | 24,09 [22,23; 29,67]     | 229                              | 27,53 [24,28; 31,25]     | 0,0858 <sup>2</sup> |
| Кальций общ., ммоль/л                     | 18                            | 2,85 [2,67; 3,09]        | 229                              | 2,78 [2,68; 2,95]        | 0,5672 <sup>2</sup> |
| Кальций ион., ммоль/л                     | 10                            | 1,37 [1,28; 1,41]        | 124                              | 1,31 [1,26; 1,40]        | 0,5850 <sup>2</sup> |
| Са <sub>с<sub>корр.</sub></sub> , ммоль/л | 18                            | 2,749 [2,610; 2,970]     | 227                              | 2,694 [2,590; 2,852]     | 0,7232 <sup>2</sup> |
| Фосфор, ммоль/л                           | 18                            | 0,81 [0,69; 0,89]        | 219                              | 0,85 [0,75; 0,94]        | 0,1805 <sup>2</sup> |
| pСКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup>           | 18                            | 85 [70; 94]              | 229                              | 84 [73; 95]              | 0,7919 <sup>2</sup> |
| 25(ОН)D, нг/мл                            | 7                             | 29,40<br>[16,80; 31,00]  | 108                              | 22,11<br>[13,85; 33,805] | 0,4719 <sup>2</sup> |
| иПТГ пг/мл                                | 18                            | 165,4 [104,2; 263,7]     | 229                              | 151,3 [104,8; 228,3]     | 0,5217 <sup>2</sup> |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут.           | 18                            | 6,79 [4,69; 10,80]       | 223                              | 8,64 [6,13; 11,025]      | 0,2070 <sup>2</sup> |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                  | 17                            | 103 [61; 120]            | 201                              | 90 [71; 115]             | 0,9409 <sup>2</sup> |
| Остеокальцин, нг/мл                       | 18                            | 46,86 [21,19; 76,10]     | 157                              | 50,09 [34,85; 82,43]     | 0,2474 <sup>2</sup> |
| Бета-кросслапс, нг/мл                     | 18                            | 0,7165<br>[0,255; 1,020] | 156                              | 0,974<br>[0,5895; 1,425] | 0,0464 <sup>2</sup> |
| Компрессионные переломы                   | 18                            | 3 (16,7 %)               | 229                              | 25 (10,9 %)              | 1,0000 <sup>1</sup> |
| Внепозвоночные остеопоротические переломы | 18                            | 5 (27,8 %)               | 229                              | 26 (11,4 %)              | 0,5370 <sup>1</sup> |
| Фиброзно-кистозный остейт                 | 18                            | 2 (11,1 %)               | 229                              | 9 (3,9 %)                | 0,1865 <sup>1</sup> |

| Признак  |  | Группа 1<br>Наличие переломов |                      | Группа 2<br>Отсутствие переломов |                        | p                   |
|--|--|-------------------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------|
|  |  | N                             | Me [Q1; Q3] / n (%)  | N                                | Me [Q1; Q3] / n (%)    |                     |
| Нефрокальциноз/нефролитиаз                                   |  | 18                            | 13 (72,2 %)          | 228                              | 146 (64,0 %)           | 0,6122 <sup>1</sup> |
| МПК L1-L4, г/см <sup>2</sup>                                 |  | 13                            | 0,813 [0,752; 0,942] | 143                              | 1,004 [0,899; 1,105]   | 0,0061 <sup>2</sup> |
| МПК TH, г/см <sup>2</sup>                                    |  | 13                            | 0,769 [0,652; 0,855] | 144                              | 0,8785 [0,783; 0,9525] | 0,0109 <sup>2</sup> |
| МПК FN Neck, г/см <sup>2</sup>                               |  | 13                            | 0,748 [0,629; 0,772] | 144                              | 0,815 [0,736; 0,8945]  | 0,0128 <sup>2</sup> |
| МПК RT, г/см <sup>2</sup>                                    |  | 17                            | 0,455 [0,374; 0,501] | 177                              | 0,569 [0,452; 0,644]   | 0,0005 <sup>2</sup> |
| МПК R33%, г/см <sup>2</sup>                                  |  | 17                            | 0,617 [0,523; 0,662] | 177                              | 0,721 [0,583; 0,831]   | 0,0031 <sup>2</sup> |
| Снижение МПК   | SD (Т-кр.) $\geq$ -1,0 / SD (Z-кр.) $\geq$ -2,0        | 18                            | 0 (0 %)              | 182                              | 48 (26,4 %)            | 0,0027 <sup>1</sup> |
|  | -1,0 > SD (Т-кр.) > -2,5                               |                               | 2 (11,11 %)          |                                  | 40 (22 %)              |                     |
|  | SD (Т-кр.) $\leq$ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0             |                               | 9 (50,0 %)           |                                  | 69 (37,9 %)            |                     |
|  | SD (Т-кр.) $\leq$ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП |                               | 7 (38,9 %)           |                                  | 25 (13,7 %)            |                     |
| Минимальный Т-критерий (SD)                                  |  | 17                            | -3,6 [-5,0; -2,9]    | 132                              | -2,85 [-4,1; -1,8]     | 0,0094 <sup>2</sup> |
| Минимальный Z-критерий (SD)                                  |  | 1                             | -3,0                 | 48                               | -1,45 [-2,55; -1,0]    | -                   |
| Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)             |  | 18                            | 6 (33,3 %)           | 229                              | 36 (15,7 %)            | 0,0939 <sup>1</sup> |
| Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)     |  | 18                            | 6 (33,3 %)           | 228                              | 33 (14,5 %)            | 0,0463 <sup>1</sup> |
| Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ) |  | 18                            | 2 (11,1 %)           | 229                              | 14 (6,1 %)             | 1,0000 <sup>1</sup> |
| Деносумаб (более чем 1 инъекция перед операцией)             |  | 18                            | 4 (22,2 %)           | 228                              | 10 (4,3 %)             | 0,0736 <sup>1</sup> |
| Деносумаб (непосредственно перед ПТЭ)                        |  | 18                            | 2 (11,1 %)           | 229                              | 25 (10,9 %)            | 0,5280 <sup>1</sup> |
| Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)                  |  | 18                            | 6 (33,3 %)           | 229                              | 75 (32,8 %)            | 1,0000 <sup>1</sup> |
| Послеоперационный период                                     |  |                               |                      |                                  |                        |                     |
| иПТГ, пг/мл  |  | 18                            | 27,91 [13,35; 50,93] | 229                              | 20,24 [12,91; 34,73]   | 0,4207 <sup>2</sup> |
| Кальций ион., ммоль/л  |  | 16                            | 1,175 [1,105; 1,22]  | 228                              | 1,12 [1,075; 1,17]     | 0,0343 <sup>2</sup> |

| Признак               | Группа 1<br>Наличие переломов |                     | Группа 2<br>Отсутствие переломов |                     | p                   |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|
|                       | N                             | Me [Q1; Q3] / n (%) | N                                | Me [Q1; Q3] / n (%) |                     |
| Кальций общ., ммоль/л | 18                            | 2,335 [2,2; 2,4]    | 228                              | 2,24 [2,16; 2,34]   | 0,0587 <sup>2</sup> |

### Примечания

1 <sup>1</sup>Точный критерий Фишера, <sup>2</sup>Критерий Манна – Уитни.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/35 = 0,001$ .

3 НЭП – низкоэнергетический перелом; иПТГ – интактный паратгормон;  
 $Ca_{\text{скорр.}}$  – кальций, скорректированный на альбумин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МПК – минеральная плотность костной ткани;  
 L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника; ТН – бедренная кость в целом;  
 FN – шейка бедра; RT – лучевая кость в целом; R33 % – дистальный отдел лучевой кости; ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Дополнительно нами проведен сравнительный анализ показателей МПК, отражающих тяжесть течения костных осложнений, в подгруппах пациентов с дооперационной терапией бисфосфонатами (подгруппа А) и деносумабом (подгруппа В). Исключались пациенты, принимавшие в течение жизни препараты из обоих классов. Достоверных различий получено не было (Таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительный анализ дооперационных показателей МПК в подгруппах пациентов, получавших антиостеопоротическую терапию бисфосфонатами или деносумабом до паратиреоидэктомии

| Признак                        | Подгруппа А<br>Прием бисфосфонатов |                           | Подгруппа 2<br>Деносумаб<br>(> 1 инъекции перед операцией) |                           | p     |
|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|-------|
|                                | N                                  | Me [Q1; Q3] / n (%)       | N  | Me [Q1; Q3] / n (%)       |       |
| МПК L1 – L4, г/см <sup>2</sup> | 28                                 | 0,955<br>[0,8695; 1,0355] | 7  | 0,978<br>[0,754; 1,149]   | 0,773 |
| МПК TH, г/см <sup>2</sup>      | 29                                 | 0,814 [<br>0,743; 0,917]  | 7  | 0,855<br>[0,659; 0,899]   | 0,873 |
| МПК FN, г/см <sup>2</sup>      | 29                                 | 0,769<br>[0,723; 0,842]   | 7  | 0,78<br>[0,68; 0,846]     | 0,920 |
| МПК RT, г/см <sup>2</sup>      | 35                                 | 0,478<br>[0,412; 0,551]   | 8  | 0,489<br>[0,4295; 0,528]  | 0,963 |
| МПК R33%, г/см <sup>2</sup>    | 35                                 | 0,633<br>[0,527; 0,712]   | 8  | 0,651<br>[0,5635; 0,7195] | 0,925 |
| Минимальный T-критерий (SD)    | 31                                 | -3,4 [-4,4; -2,6]         | 9  | -3,4 [-4,1; -2,8]         | 0,974 |
| Минимальный Z-критерий (SD)    | 4                                  | -1,05 [-2,5; 0,4]         | 0  | -                         | -     |

#### Примечания

1 Критерий Манна – Уитни.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/7 = 0,007$ .

3 МПК – минеральная плотность костной ткани; L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника; TH – бедренная кость в целом; FN – шейка бедра; RT – лучевая кость в целом; R33 % – дистальный отдел лучевой кости.

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 составила 0,757 (95 % ДИ: 0,674 – 0,841), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, найдена отрезная точка -0,5485 г/см<sup>2</sup>. Матрица классификации (n = 194) возникновения перелома в послеоперационном периоде с использованием данной отрезной точки МПК

РТ представлена в таблице 44. 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 %). Таким образом, для представленной отрезной точки наблюдались неудовлетворительные значения ПЦОР.

Таблица 44 – Матрица классификации с наличием и отсутствием перелома через 24 месяца после ПТЭ с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной  $-0,5485 \text{ г/см}^2$

|                                   | Перелом после ПТЭ<br>не обнаружен | Перелом после ПТЭ<br>обнаружен |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| МПК в лучевой кости $\geq 0,5485$ | 97                                | 0                              |
| МПК в лучевой кости $< 0,5485$    | 80                                | 17                             |

Примечание – Размер выборки:  $n = 194$ .

#### 4.4.2.2 Построение математической модели по прогнозированию низкоэнергетического перелома в первые 24 месяца после паратиреоидэктомии

С целью улучшения качества прогнозирования была построена математическая модель бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов анализировались количественные признаки, показавшие статистически значимые различия или тенденции к статистически значимым различиям при сравнительном анализе: бета-кросслапс (нг/мл), ионизированный кальций в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л), МПК L1-L4 ( $\text{г/см}^2$ ), МПК ТН ( $\text{г/см}^2$ ), МПК FN ( $\text{г/см}^2$ ), МПК RT ( $\text{г/см}^2$ ), МПК R33 % ( $\text{г/см}^2$ ). В качестве отклика (прогнозируемого признака) использовалось наличие или отсутствие НЭП в послеоперационном периоде. После исключения наблюдений с пропущенными значениями указанных предикторов, размер выборки составил 103 пациента (10 пациентов с НЭП в послеоперационном периоде, 93 пациента – без них).

В результате было 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/см<sup>2</sup>), МПК ТН (г/см<sup>2</sup>), МПК FN (г/см<sup>2</sup>), МПК RT (г/см<sup>2</sup>), МПК R33% (г/см<sup>2</sup>), ионизированный кальций в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л).

Модель продемонстрировала свою статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Отношение шансов и  $p$ -value приведены в таблице 45.

Таблица 45 – Признаки, включенные в уравнение логистической регрессии

|                              | Коэффициент | p     | ОШ [95% ДИ]   |
|------------------------------|-------------|-------|---|
| Бета-кросслапс, нг/мл        | -2,375      | 0,016 | 0,093 [0,014; 0,638]  |
| Кальций ион., ммоль/л        | 19,729      | 0,010 | $3,7 \cdot 10^8$ [ $1,05 \cdot 10^2$ ; $1,3 \cdot 10^{15}$ ]        |
| МПК L1-L4, г/см <sup>2</sup> | -6,244      | 0,112 | 0,002 [ $7,8 \cdot 10^{-7}$ ; 4,276]                                |
| МПК ТН, г/см <sup>2</sup>    | 0,491       | 0,966 | 1,634 [ $2,4 \cdot 10^{-10}$ ; $8,1 \cdot 10^9$ ]                   |
| МПК FN, г/см <sup>2</sup>    | 3,248       | 0,769 | 25,748 [ $7, 2 \cdot 10^{-9}$ ; $9,3 \cdot 10^{10}$ ]               |
| МПК RT, г/см <sup>2</sup>    | -44,271     | 0,024 | $5,9 \cdot 10^{-20}$ [ $5,7 \cdot 10^{-37}$ ; $0,6 \cdot 10^{-2}$ ] |
| МПК R33%, г/см <sup>2</sup>  | 18,294      | 0,149 | $8,8 \cdot 10^7$ [ $0,1 \cdot 10^{-2}$ ; $1,2 \cdot 10^{19}$ ]      |

Примечание – МПК – минеральная плотность костной ткани; L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника; ТН – бедренная кость в целом; FN – шейка бедра; RT – лучевая кость в целом; R33 % – дистальный отдел лучевой кости.

Матрица классификации пациентов с НЭП в послеоперационном периоде с использованием полученной модели представлена в таблице 46.



Таблица 46 – 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:  $n = 103$ .

Операционные характеристики модели показали удовлетворительную классификационную способность: 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 графического изображения диагностической способности модели была построена ROC-кривая, которая отображает чувствительность и специфичность модели логистической регрессии (Рисунок 23). Модель позволяет прогнозировать перелом с точностью 94 %,  $AUC = 0,928$ .

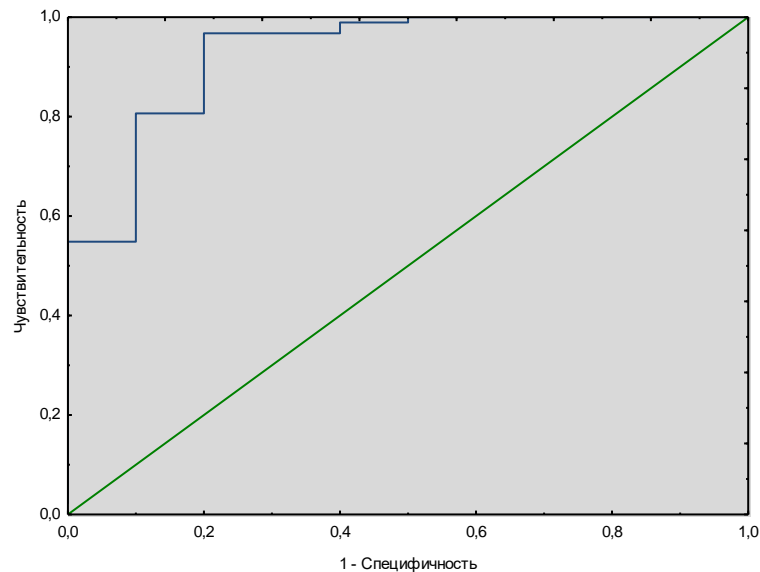


Рисунок 23 – ROC-кривая полученной модели логистической регрессии по прогнозированию новых низкоэнергетических переломов в течение 24 месяцев после паратиреоидэктомии

#### 4.4.2.3 Обсуждение результатов раздела

В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения в костях выявляются, как правило, при снижении МПК по результатам DXA. Симптомные формы ПГПТ, преобладающие на территории Российской Федерации, сопровождаются «классическими» проявлениями заболевания, к которым относятся тяжелый остеопороз с НЭП различных локализаций и ФКО. При патологических переломах болевой синдром может быть умеренным или выраженным, может наблюдаться внезапная потеря опороспособности нижних конечностей. Компрессионные переломы приводят к снижению роста пациентов, потере нормальной архитектоники позвоночника, дополнительным дорсалгиям, усиливающимся даже при минимальных физических нагрузках [202].

По данным мета-анализа Narayanan N. и соавт. [237] подтверждено повышение риска переломов позвонков (ОШ 2,57; 95 % ДИ 1,3 – 5,09,  $p = 0,007$ ) и бедренной кости (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,48–1,97;  $p < 0,00001$ ) при ПГПТ.

К основным факторам риска компрессионных переломов авторы отнесли возраст, время после наступления менопаузы, МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе лучевой кости [237]. По результатам систематического обзора Kanis J.A. и соавт. с включением 6884 пациентов с ПГПТ и 68 665 лиц группы контроля, повышение риска смерти для первых составило 52 %, перелома бедра – 48 % и большого остеопоротического перелома – 36 %. Независимо от возраста, средняя 10-летняя вероятность перелома была выше у пациентов с ПГПТ, чем в контрольной группе [159].

Крупные исследования российской популяции ограничены. По данным Мокрышевой Н.Г., переломы отмечались у каждого третьего пациента с ПГПТ, среди них 63 % случаев носили множественный характер. В старшей возрастной группе риск НЭП при ПГПТ по сравнению с общей популяцией возрастал в 1,5 раза (18 против 13 % среди мужчин и 41 против 24 % среди женщин). На риск всех переломов напрямую влияли пол и возраст, а также отмечалось обратное влияние массы тела [17]. В нашем исследовании также отмечалась высокая частота костных осложнений ПГПТ, значимое снижение МПК фиксировалось в 55 % случаев, при этом частота компрессионных и внепозвоночных НЭП на дооперационном этапе составила 11,3 и 12,6 %, соответственно, в 4,5 % наблюдений был диагностирован ФКО.

Единственным патогенетическим методом лечения ПГПТ остается ПТЭ, при этом тяжелые костные осложнения заболевания вынесены в качестве абсолютных показаний к операции [8]. Данные рекомендации основываются на результатах многочисленных исследований, подтверждающих значимый прирост МПК и нормализацию маркеров костного ремоделирования в течение первых лет после операции (вне приема дополнительной антиостеопоротической терапии). Через 2 года после ПТЭ улучшается МПК в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника, показатель микроархитектоники ТКИ [97]. Аналогичные результаты характерны и для старшей возрастной группы  $\geq 75$  лет [132]. Прирост МПК может сохраняться в течение 10 [336] и

даже 15 лет после операции [279]. Как правило, наиболее выраженные положительные изменения показателей МПК отмечаются в течение первого года после операции и составляют +8 % в поясничных позвонках и +5 % в шейке бедра [279]. По данным метанализа Ye Z. и соавт., ПТЭ по сравнению с отсутствием хирургического вмешательства сопровождалась достоверным приростом МПК в поясничном отделе позвоночника (средняя разница (MD) 4,82; 95 % ДИ: 2,55 – 7,09), шейке бедренной кости (MD 3,18; 95 % ДИ: -0,95 – 7,31) и бедре в целом (MD 4,41; 95 % ДИ: 2,62 – 6,20). Данные положительные изменения определялись в течение первых 1 – 5 лет после операции [361].

Информация по частоте переломов после успешной ПТЭ ограничена, однако результаты ряда контролируемых исследований свидетельствуют о снижении их риска [331, 337]. Более того, по данным недавнего мета-анализа Kongsaree N. и соавт., включившем более 230 000 пациентов с ПГПТ (73 778 человек в группе ПТЭ против 164 410 человек в группе наблюдения), операция ассоциировалась с достоверным снижением риска перелома в любом отделе скелета (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,74 – 0,86), а также отдельно перелома бедренной кости (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52 – 0,76). При этом снижения риска переломов костей предплечья и позвонков не наблюдалось (переломы у 3574 и 3795 пациентов, соответственно) [172].

При сравнении пациентов с ПГПТ после ПТЭ ( $n = 452$  (28,8 %)) и на фоне наблюдательной тактики ( $n = 1117$  (71,2 %)) VanderWalde L. и соавт. продемонстрировали значимое снижение риска новых переломов в первой группе (ОШ перелома 0,68 [95% ДИ 0,47 – 0,98]). Средний срок наблюдения составил 6,5 лет (минимум 1 год, максимум 10,4 лет). Всего за период исследования было 215 переломов (13,7 %), включая 56 переломов бедра, 23 компрессионных перелома позвонков, 9 переломов костей таза, 82 перелома нижних конечностей (за исключением бедренной кости) и 45 переломов верхних конечностей. 10-летняя выживаемость без переломов после постановки диагноза ПГПТ составила 73 % у пациентов, которым была проведена ПТЭ, по сравнению

с 59 % лиц из группы наблюдения (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,38 – 0,73;  $p < 0,001$ ). При многофакторном анализе основными предикторами переломов были женский пол, исходный уровень креатинина и факт операции, показатели МПК не анализировались. Интересно, что риски переломов оставались более низкими только в течение первого года после ПТЭ, что, вероятно, связано с быстрым восстановлением МПК на фоне ремиссии заболевания. Через 10 лет после ПТЭ риск перелома снова повышался, в основном за счет поражения костей предплечья. В качестве причины авторы предположили дефектное восстановление кортикальной костной ткани [332]. К сожалению, в статье не предоставлено подробной характеристики переломов для каждой группы по отдельности (включая время их развития относительно даты операции), что не позволяет сравнить эти данные с нашими результатами. В отличие от VanderWalde L. и соавт, в нашей работе статистически значимых различий по полу, уровню рСКФ между группами не было.

Khan R. и соавт. ретроспективно сопоставили показатели минерального обмена, значения МПК по результатам DXA и риск переломов, определенный с помощью FRAX в группах ПТЭ ( $n = 34$ ) и динамического наблюдения ( $n = 26$ ). За период 3-летнего наблюдения продемонстрировано снижение абсолютных величин МПК и показателей Т-критерия для всех измеряемых областей в группе наблюдения: среднее процентное изменение МПК составило -5,8 % для шейки бедра, -4,9 % для всего бедра, -6,2 % для поясничного отдела позвоночника и -10,0 % для дистальной трети лучевой кости. Напротив, в группе ПТЭ наблюдалась стабилизация МПК в шейке бедра и значимые улучшения в поясничном отделе позвоночника (+13,9 %;  $p = 0,0005$ ). В группе наблюдения также определялось увеличение 10-летнего риска перелома бедра ( $7,5 \pm 9,0$  % против  $8,6 \pm 9,0$ ;  $p = 0,01$ ) и больших остеопоротических переломов ( $16,6 \pm 10,9$  % против  $18,3 \pm 10,8$  %;  $p = 0,002$ ), в то время как в группе ПТЭ риски обоих типов переломов оставались стабильными ( $p = 0,48$  и  $p = 0,43$ , соответственно). В качестве наиболее сильных предикторов 10-летнего риска

перелома шейки бедра ( $> 3 \%$ ) или больших остеопоротических переломов ( $> 20 \%$ ) при одно- и многофакторном анализе выступали возраст и исходные значения Т-критерия в бедренной кости [165]. Существенным ограничением данного исследования является отсутствие информации об абсолютной частоте переломов в каждой группе, риски оценивались лишь по шкале FRAX. В то же время, данная шкала не валидирована для пациентов с ПГПТ и, таким образом, используется лишь в рамках научных исследований [159]. В нашей работе наиболее значимым предиктором стало абсолютное значение МПК в лучевой кости в целом до операции, в других отделах (в том числе в бедре) данные различия достигли уровня статистической тенденции. При этом при построении прогностической модели значимость абсолютных значений МПК в шейке бедра характеризовалась одним из наибольших рангов, что в целом не противоречит результатам Khan R. и соавт. и подтверждает важность предоперационной оценки денситометрических показателей для определения послеоперационного прогноза пациентов.

Ambrogini E. и соавт. исследовали динамику состояния костной системы в группе ПТЭ по сравнению с консервативным наблюдением при бессимптомном ПГПТ ( $n = 50$ ), срок наблюдения составил 1 год. В соответствии с полученными результатами в группе ПТЭ ни у одного пациента развития НЭП в послеоперационном периоде не отмечалось, напротив, в случае консервативного наблюдения перелом возник у одной пациентки 69 лет (дополнительным фактором риска была ранняя менопауза, исходные Т-критерии в поясничном отделе и в лучевой кости составили  $-3,1$  и  $-3,2$  SD, соответственно) [31]. Отсутствие переломов в группе хирургического лечения, в отличие от наших данных, можно объяснить малым размером выборки, небольшим сроком наблюдения, и, что самое главное, исходно более мягким течением ПГПТ, в том числе относительно костных осложнений заболевания. Средние значения МПК в поясничном отделе позвоночника, бедре в целом и лучевой кости составили  $0,85 \text{ г/см}^2$ ,  $0,8 \text{ г/см}^2$  и  $0,6 \text{ г/см}^2$ , соответственно. В нашей работе

абсолютные значения МПК в поясничном отделе и бедренной кости в целом были сходны (МПК L1 – L4 1,004 [0,899; 1,123] г/см<sup>2</sup>, МПК FN 0,806 [0,736; 0,908] г/см<sup>2</sup>, МПК TH 0,877 [0,779; 0,960] г/см<sup>2</sup>), но хуже в лучевой кости (МПК RT 0,551 [0,446; 0,642] г/см<sup>2</sup>), кроме того, включались пациенты с симптомными формами, в том числе с наличием НЭП и ФКО в анамнезе.

Исследование Lundstam K. и соавт. было посвящено влиянию ПТЭ на риски вертебральных переломов, в группу сравнения вошли пациенты на консервативном лечении. В отличие от работы Ambrogini E. [31], срок наблюдения достигал 5 лет, а общая выборка к окончанию исследования составила 145 человек. Ожидаемо, среди прооперированных пациентов по сравнению с консервативной тактикой через 5 лет отмечался прирост МПК как в позвоночнике (до  $0,39 \pm 1,40$  SD,  $p < 0,01$ ), так и в шейке бедренной кости (до  $-0,04 \pm 0,82$  SD,  $p = 0,019$ ). Исходно в общей группе было диагностировано 11 переломов позвонков у 9 пациенток: у 4 (6 компрессионных переломов) из группы наблюдения и у 5 пациентов (5 компрессионных переломов) в группе операции. При этом новые компрессионные переломы возникли только в группе наблюдения (5/9,1 %). Внепозвоночные дистальные переломы развились у 4 пациентов (7,3 %) на консервативной тактике и у 3-х из группы ПТЭ (3,9 %) [199]. В нашем исследовании частота переломов, произошедших в первые 2 года после операции, была выше – 7,3 %, и, в отличие от работы Lundstam K., в основном поражался именно позвоночник (56 %), перелом лучевой кости зафиксирован только у одного пациента. Мы предполагаем, что различия могут быть связаны с несопоставимостью исследованных популяций в предоперационных показателях МПК. Lundstam K. и соавт. представили лишь Z критерии, тем не менее они составили  $0,04 \pm 1,52$  SD в позвоночнике и  $-0,22 \pm 1,00$  в шейке бедра. Таким образом, у большинства пациентов не было снижения МПК менее чем  $-2,0$  SD. Кроме того, отсутствует информация по возможному влиянию других факторов риска переломов, помимо ПГПТ [199].

Проводилась оценка эффективности антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов и деносумаба) при бессимптомных формах ПППТ или при невозможности проведения ПТЭ. В большинстве работ было продемонстрировано положительное влияние консервативной терапии на МПК, а также показатели кальций-фосфорного обмена и маркеров костного ремоделирования [265], но не на риски переломов и частоту их возникновения [247, 288]. Безусловно, МПК является важным предиктором риска переломов, однако это суррогатный маркер, и самым важным критерием для оценки эффективности антиостеопоротической терапии остается предупреждение новых НЭП и отсутствие прогрессирования уже имеющихся.

В нашей работе до операции консервативную терапию бисфосфонатами получали 15,9 % пациентов, деносумабом – 5,7 % (исключались пациенты, получившие единственную инъекцию деносумаба для профилактики гиперкальциемического криза). Причины выбора консервативной тактики варьировали и включали как первоначальный отказ пациентов от хирургического лечения, так и отсутствие визуализации образования ОЦЖ при первичной оценке, а также необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, обуславливающих высокие периоперационные риски. Закономерно возникает вопрос, какова должна быть лечебная тактика в отношении пациентов с антирезорбтивной терапией до операции, стоит ли ее пролонгировать, несмотря на нормализацию минерального обмена после ПТЭ, или она должна быть прекращена. Единого экспертного мнения по этому вопросу не разработано. Более того, в литературе нет данных о том, влияет ли дооперационная антиостеопоротическая терапия на риск развития новых переломов после ПТЭ или нет. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в первые несколько лет после радикальной операции рекомендуется динамический контроль без назначения активной антиостеопоротической терапии ввиду значимого прироста МПК в данный период времени (уровни достоверности и доказательности 5С). Эксперты



предлагают поддерживать адекватный уровень 25(OH)D и нормокальциемии (для чего могут назначаться альфакальцидол/кальцитриол и/или препараты кальция) [8]. В Европейском консенсусе имеется небольшое примечание, что решение вопроса о назначении антирезорбтивной терапии должно приниматься персонализированно, однако никаких конкретных рекомендаций не представлено [44]. Очевидно, что восстановление костной ткани после ПТЭ у разных пациентов происходит неодинаково. Поэтому вопрос о целесообразности медикаментозной терапии после успешно проведенной ПТЭ для пациентов высокого риска остается актуальным.

Мы нашли две работы, посвященные оценке эффективности назначения бисфосфонатов сразу после ПТЭ, которые продемонстрировали противоречивые результаты. Применение золедроновой кислоты в сравнении с плацебо в течение двух лет после ПТЭ приводило к большему приросту МПК в шейке бедра ( $p = 0,045$  для Z-критерия), в поясничном отделе позвоночника ( $p = 0,039$  и  $0,017$  для T- и Z-критериев, соответственно) и снижению концентраций маркеров костной резорбции [280]. В другой работе, несмотря на значимую динамику МПК в обеих группах (без терапии бисфосфонатами и с ними) спустя 1 год после операции, лучшие изменения в шейке бедренной кости отмечались среди пациентов с изолированной ПТЭ ( $p = 0,011$ ). Авторами был сделан вывод о том, что комбинированное лечение (ПТЭ + бисфосфонаты) не имеет дополнительных преимуществ и, наоборот, может препятствовать увеличению костной массы в послеоперационном периоде [57]. В нашей работе применение бисфосфонатов на дооперационном этапе на уровне статистической тенденции чаще встречалось в группе с НЭП. С одной стороны, это можно объяснить тем, что данные пациенты исходно имели более выраженные костные осложнения, поэтому данный факт послужил поводом для назначения бисфосфонатов. С другой – при дополнительном сравнительном анализе пациентов, принимавших бисфосфонаты или деносумаб для коррекции костных осложнений ПГПТ, достоверных различий ни по абсолютным значениям МПК, ни по T- и

Z-критериям выявлено не было. После удаления гормонально-активного образования ОЦЖ, ПТГ возвращается к своей физиологической пульсовой секреции, стимулирующей как костеобразование, так и костную резорбцию [193]. В послеоперационном периоде оба процесса крайне важны для удаления дефектной кости и замещения ее новой тканью с достаточными прочностью и упругостью. Можно предположить, что назначение бисфосфонатов, способных ввиду своего высокого сродства к гидроксиапатиту длительно оставаться в скелете, потенциально смещает данный баланс, хотя это только гипотеза, которая требует подтверждения/опровержения в проспективных рандомизированных испытаниях, в том числе с выполнением гистоморфометрии.

В этой связи интересными представляются работы с назначением анаболической терапии после ПТЭ. Пока они единичны. В работе Niederle M.B. и соавт. оценивалась эффективность применения стронция ранелата, который в отличие от бисфосфонатов относится к антиостеопоротическим препаратам со смешанным механизмом действия (стимулирует костный синтез и подавляет костную резорбцию). В настоящее время он не применяется для лечения остеопороза ввиду серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и риска тромбозов. Пациенты ( $n = 52$ ) были рандомизированы на 2 группы: 1 – получала стронция ранелат 2 г в сутки, а также 1000 мг кальция и 800 МЕ колекальциферола, 2 (плацебо) – только препараты кальция и колекальциферола в тех же дозах. По данным авторов, абсолютные значения МПК через год ( $1,007 \pm 0,197$  против  $0,897 \pm 0,137$  г/см<sup>2</sup>;  $p = 0,024$ ), а также относительный (9,94 против 3,94 %;  $p < 0,001$ ) и абсолютный прирост МПК ( $0,09 \pm 0,06$  против  $0,03 \pm 0,04$  г/см<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) в поясничном отделе позвоночника были выше в группе стронция ранелата. В то же время, по сравнению с исходными параметрами, МПК возросла в обеих группах в позвоночнике и бедре. Положительные изменения в лучевой кости были

отмечены только на антиостеопоротической терапии. Тяжелых нежелательных явлений не наблюдалось [240].

Имеется небольшой опыт применения анаболической терапии терипаратидом у пациентов ( $n = 10$ ) с ремиссией ПГПТ после ПТЭ. Критериями включения стали давность проведения ПТЭ не менее 2 лет или 1 год при условии послеоперационного прироста МПК в поясничном отделе позвоночника менее чем на 5 %. За 18 месяцев лечения (в стандартном режиме 20 мкг в сутки) изменение МПК в поясничном отделе позвоночника составило 0,059 г/см<sup>2</sup> (+7,1 %,  $p = 0,005$ ), в шейке бедра – 0,019 г/см<sup>2</sup> (+3,3 %,  $p = 0,49$ ). Новых случаев переломов и серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [142]. На 26-м Европейском эндокринологическом конгрессе было представлено описание двух клинических случаев пациентов с ПГПТ и назначением ромосозумаба сразу после ПТЭ. В обоих случаях через год после лечения отмечался значимый прирост Т-критерия, особенно в L1 – L4 (с -5,6 до -2,1 SD и с -4,1 до -2,8 SD, соответственно). В анамнезе у пациентов не было предшествующего приема бисфосфонатов, хотя одна пациентка получала до операции ралоксифен, а вторая – менопаузальную гормональную терапию. Остается неясным, какой прирост МПК отмечался бы у пациентов в отсутствие терапии [316].

В нашей работе мы не выявили значимого влияния терапии колекальциферолом на дооперационном этапе на развитие переломов после ПТЭ, что прежде всего связано с невысокой частотой назначения (всего 31,8 %), а также различными режимами и продолжительностью приема. В литературе представлена информация о том, что колекальциферол может способствовать приросту МПК в послеоперационном периоде. Ежедневное применение 1600 МЕ колекальциферола и 1000 мг карбоната кальция после ПТЭ в течение года приводит к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,6 % (ДИ [0,5; 6,0],  $p < 0,001$ ) и бедренной кости в целом на 2,8 % (ДИ [1,5; 4,7],  $p < 0,001$ ), в то время как в группе пациентов, получавших только 1000 мг

карбоната кальция, достигнут прирост на 3,0 % (ДИ [0,5; 6,2],  $p < 0,001$ ) и 2,1 % (ДИ [1,2; 4,3],  $p < 0,001$ ), соответственно. Тем не менее, статистической разницы между группами по данным параметрам не обнаружено. Единственным значимым различием являлось только изменение МПК в ультрадистальном отделе лучевой кости: у пациентов, получавших витамин D и кальций, наблюдалось увеличение МПК на 2,0 % (ДИ [-1,7; 5,4],  $p = 0,013$ ), а в группе, получавшей только кальций, значимого прироста МПК не произошло [242].

#### 4.4.2.4 Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем данные пациентов относились к разным периодам до операции, получаемая пациентами лекарственная терапия имела существенно разную длительность приема. Обследование на предмет послеоперационного течения костных осложнений ПГПТ проводилось в различных учреждениях. В связи с наличием пропусков в данных, в модель не включалась часть предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить обобщаемость моделей.

#### 4.4.3 Математическое моделирование в прогнозировании ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии

##### 4.4.3.1 Анализ общей когорты пациентов

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 %. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Характеристика общей группы пациентов

| Признак  |         | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|--|---------|-----|---|
| Пол  | Женский | 135 | 135 (90 %)                                    |
|  | Мужской | 15  | 15 (10 %)                                     |
| Возраст, годы  |         | 150 | 56 [42; 63]                                   |
| Переход в любую стадию ниже ХБП                        |         | 150 | 23 (15%)                                      |
| ИМТ исходно, кг/м <sup>2</sup>                         |         | 149 | 26,9 [23,1; 29,7]                             |
| иПТГ, пг/мл  |         | 150 | 171,3 [114,0; 456,6]                          |
| Кальций общий, ммоль/л                                 |         | 149 | 2,79 [2,68; 3,03]                             |
| Кальций ион., ммоль/л                                  |         | 118 | 1,35 [1,26; 1,50]                             |
| Фосфор, ммоль/л  |         | 144 | 0,84 [0,73; 0,94]                             |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут.                        |         | 70  | 8,338 [5,745; 9,986]                          |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                               |         | 130 | 95,0 [69,2; 139,8]                            |
| рСКФ исходная, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>              |         | 150 | 88 [71; 98]                                   |
| Мочевая кислота, ммоль/л                               |         | 116 | 314,19 [263,83; 385,11]                       |
| Мочевина, ммоль/л                                      |         | 141 | 4,6 [4,0; 5,7]                                |
| ХС, ммоль/л  |         | 147 | 5,54 [4,59; 6,07]                             |
| ЛПНП, ммоль/л  |         | 140 | 3,390 [2,682; 4,112]                          |
| ЛПВП, ммоль/л  |         | 126 | 1,340 [1,096; 1,658]                          |
| ТГ, ммоль/л  |         | 142 | 1,12 [0,86; 1,75]                             |
| Остеокальцин, нг/мл                                    |         | 116 | 47,84 [31,03; 123,17]                         |
| Бета-кросслапс, нг/мл                                  |         | 117 | 0,771 [0,460; 1,530]                          |
| 25(ОН)D, нг/мл   |         | 87  | 20,2 [15,7; 28,2]                             |
| Гемоглобин, г/л  |         | 150 | 134 [124; 144]                                |
| SD (Т-кр.) ≤ -2,5<br>SD (Z-кр.) < -2,0                 |         | 149 | 107 (72 %)                                    |
| Наличие ХБП  |         | 150 | 80 (53 %)                                     |
| Длительность ХБП (не снижения рСКФ), мес.              |         | 135 | 0 [0; 3]                                      |
| Длительность рСКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , мес. |         | 145 | 0 [0; 0]                                      |
| Нарушение углеводного обмена                           |         | 148 | 20 (14 %)                                     |
| Колекальциферол (до операции)                          |         | 150 | 46 (31 %)                                     |
| Бисфосфонаты   |         | 150 | 7 (5 %)                                       |
| Деносунаб  |         | 150 | 20 (13 %)                                     |
| Цинакальцет  |         | 150 | 36 (24 %)                                     |
| рСКФ через 1 год, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>           |         | 150 | 84 [69; 96]                                   |
| Послеоперационная гипокальциемия                       |         | 150 | 78 (52 %)                                     |
| Нефролитиаз/нефрокальциноз                             |         | 149 | 89 (60 %)                                     |
| САД, мм рт.ст.   |         | 150 | 122 [120; 160]                                |
| ДАД, мм рт.ст.   |         | 150 | 80 [80; 90]                                   |
| АГ степень   | 0       | 150 | 92 (61 %)                                     |
|  | 1       | 150 | 15 (10 %)                                     |
|  | 2       | 150 | 17 (11 %)                                     |

| Признак                              |             | N   | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%) |
|--------------------------------------|-------------|-----|---|
|                                      | 3           | 150 | 26 (17 %)                                     |
| ОИМ                                  |             | 150 | 3 (2 %)                                       |
| ОНМК                                 |             | 150 | 3 (2 %)                                       |
| Аритмия                              |             | 150 | 13 (9 %)                                      |
| Клапанные повреждения                |             | 150 | 7 (5 %)                                       |
| ХСН                                  |             | 150 | 22 (15 %)                                     |
| Гипопаратиреоз транзиторный          |             | 150 | 43 (29 %)                                     |
| иАПФ                                 |             | 150 | 14 (9 %)                                      |
| БРА                                  |             | 150 | 41 (27 %)                                     |
| БКК                                  |             | 79  | 21 (27 %)                                     |
| Гистология                           | АО          | 150 | 7 (5 %)                                       |
|                                      | Аденома     | 150 | 132 (88 %)                                    |
|                                      | Гиперплазия | 150 | 7 (5 %)                                       |
|                                      | Карцинома   | 150 | 4 (3 %)                                       |
| Альфакальцидол, мкг/сут.             |             | 150 | 0,50 [0; 1,00]                                |
| Препараты карбоната кальция, мг/сут. |             | 150 | 0 [0; 1000]                                   |
| Колекальциферол (после операции)     |             | 150 | 4 [2; 19]                                     |

Примечание – рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; иПТГ – интактный паратгормон; ХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АО – атипическая опухоль.

Далее нами проведен сравнительный анализ двух групп: со снижением послеоперационной рСКФ (группа 1, n = 23) и без него (группа 2, n = 127) (Таблица 48). Статистически значимые различия были получены для уровней общего кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, а также приема препаратов кальция и альфакальцидола в послеоперационном периоде.

Таблица 48 – Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием ухудшения фильтрационной функции почек через 12 месяцев после паратиреоидэктомии

| Признак  |         | N  | Группа 1<br>Снижение рСКФ<br>Me [Q1; Q3] / n<br>(%) | N   | Группа 2<br>Отсутствие<br>снижения рСКФ<br>Me [Q1; Q3] / n<br>(%) | p                   |
|--|---------|----|---|-----|---|---------------------|
| Пол  | Женский | 23 | 22 (96 %)   | 127 | 113 (89 %)  | 0,469 <sup>1</sup>  |
|  | Мужской | 23 | 1 (4 %)   | 127 | 14 (11 %)   |                     |
| Возраст, годы  |         | 23 | 60 [52; 62]   | 127 | 55 [41; 63]   | 0,097 <sup>2</sup>  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                   |         | 23 | 27,1 [23,5; 28,6]                                   | 126 | 26,9 [23,3; 30,0]   | 0,864 <sup>2</sup>  |
| иПТГ, пг/мл  |         | 23 | 738,4<br>[251,1; 1382,0]                            | 127 | 159,6<br>[113,3; 315,1]   | 0,001 <sup>2</sup>  |
| Са общий, ммоль/л  |         | 23 | 3,23 [2,86; 3,55]                                   | 126 | 2,77 [2,65; 2,99]   | <0,001 <sup>2</sup> |
| Са ион., ммоль/л   |         | 19 | 1,54 [1,34; 1,64]                                   | 99  | 1,33 [1,26; 1,42]   | 0,001 <sup>2</sup>  |
| Фосфор, ммоль/л  |         | 23 | 0,71 [0,67; 0,88]                                   | 121 | 0,85 [0,75; 0,96]   | 0,005 <sup>2</sup>  |
| Кальций в сут. моче,<br>ммоль/сут.                       |         | 6  | 7,34<br>[5,513; 9,324]                              | 64  | 8,338<br>[6,255; 10,050]  | 0,769 <sup>2</sup>  |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                                 |         | 23 | 182,0<br>[123,0; 290,5]                             | 107 | 84,0<br>[66,5; 115,0]   | <0,001 <sup>2</sup> |
| рСКФ исходная,<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>             |         | 23 | 81 [58; 94]   | 127 | 88 [74; 98]   | 0,096 <sup>2</sup>  |
| Мочевая кислота, ммоль/л                                 |         | 22 | 350,29<br>[297,12; 431,31]                          | 94  | 311,93<br>[261,37; 379,40]  | 0,045 <sup>2</sup>  |
| Мочевина, ммоль/л  |         | 22 | 5,4 [4,5; 7,2]                                      | 119 | 4,4 [3,9; 5,5]  | 0,015 <sup>2</sup>  |
| ХС, ммоль/л  |         | 23 | 5,77 [4,13; 6,49]                                   | 124 | 5,48 [4,72; 6,04]   | 0,502 <sup>2</sup>  |
| ЛПНП, ммоль/л  |         | 23 | 3,455<br>[2,388; 4,229]                             | 117 | 3,380<br>[2,700; 4,100]   | 0,928 <sup>2</sup>  |
| ЛПВП, ммоль/л  |         | 19 | 1,264<br>[1,089; 1,639]                             | 107 | 1,340<br>[1,103; 1,661]   | 0,515 <sup>2</sup>  |
| ТГ, ммоль/л  |         | 23 | 1,14 [0,95; 2,28]                                   | 119 | 1,11 [0,81; 1,67]   | 0,073 <sup>2</sup>  |
| Остеокальцин, нг/мл                                      |         | 14 | 288,95<br>[205,97; 300,00]                          | 102 | 47,33<br>[30,59; 80,13]   | <0,001 <sup>2</sup> |
| Бета-кросслапс, нг/мл                                    |         | 14 | 1,735<br>[0,655; 3,052]                             | 103 | 0,760<br>[0,449; 1,240]   | 0,019 <sup>2</sup>  |
| 25(ОН)D, нг/мл   |         | 11 | 17,8 [12,4; 24,9]                                   | 76  | 20,9 [15,8; 28,1]   | 0,348 <sup>2</sup>  |
| Гемоглобин, г/л  |         | 23 | 133 [120; 142]                                      | 127 | 134 [125; 144]  | 0,529 <sup>2</sup>  |
| SD (Т-кр.) ≤ -2,5 /<br>SD (Z-кр.) < -2,0                 |         | 23 | 22 (96 %)   | 126 | 85 (67 %)   | 0,005 <sup>1</sup>  |
| Наличие ХБП  |         | 23 | 13 (57 %)   | 127 | 67 (53 %)   | 0,822 <sup>2</sup>  |
| Длительность ХБП (не<br>снижения СКФ), мес.              |         | 20 | 0 [0; 5]  | 115 | 0 [0; 3]  | 0,810 <sup>2</sup>  |
| Длительность СКФ<60<br>мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , мес. |         | 23 | 0 [0; 6]  | 122 | 0 [0; 0]  | 0,003 <sup>2</sup>  |

| Признак                              |             | N  | Группа 1<br>Снижение pСКФ<br>Me [Q1; Q3] / n<br>(%) | N   | Группа 2<br>Отсутствие<br>снижения pСКФ<br>Me [Q1; Q3] / n<br>(%) | p                   |
|--------------------------------------|-------------|----|---|-----|---|---------------------|
| Нарушение углеводного обмена         |             | 23 | 3 (13 %)  | 125 | 17 (14 %)   | 1,000 <sup>1</sup>  |
| Колекальциферол (до операции)        |             | 23 | 4 (17 %)  | 127 | 42 (33 %)   | 0,150 <sup>1</sup>  |
| Бисфосфонаты                         |             | 23 | 1 (4 %)   | 127 | 6 (5 %)   | 1,000 <sup>1</sup>  |
| Деносумаб                            |             | 23 | 8 (35 %)  | 127 | 12 (9 %)  | 0,003 <sup>1</sup>  |
| Цинакальцет                          |             | 23 | 8 (35 %)  | 127 | 28 (22 %)   | 0,194 <sup>1</sup>  |
| Послеоперационная гипокальциемия     |             | 23 | 13 (57 %)   | 127 | 65 (51 %)   | 0,658 <sup>1</sup>  |
| Нефролитиаз/<br>нефрокальциноз       |             | 23 | 12 (52 %)   | 126 | 77 (61 %)   | 0,490 <sup>1</sup>  |
| САД, мм рт.ст.                       |             | 23 | 125 [120; 140]                                      | 127 | 120 [120; 160]  | 0,855 <sup>2</sup>  |
| ДАД, мм рт.ст.                       |             | 23 | 80 [80; 90]   | 127 | 80 [80; 90]   | 0,509 <sup>2</sup>  |
| АГ степень                           | 0           | 23 | 14 (61 %)   | 127 | 78 (61 %)   | 0,593 <sup>1</sup>  |
|                                      | 1           | 23 | 4 (17 %)  | 127 | 11 (9 %)  |                     |
|                                      | 2           | 23 | 2 (9 %)   | 127 | 15 (12 %)   |                     |
|                                      | 3           | 23 | 3 (13 %)  | 127 | 23 (18 %)   |                     |
| ОИМ                                  |             | 23 | 0 (0 %)   | 127 | 3 (2 %)   | 1,000 <sup>1</sup>  |
| ОНМК                                 |             | 23 | 0 (0 %)   | 127 | 3 (2 %)   | 1,000 <sup>1</sup>  |
| Аритмия                              |             | 23 | 5 (22 %)  | 127 | 8 (6 %)   | 0,030 <sup>1</sup>  |
| Клапанные повреждения                |             | 23 | 3 (13 %)  | 127 | 4 (3 %)   | 0,073 <sup>1</sup>  |
| ХСН                                  |             | 23 | 5 (22 %)  | 127 | 17 (13 %)   | 0,336 <sup>1</sup>  |
| ГипоПТ транзиторный                  |             | 23 | 4 (17 %)  | 127 | 39 (31 %)   | 0,222 <sup>1</sup>  |
| иАПФ                                 |             | 23 | 3 (13 %)  | 127 | 11 (9 %)  | 0,452 <sup>1</sup>  |
| БРА                                  |             | 23 | 5 (22 %)  | 127 | 36 (28 %)   | 0,617 <sup>1</sup>  |
| БКК                                  |             | 8  | 2 (25 %)  | 71  | 19 (27 %)   | 1,000 <sup>1</sup>  |
| Гистология                           | АО          | 23 | 2 (9 %)   | 127 | 5 (4 %)   | 0,087 <sup>1</sup>  |
|                                      | Аденома     | 23 | 19 (83 %)   | 127 | 113 (89 %)  |                     |
|                                      | Гиперплазия | 23 | 0 (0 %)   | 127 | 7 (6 %)   |                     |
|                                      | Карцинома   | 23 | 2 (9 %)   | 127 | 2 (2 %)   |                     |
| Альфакальцидол, мкг/сут.             |             | 23 | 1,00 [1,00; 1,00]                                   | 127 | 0 [0; 1,00]   | <0,001 <sup>2</sup> |
| Препараты карбоната кальция, мг/сут. |             | 23 | 1000 [750; 2000]                                    | 127 | 0 [0; 1000]   | <0,001 <sup>2</sup> |
| Колекальциферол (после операции)     |             | 23 | 12 [4; 46]  | 127 | 4 [0; 11]   | 0,007 <sup>2</sup>  |

### Примечания

1 <sup>1</sup>Точный критерий Фишера, <sup>2</sup>Критерий Манна – Уитни.

2 Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/47 = 0,001$ .



3 pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EPI); ИМТ – индекс массы тела; иПТГ – интактный паратгормон; ХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АО – атипичная опухоль.

Для количественных признаков, показавших статистически значимые различия между двумя группами пациентов через 1 год после ПТЭ, определена информативность прогнозирования снижения pСКФ с помощью ROC-анализа (Рисунки 24 – 28).

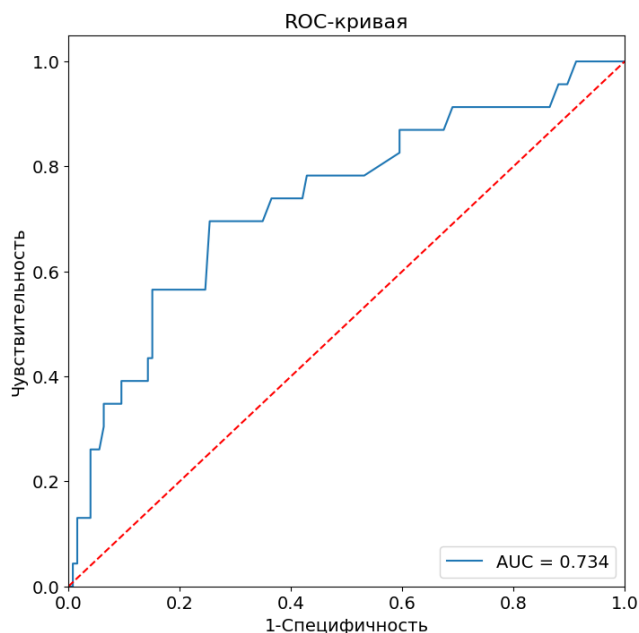


Рисунок 24 – ROC-анализ уровня общего кальция для прогнозирования снижения pСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

Для предоперационного уровня общего кальция AUC составила 0,734 (95 % ДИ 0,611 – 0,857), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, нами определена отрезная точка для данного параметра – 2,99 ммоль/л. Матрица классификации представлена в таблице 49. Были получены следующие 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 49 – Матрица классификации пациентов со сниженной и стабильной рСКФ через 12 месяцев после операции с использованием отрезной точки общего кальция, равной 2,99 ммоль/л

|                           |                     | Истина         |                   |
|---------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
|                           |                     | рСКФ снизилась | рСКФ не снизилась |
| Кальций общий,<br>ммоль/л | $\geq 2,99$ ммоль/л | 16             | 32                |
|                           | $< 2,99$ ммоль/л    | 7              | 94                |

Примечание – Размер выборки:  $n = 149$ ; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

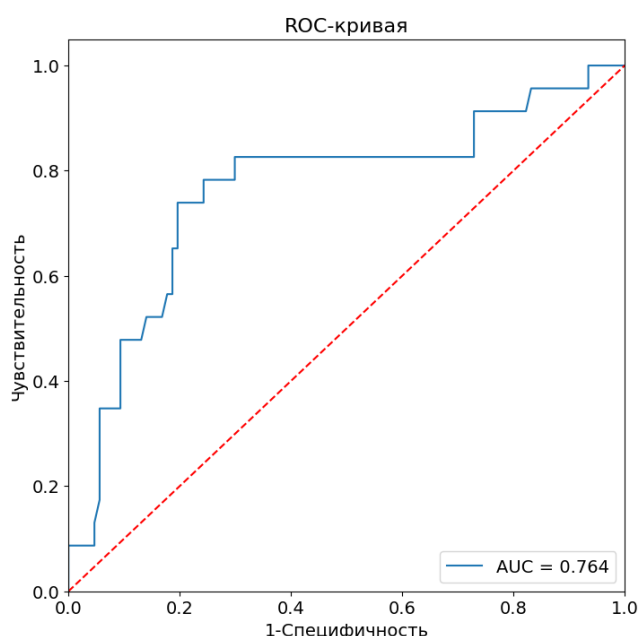


Рисунок 25 – ROC-анализ уровня щелочной фосфатазы в отношении прогнозирования снижения рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

Для предоперационного уровня щелочной фосфатазы 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 50. Получены следующие 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 50 – 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 | $\geq 129$ Ед/л | 17             | 21                |
|                          | $< 129$ Ед/л    | 6              | 86                |

Примечание – Размер выборки:  $n = 130$ ; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

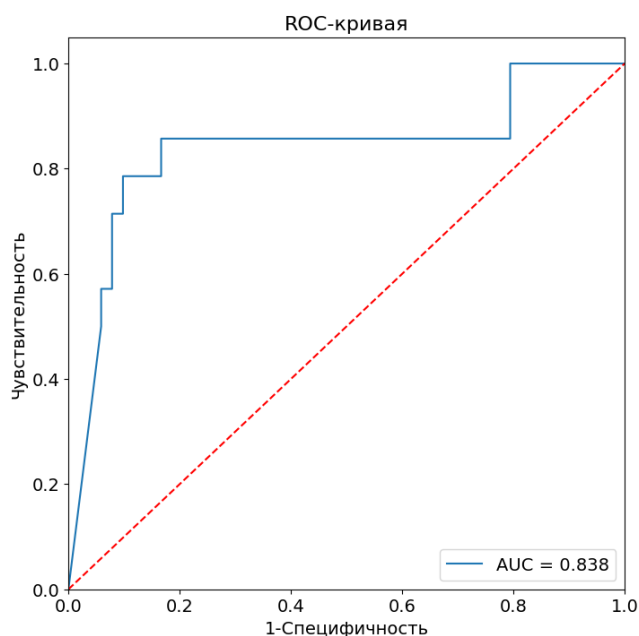


Рисунок 26 – ROC-анализ уровня остеокальцина для прогнозирования снижения рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

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 51. Получены следующие 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 51 – 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 | $\geq 124,9$ нг/мл | 12             | 17                |
|                     | $< 124,9$ нг/мл    | 2              | 85                |

Примечание – Размер выборки:  $n = 116$ ; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

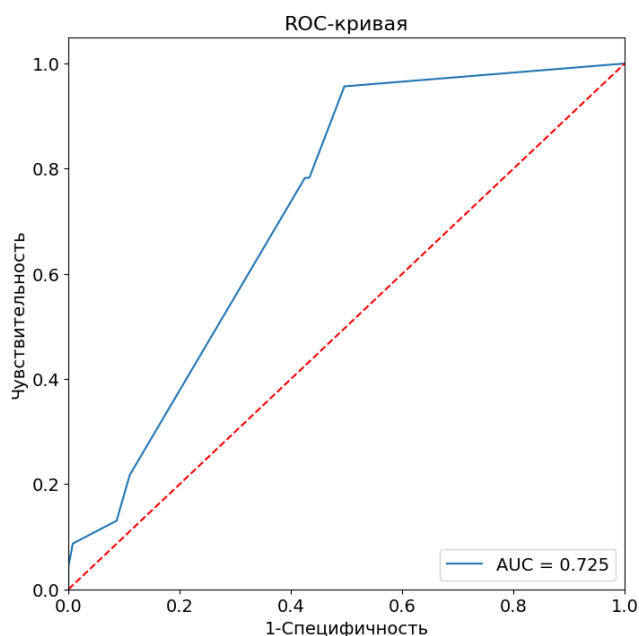


Рисунок 27 – ROC-анализ дозы альфакальцидола для прогнозирования снижения рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

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 52. 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 52 – 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 | $\geq 0,25$ мкг/сут. | 22             | 63                |
|                      | $< 0,25$ мкг/сут.    | 1              | 64                |

Примечание – Размер выборки:  $n = 150$ ; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

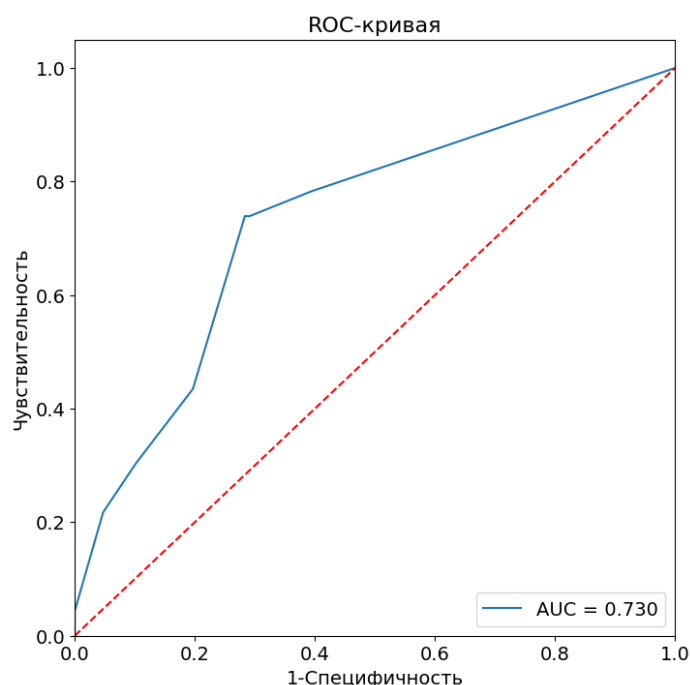


Рисунок 28 – ROC-анализ дозы препаратов карбоната кальция для прогнозирования снижения рСКФ через 1 год после паратиреоидэктомии

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 53. 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 53 – 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 | $\geq 1000$ мг /сут. | 17             | 36                |
|                   | $< 1000$ мг/сут.     | 6              | 91                |

Примечание – Размер выборки:  $n = 150$ ; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таким образом, для всех отрезных точек, представленных выше, наблюдались неудовлетворительные значения ПЦПР.

#### 4.4.3.2 Построение математической модели по прогнозированию послеоперационного ухудшения фильтрационной функции почек

Для повышения качества прогнозирования послеоперационного ухудшения фильтрационной функции почек была построена многомерная модель на основе классификатора «случайный лес». На первом этапе были обработаны пропущенные значения в данных. Количество пропусков представлено в таблице 54.

Таблица 54 – Количество пропусков в данных в исходной выборке

| Признак   | n   | %  |
|---|-----|----|
| Пол   | 150 | 0  |
| Возраст, годы   | 150 | 0  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                    | 149 | 1  |
| иПТГ, пг/мл   | 150 | 0  |
| Кальций общий, ммоль/л                                    | 149 | 1  |
| Кальций ион., ммоль/л                                     | 118 | 21 |
| Фосфор, ммоль/л   | 144 | 4  |
| Кальций в сут. моче, ммоль/сут.                           | 70  | 53 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                                  | 130 | 14 |
| рСКФ исходная, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                 | 150 | 0  |
| Мочевая кислота, ммоль/л                                  | 116 | 23 |
| Мочевина, ммоль/л   | 141 | 6  |
| ХС, ммоль/л   | 147 | 2  |
| ЛПНП, ммоль/л   | 140 | 7  |
| ЛПВП, ммоль/л   | 126 | 16 |
| ТГ, ммоль/л   | 142 | 5  |
| Остеокальцин, нг/мл                                       | 116 | 23 |
| Бета-кросслапс, нг/мл                                     | 117 | 22 |
| 25(ОН)D, нг/мл  | 87  | 42 |
| Гемоглобин, г/л   | 150 | 0  |
| SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ /<br>SD (Z-кр.) $< -2,0$           | 149 | 1  |
| Наличие ХБП   | 150 | 0  |
| Длительность ХБП (не снижения рСКФ), мес.                 | 135 | 10 |
| Длительность СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , мес. | 145 | 3  |
| Нарушение углеводного обмена                              | 148 | 1  |
| Колекальциферол до операции                               | 150 | 0  |
| Бисфосфонаты  | 150 | 0  |
| Деносумаб   | 150 | 0  |
| Цинакальцет   | 150 | 0  |
| Послеоперационная гипокальциемия                          | 150 | 0  |
| Нефролитиаз/нефрокальциноз                                | 149 | 1  |
| САД, мм рт.ст.  | 150 | 0  |
| ДАД, мм рт.ст.  | 150 | 0  |
| АГ степень  | 150 | 0  |
| ОИМ   | 150 | 0  |
| ОНМК  | 150 | 0  |
| Аритмия   | 150 | 0  |
| Клапанные повреждения                                     | 150 | 0  |
| ХСН   | 150 | 0  |
| ГипоПТ транзиторный                                       | 150 | 0  |

| Признак                              | n   | %  |
|--------------------------------------|-----|----|
| иАПФ                                 | 150 | 0  |
| БРА                                  | 150 | 0  |
| БКК                                  | 79  | 47 |
| Гистология                           | 150 | 0  |
| Альфакальцидол, мкг/сут.             | 150 | 0  |
| Препараты карбоната кальция, мг/сут. | 150 | 0  |
| Колекальциферол (после операции)     | 150 | 0  |

Примечание – рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела; иПТГ – интактный паратгормон; ХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АО – атипичская опухоль; гипоПТ – гипопаратиреоз.

Признаки с количеством пропусков 10 % и менее были заполнены медианами и модами:

- Ме (ИМТ) = 26,9 кг/м<sup>2</sup>,
- Ме (Кальций общий) = 2,79 ммоль/л,
- Ме (Фосфор) = 0,84 ммоль/л,
- Ме (Мочевина) = 4,6 ммоль/л,
- Ме (ХС) = 5,54 ммоль/л,
- Ме (ЛПНП) = 3,390 ммоль/л,
- Ме (ТГ) = 1,12 ммоль/л,
- Ме (Длительность рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = 6 мес. среди пациентов, у которых рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- Ме (Длительность ХБП (не снижения рСКФ)) = 3 мес. среди пациентов, у которых ХБП (не снижения рСКФ)



- $\text{Mode (SD (Т-кр.)} \leq -2,5 / \text{SD (Z-кр.)} < -2,0) = \text{«1»}$
- $\text{Mode («Нарушение углеводного обмена»)} = \text{«0»}$
- $\text{Mode («Нефролитиаз/ нефрокальциноз»)} = \text{«1»}$

Признаки с долей пропусков от 10 % до 20 % были заполнены с помощью линейных регрессионных моделей:

1. Анализируемый отклик – ЛПВП. Предиктор – ХС, ЛПНП, ТГ. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ):

$$x_{\text{ЛПВП}} = -0,653 * x_{\text{ЛПНП}} + 0,699 * x_{\text{ХС}} - 0,352 * x_{\text{ТГ}} + 0,350$$

2. Анализируемый отклик – щелочная фосфатаза. Предиктор – остеокальцин. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ):

$$x_{\text{ЩФ}} = 1,181 * x_{\text{ОК}} + 35,182$$

Признаки, у которых доля пропусков была более 20 %, были исключены из дальнейшего анализа.

Выборка была разделена на обучающую и тестовую в соотношении 7:3. 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).

Анализируемые предикторы:

1. Пол
2. Возраст на момент операции, лет
3. ИМТ, кг/м<sup>2</sup>
4. иПТГ, пг/мл
5. Са общий, ммоль/л
6. Фосфор, ммоль/л
7. Щелочная фосфатаза, ед/л

8. pСКФ исходная, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
9. Мочевина, ммоль/л
10. ХС, ммоль/л
11. ЛПНП, ммоль/л
12. ЛПВП, ммоль/л
13. ТГ, ммоль/л
14. Гемоглобин, г/л
15. SD (Т-кр.)  $\leq -2,5$  / SD (Z-кр.)  $< -2,0$
16. Длительность ХБП (не снижения pСКФ), мес.
17. Длительность pСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мес.
18. Наличие нефролитиаза/ нефрокальциноза
19. САД, мм рт.ст.
20. ДАД, мм рт.ст.
21. Наличие ОИМ в анамнезе
22. Наличие ОНМК в анамнезе
23. Наличие аритмии в анамнезе
24. Наличие клапанных повреждений
25. Наличие ХСН
26. Прием колекальциферола до операции
27. Прием бисфосфонатов
28. Прием деносумаба
29. Прием цинакальцета
30. Развитие послеоперационной гипокальциемии
31. Развитие транзиторного гипопаратиреоза
32. Прием препаратов из группы иАПФ
33. Прием препаратов из группы БРА
34. Доза альфакальцидола после операции, мкг/сут.
35. Доза препаратов карбоната кальция после операции, мг/сут.
36. Прием колекальциферола после операции

## 37. Результаты гистологического исследования.

Далее с помощью метода «случайный лес» была построена модель с 15 деревьями-решений глубины 5, в которой использовались 30 предикторов:

1. Возраст на момент операции, лет
2. ИМТ, кг/м<sup>2</sup>
3. иПТГ, пг/мл
4. Са общий, ммоль/л
5. Фосфор, ммоль/л
6. ЩФ, Ед/л
7. рСКФ исходная, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
8. Мочевина, ммоль/л
9. ХС, ммоль/л
10. ЛПНП, ммоль/л
11. ЛПВП, ммоль/л
12. ТГ, ммоль/л
13. Гемоглобин, г/л
14.  $SD (T-кр.) \leq -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0$
15. Наличие нефролитиаза/нефрокальциноза
16. Длительность ХБП (не снижения рСКФ), мес.
17. Исходная длительность рСКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мес.
18. САД, мм рт.ст.
19. ДАД, мм рт.ст.
20. Наличие аритмий в анамнезе
21. Наличие клапанных повреждений
22. Наличие ХСН
23. Терапия деносумабом
24. Прием цинакальцета
25. Развитие послеоперационной гипокальциемии
26. Развитие транзиторного гипопаратиреоза

27. Прием альфакальцидола после операции, мкг/сут.
28. Прием препаратов карбоната кальция после операции, мг/сут.
29. Прием колекальциферола после операции
30. Результаты гистологического заключения.

Матрица классификации представлена в таблице 55. Операционные характеристики модели составили 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 %. Таким образом, все операционные характеристики, полученные на тестовой выборке, попали в ДИ операционных характеристик обучающей выборки, что свидетельствует об успешной валидации модели. ПЦПР разработанной модели статистически значимо выше ПЦПР для полученных ранее отрезных точек по отдельным факторам. 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 %.

Таблица 55 – 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.

#### 4.4.3.3 Обсуждение результатов раздела

Почки относятся к основным «органам-мишеням» при ПГПТ, так как стойкие нарушения минерального обмена неизбежно влияют на их структуру и функциональную активность [8]. Логично предположить, что нормализация кальций-фосфорного обмена после успешной операции должна предотвращать дальнейшее ухудшение и, более того, способствовать улучшению состояния почек, однако так происходит не во всех случаях. По данным крупного исследования Mollerup C.L. и соавт. с включением 674 пациентов с ПГПТ было показано, что ОР камнеобразования до операции составляет 40 (95% доверительный интервал от 31 до 53), после операции – 16 (от 12 до 23), и повышение риска по сравнению с общей популяцией сохраняется еще минимум в течение 10 лет после ПТЭ. Частота стойкой ремиссии нефролитиаза составила 90,4 % через 20 лет после операции среди пациентов с ПГПТ против 98,7 % в контрольной группе [227].

Несмотря на то, что одним из абсолютных показаний к ПТЭ является снижение  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , исследования по эффективности хирургического лечения в отношении стабилизации фильтрационной функции почек пока лимитированы. По данным Bollerslev J. и соавт., а также Rao D.S. и соавт., статистически значимых улучшений показателей  $\text{pСКФ}$  после операции у пациентов с бессимптомным течением заболевания не отмечалось [43, 268].

В ретроспективном исследовании Tassone F. и соавт. пациенты были разделены на две группы в зависимости от дооперационного уровня  $\text{pСКФ}$ : группа 1 ( $n = 95$ ,  $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ), группа 2 ( $n = 14$ ,  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) со сроком наблюдения 2 года. У пациентов из группы 1 значимых различий с послеоперационными показателями не наблюдалось, в то время как в группе 2 продемонстрировано ухудшение показателей  $\text{pСКФ}$  ( $p < 0,0003$ ). К сожалению, в статье авторы не указали суммарную частоту данных изменений. Многомерный линейный регрессионный

анализ показал, что статистически значимыми предикторами снижения рСКФ через 2 года являлись САД и исходная рСКФ [318].

В соответствии с нашими результатами, частота значимого ухудшения рСКФ через год после ПТЭ составила 15 %. Как и в работе Tassone F. и соавт., исходная рСКФ вошла в список значимых предикторов, используемых в модели. Однако, помимо САД мы дополнительно использовали значения ДАД, хотя статистически значимых различий по этим показателям между группами не было. Можно предположить, что различия по данным параметрам были нивелированы за счет нефропротективной терапии препаратами из групп иАПФ, БРА и БКК, которые применялись в 9 %, 27 % и 27 % случаев, соответственно.

Аналогичные результаты были получены Nair C.G. и соавт., исследовавших 145 пациентов с ПГПТ, из которых у 44 была ХБП С3 – С5 [234]. По результатам многомерного линейного регрессионного анализа, статистически значимыми предикторами снижения рСКФ являются возраст, уровень общего кальция, наличие АГ и почечных осложнений (нефролитиаз, нефрокальциноз и повышенная эхогенность коркового вещества почек при УЗИ). Авторы не указывают срок прогнозирования. В нашей работе практически все перечисленные признаки вошли в список предикторов построенной модели, исключением стала повышенная эхогенность коркового вещества почек, которую мы не оценивали.

Обе исследовательские группы (Tassone F. и соавт., а также Nair C.G. и соавт.) не представили метрики своих регрессионных моделей, поэтому оценить их эффективность не представляется возможным [234, 318].

Хроническое повышение ПТГ приводит к подавлению костеобразования и гиперстимуляции резорбции [174]. Интенсивность костного ремоделирования, а значит и тяжесть костных нарушений, можно косвенно оценить по маркерам ремоделирования, среди которых наиболее часто используются щелочная фосфатаза, остеокальцин и бета-кросслапс [289]. У пациентов с ПГПТ и сниженной рСКФ, как правило, наблюдаются более выраженные нарушения

кальций-фосфорного обмена и костной ткани. Walker M.D. и соавт. продемонстрировали гистоморфометрические доказательства того, что среди пациентов с ПГПТ наличие ХБП определяет большую тяжесть костной патологии по сравнению с лицами с сохранной фильтрационной функцией почек [341]. Пациенты с ХБП подвержены внескелетной кальцификации – дополнительному фактору риска почечного повреждения, в патогенезе которого все больше внимания уделяется молекулярным ассоциациям с процессами костного ремоделирования. Белки, характерные для костной ткани, в ряде случаев обнаруживаемые в атеросклеротических бляшках, позволяют предположить, что кальцификация является активно регулируемым процессом, при котором сосудистая клетка приобретает остеобластоподобные клеточные функции, секретируя остеоидный матрикс. Более того, воздействие на ГМК высокими концентрациям внутриклеточного кальция и фосфата *in vitro* ассоциировано с их дифференциацией в клетки остеогенного ряда и с активацией генов, участвующих в минерализации и отложении солей кальция [10, 146].

Вышесказанное не противоречит нашим результатам. У пациентов со значимым снижением рСКФ после операции определялись более высокие исходные уровни остеокальцина и щелочной фосфатазы, а различия по уровням бета-кросслапса находились на уровне статистической тенденции. Это указывает на более активную костную резорбцию у пациентов из группы 1, что в долгосрочном периоде могло негативно повлиять на функциональную активность почек.

Ранее комплексный анализ принимаемой терапии в отношении динамики фильтрационной функции почек после операции не проводился, что является преимуществом нашего исследования. Нами было продемонстрировано значимое влияние послеоперационной терапии активным метаболитом витамина D и препаратами кальция. Пациенты, получавшие большие дозы альфакальцидола и/или карбоната кальция, по сравнению с лицами без терапии

или меньшими дозами, чаще характеризовались ухудшением рСКФ. По данным литературы, назначение альфакальцидола или кальцитриола в дозе 0,25 мкг в сутки при ХБП 3 – 5 не сопровождалось значимым прогрессированием почечной недостаточности [131, 269]. В то же время к одному из основных побочных эффектов метаболитов/аналогов витамина D относится именно гиперкальциемия. По данным метаанализа 9 исследований с участием 799 пациентов по изучению безопасности активных метаболитов витамина D у пациентов с ХБП 3 – 5 и ВГПТ, частота гиперкальциемии на терапии варьировала от 1,1 до 43,3 % по сравнению с 0 – 3,4 % в группе плацебо. Прием терапии был ассоциирован с 6,6-кратной большей вероятностью гиперкальциемии по сравнению с плацебо (отношение шансов: 6,63, 95 % ДИ 2,37 – 18,55,  $p < 0,001$ ). В данный метаанализ вошли работы с применением парикальцитолола в дозе 7 – 14 мкг в неделю и альфакальцидола 1,75 – 7,0 мкг в неделю при сроке наблюдения от 16 недель до 2 лет [69]. Схожее дозозависимое влияние отмечено и для препаратов кальция. Назначение небольших доз карбоната кальция 750 мг в сутки не сопровождалось статистически значимым нарастанием уровня креатинина крови [254]. Однако в исследовании женщин в возрасте 46 – 55 лет, рандомизированных в группы с назначением 1000 мг, 2000 мг элементарного кальция в сутки, либо плацебо, статистически значимое увеличение сывороточного креатинина было отмечено именно на терапии, что согласуется с нашими результатами и рассчитанной отрезной точкой в 1000 мг в сутки [94]. Механизм, посредством которого препараты кальция повышают уровень креатинина в крови, до конца не известен. Среди выдвигаемых гипотез – развитие легкой вазоконстрикции вследствие усиления кальциурии, а также индукция натрийуреза ионами кальция, что может приводить к умеренной дегидратации и повышению риска кальцификации клубочков [34]. В частности, было высказано предположение, что гломерулосклероз и атеросклероз имеют общие механизмы, а повышенная сосудистая кальцификация рассматривается как основной механизм сердечно-



сосудистых событий при терапии препаратами кальция [233, 293].

Добавление препаратов кальция может увеличить уровень креатинина без прямого влияния на функцию почек. Так, в работе Agarwal R. и соавт., назначение парикальциола приводило к нарастанию креатинина сыворотки крови со скоростью 0,010 мг/дл/сутки, а креатинина в моче – со скоростью 17,6 мг/сутки. При этом клиренс креатинина не изменялся. Авторы предположили, что это могло быть связано именно с модуляцией VDR, однако механизм остается не ясен [27].

Использование машинного обучения для построения прогностических моделей находит все больший отклик в различных областях медицины [192]. Метод «случайного леса», который был использован для построения прогностической модели, представляет собой эффективный алгоритм машинного обучения, объединяющий преимущества ансамблевых методов и деревьев решений. К преимуществам метода относятся высокая способность к обобщению по сравнению с одиночными деревьями решений [215], отсутствие требований к нормализации входных данных, способность к уменьшению размера признакового пространства. К недостаткам метода «случайный лес» относят склонность к переобучению в связи с наличием сложной разделяющей поверхности и трудности в интерпретации модели [106]. Для интерпретации прогноза модели следует использовать дополнительные библиотеки, например, LIME [272]. Тем не менее, высокие операционные характеристики полученной модели, большой охват предикторов позволяют рекомендовать ее для практического здравоохранения.

#### 4.4.3.4 Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем данные пациентов относились к разным периодам до операции, а получаемая пациентами лекарственная терапия имела существенно разную длительность приема. В связи с наличием пропусков в данных пришлось не включать в модели часть

предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить обобщаемость моделей. Оценка рСКФ проводилась через 12 месяцев, а не через 3 месяца, как обозначено в рамках концепции KDIGO 2017 и 2024 гг., в связи с ограниченной доступностью данных пациентов через 3 месяца.

## **5 Заключение**

Изучение эпидемиологических характеристик ПГПТ на территории Российской Федерации имеет важное значение для улучшения качества оказания медицинской помощи в данной популяции пациентов. Оценка распространенности и заболеваемости ПГПТ в различных регионах страны позволяет выявить группы риска и разработать целевые программы по профилактике и ранней диагностике заболевания. Эпидемиологические данные также помогают определить возрастные и гендерные особенности патологии, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному использованию ресурсов здравоохранения. Кроме того, сбор и анализ эпидемиологических данных с включением большого количества пациентов необходимы для выделения наиболее значимых проблем по диагностике и лечению ПГПТ с последующей разработкой новых подходов и алгоритмов для их преодоления.

За время работы онлайн-версии Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга ПГПТ значительно возросло количество новых «уникальных» пациентов в различных регионах Российской Федерации, что в целом указывает на постепенное улучшение диагностики данного заболевания на территории страны. После реализации онлайн-формата ввода данных изменения коснулись не только количества зарегистрированных пациентов, но и самой анкеты. С одной стороны, в нее вносились дополнительные поля, что, безусловно, усложняло ее заполнение, с другой стороны, поэтапно внедрялись и продолжают внедряться инструменты для устранения систематических ошибок ввода данных и повышения качества/полноты информации, в том числе в формате СППВР. Анализ

заполненных карт на конец 2023 года показал удовлетворительные результаты. Подобное динамическое развитие Базы данных необходимо для получения объективной информации по различным формам ПГПТ на территории страны, дальнейшего планирования и повышения качества оказания медицинской помощи.

У большинства пациентов, зарегистрированных в Базе данных, отмечается симптомная форма ПГПТ с наличием клинически значимых гиперкальциемии и гиперкальциурии, а также подтвержденных скелетных и/или висцеральных осложнений, тогда как частота заболевания с бессимптомным течением составила всего 22,1 % случаев. Преобладание симптомной формы свидетельствует о сравнительно поздней (отсроченной) диагностике заболевания, что, прежде всего, связано с отсутствием рутинного скринингового анализа кальциемии в Российской Федерации. Помимо высокой частоты классических осложнений ПГПТ выявлена высокая распространенность ССЗ, особенно АГ. При этом, именно кардиоваскулярная патология становится основной причиной повышенной смертности в данной когорте больных. По нашим данным, хирургическое вмешательство выполнено у 53,1 % больных, среди прооперированных лиц у большинства была достигнута ремиссия. Сравнительно невысокий процент хирургического лечения, вероятно, можно объяснить отсутствием динамической информации о пациентах, первоначально включенных в Базу данных на момент манифестации заболевания. С другой стороны, это может указывать на низкую доступность высокоспециализированной медицинской помощи в регионах.

По результатам анализа Базы данных нПГПТ был зарегистрирован в 11,4 % наблюдений. Это может быть связано с тем, что в текущей работе объем выборки для сравнительного анализа был сокращен. В группу нПГПТ вошли пациенты при условии всех доступных показателей кальция в РИ, а в гиперкальциемическую группу – лица со всеми доступными показателями кальция выше РИ лаборатории. 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. Нормокальциемический вариант заболевания, несмотря на нормальные уровни кальция в сыворотке крови, характеризуется многочисленными осложнениями заболеваниями. По результатам анализа Базы данных пациенты со стойкой нормокальциемией имели сопоставимую частоту осложнений со стороны скелета и почек по сравнению с лицами с гиперкальциемией, кроме того отмечался высокий процент ССЗ (43,5 %).

Для улучшения дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ нами были разработаны протоколы коротких функциональных проб с альфакальцидолом/кальцитриолом и гидрохлоротиазидом, что особенно важно для госпитализированных больных в виду ограниченного времени пребывания в стационаре. Ожидаемо, пациенты с нПГПТ характеризовались более низкими значениями сывороточного кальция, суточной кальциурии и иПТГ, а также более высокими уровнями фосфора. Но при этом, так же, как и при анализе Базы данных, часто отмечались «классические» осложнения заболевания. По результатам нашего исследования было показано, что в большинстве случаев нПГПТ прием активных метаболитов/аналогов витамина D или гидрохлоротиазида сопровождался развитием гиперкальциемии к 4 суткам после инициации пробы, что стало ценным диагностическим критерием в дополнение к отсутствию нормализации иПТГ. Модифицированные функциональные пробы с данными лекарственными препаратами позволили установить диагноз ПГПТ в 51,1 % случаев при нормокальциурии и в 75 % при гиперкальциурии, что свидетельствует об их диагностической ценности. Важно подчеркнуть, что среди прооперированных больных не было ни одного случая расхождения гистологического диагноза с результатами пробы.

С учетом актуальности дифференциальной диагностики нПГПТ, в соответствии с клиническими рекомендациями нами была разработана СППВР для врачей-эндокринологов, работающих в учреждениях различного уровня. Данная автоматизированная система учитывает основные характеристики показателей кальций-фосфорного обмена, что обеспечивает правильность определения показаний и этапности функциональных проб (при необходимости), что является ее ключевым преимуществом по сравнению с существующими аналогами. Результаты валидации программы свидетельствуют о ее высокой диагностической точности, и позволяют рекомендовать ее для применения в клинической практике.

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. Основными признаками, позволяющими дифференцировать МЭН1-ассоциированный ПГПТ, являются возраст пациентов, отягощенный наследственный анамнез, количество образований ОЩЖ и их гистологические характеристики, а также наличие в анамнезе рецидива ПГПТ после хирургического лечения. Данные признаки вошли в предложенную модель, которая продемонстрировала высокую классификационную способность на обучающей выборке. Кроме того, нами были выявлены особенности поражения кортикальной кости у пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ (более низкие показатели толщины и поверхностной плотности кортикальной кости по сравнению с пациентами со спорадическим ПГПТ). Результаты 3D моделирования не были включены в прогностическую модель ввиду ограниченного количества данных. Однако они представляются крайне

перспективными, так как могут стать значимым клиническим маркером, отличающим пациентов с МЭН1-ассоциированным ПГПТ. Дальнейшее совершенствование модели будет способствовать принятию более взвешенного решения при направлении на генетическое исследование и, таким образом, повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ПГПТ.

Несмотря на то, что консервативное лечение при ПГПТ не является патогенетическим, оно может применяться для коррекции гиперкальциемии и профилактики гиперкальциемических кризов, а также снижения темпов костной резорбции. Эндокринологи должны быть осведомлены о вариантах лечения пациентов, если операция откладывается по каким-либо причинам. Цинакальцет остается препаратом выбора для коррекции ПГПТ-ассоциированной гиперкальциемии, в то время как бисфосфонаты или деносумаб помимо гипокальциемического эффекта способны улучшить показатели МПК. Комбинированную терапию цинакальцетом и антирезорбтивными препаратами следует рассматривать в тех случаях, когда их изолированное назначение не позволяет достичь вышеуказанных целей. По результатам анализа Базы данных медикаментозная терапия назначалась в 29,9 %, из них в большинстве случаев использовался колекальциферол (41,1 %). Бисфосфонаты в различных формах принимали 40,6 % пациентов (преимущественно алендронат), в то время как цинакальцет и деносумаб – в 15,1 % и 9,4 % случаев, соответственно. С учетом преобладания симптомных форм, сопровождаемых значимой гиперкальциемией и гиперкальциурией, частота назначения цинакальцета не соответствовала реальной потребности в препарате, что также было продемонстрировано и на выборке специализированного отделения. На наш взгляд, низкий процент назначения цинакальцета по месту жительства может быть объяснен как недостаточным опытом ведения пациентов с умеренной и тяжелой ПГПТ-ассоциированной гиперкальциемией, так и низким уровнем лекарственного обеспечения в различных регионах страны.

В соответствии с нашими результатами, значимый ответ на цинакальцет в дозе 30 – 60 мг в сутки (снижение более чем на 0,25 ммоль/л от исходных значений) наблюдался в менее чем 40 % случаев. Вероятно, это было связано с ограниченными сроками госпитализации, которые не позволяют безопасно нарастить дозу до максимально возможной при сохранении удовлетворительной переносимости. Взаимосвязи между ИГХ экспрессией CaSR, VDR и АМА с тяжестью гиперкальциемии и эффективностью ответа на терапию кальцимиметиками нами получено не было.

Отсроченный гипокальциемический эффект цинакальцета, невозможность быстрого наращивания дозы вследствие плохой переносимости препарата ограничивают его использование в качестве монотерапии при угрозе гиперкальциемического криза. В то же время, лечение пациентов с жизнеугрожающей гиперкальциемией имеет решающее значение ввиду высокого процента летального исхода. Гиперкальциемический криз при ПГПТ, безусловно, остается показанием для проведения ПТЭ в срочном порядке. Консервативная терапия в этом случае должна рассматриваться как «подготовка» к хирургическому лечению и проводиться в условиях специализированных отделений или блока интенсивной терапии. По нашим данным, наиболее эффективной стратегией при жизнеугрожающей гиперкальциемии является введение деносумаба 60 мг, которое сопровождается как значимым снижением уровня кальция крови (вплоть до нормокальциемии), так и стабилизацией фильтрационной функции почек, что можно рассматривать в качестве «непрямого» нефропротективного эффекта. К неоспоримому преимуществу деносумаба по сравнению с бисфосфонатами можно отнести отсутствие ограничений для пациентов с сопутствующим хроническим заболеванием почек. Полученные результаты были использованы в разработке алгоритма ведения пациентов с тяжелой гиперкальциемией.

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, динамики состояния костной и почечной ткани.

Высокие показатели иПТГ, альбумин-скорректированного кальция, фосфора, 25(ОН) витамина D, а также факт приема колекальциферола или цинакальцета на дооперационном этапе ассоциированы с послеоперационной гипокальциемией. Использование колекальциферола на дооперационном этапе позволяет снизить риск гипокальцеимии в 2 – 12 раз. На основании полученных результатов была разработана многомерная модель, которая с высокой диагностической точностью позволяет прогнозировать развитие послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ. Внедрение калькулятора риска послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ, особенно с тяжелыми формами заболевания, способно повысить качество оказания медицинской помощи и может быть использовано для совершенствования клинических рекомендаций.

Хирургическое лечение ПГПТ помимо нормализации параметров кальций-фосфорного обмена, ведет к приросту МПК и снижению риска переломов. Тем не менее, несмотря на ремиссию заболевания, в послеоперационном периоде для ряда пациентов риски переломов остаются высокими. По нашим данным, наибольшей прогностической ценностью в отношении нового НЭП после ПТЭ обладает потеря МПК в периферическом отделе скелета, определяемая по абсолютным значениям МПК лучевой кости. Разработанная нами модель продемонстрировала удовлетворительную прогностическую ценность, 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 с проведением всех необходимых лабораторных и инструментальных исследований, что может потенциально улучшить прогноз и качество жизни. В качестве перспективных направлений для дальнейших исследований можно выделить анализ влияния до- и послеоперационной антирезорбтивной терапии на состояние костной ткани у пациентов с ПГПТ.

До настоящего времени в литературе не были представлены модели прогнозирования снижения функции почек после ПТЭ, которые можно было бы интегрировать в практическое здравоохранение. При этом их актуальность не вызывает сомнения. Используя такие модели, медицинские специалисты могут разрабатывать персонализированные планы лечения, учитывающие особенности состояния каждого пациента. В соответствии с полученными результатами среди наиболее значимых предикторов ухудшения фильтрационной функции почек нами выделены дооперационные уровни общего кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина крови, дозы препаратов кальция ( $> 1000$  мг/сутки) и альфакальцидола ( $> 0,25$  мкг/сутки), назначаемые после ПТЭ. С учетом обозначенных предикторов была разработана математическая модель, являющаяся первой в мире в данной области. Пациентам с прогнозом снижения рСКФ через 12 месяцев после ПТЭ должна быть рекомендована индивидуальная профилактика снижения почечной функции, а также более частое проведение инструментальных и лабораторных исследований для оценки структурных изменений в почках. Кроме того, у таких пациентов следует избегать высоких суточных доз альфакальцидола и препаратов кальция в течение продолжительного периода времени.

## 5.1 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 гидрохлортиазидом 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 исключая 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.

## 5.2 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 –  $\text{Ca}_{\text{корр.}} < 3$  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.endocrinentr.ru/kalkulyator-dlya-prognozirovaniya-snizheniya-skf-cherez-12-mesyacev-posle> ).

## 6 Список сокращений и условных обозначений

1,25(OH)<sub>2</sub>D – кальцитриол

25(OH)D – 25-гидроксикальциферол

АГ – артериальная гипертензия

ББК – блокаторы кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДС – диагностическая специфичность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иПТГ – интактный паратиреоидный гормон

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МПК – минеральная плотность костной ткани

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСК – мультимезенхимальные стволовые клетки

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий

НГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз

НЭН – нейроэндокринные новообразования

- ОВ – относительная выживаемость
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения
- ОР – относительный риск
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОФЭКТ-КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией
- ОШ – отношение шансов
- ОЩЖ – околощитовидная железа
- ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПТЭ – паратиреоидэктомия
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография
- РИ – референсный интервал
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- РФП – радиофармпрепарат
- САД – систолическое артериальное давление
- Са<sub>скорр.</sub> – альбумин скорректированный кальций
- СППВР – система помощи принятия врачебных решений
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- ТКИМСА – толщина комплекса интима-медиа сонных артерий
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФК – фенокопии
- ФКО – фиброзно-кистозный остеоит
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХС – общий холестерин

XCH – хроническая сердечная недостаточность

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭМК – электронная медицинская карта

АМА – антимитохондриальные антитела

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

CCND1 – ген, кодирующий циклин D1

CD – циклин-зависимая киназа

CYP27B1 – 1альфа-гидроксилаза

CYP27A1 – 24-гидроксилаза

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

EZH2 – ген метилтрансферазы, катализирующей триметилирование гистона H3 по лизину 27

FGF23 – фактор роста фибробластов 23 типа

FHH – семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

FNHP – семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз

FN – шейка бедренной кости

FRAX – калькулятор 10-летней вероятности основных переломов

GABAB1R – рецептор гамма-аминомасляной кислоты типа B1

GAD – глутаматдекарбоксилаза

GCM2 – glial cells missing homolog 2

HPT-JT – синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

HRpQCT – количественная компьютерная томография высокого разрешения

L1 – L4 – поясничный отдел позвоночника;

LOH – потеря гетерозиготности

MEN1 – ген, кодирующий менин

MLPA – мультиплексная лигазозависимая амплификация

NGS – секвенирование нового поколения

NSHPT – тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз



OPG – остеопротегерин

PRC2 – polycomb repressive complex

PTH-1R – рецептор паратиреоидного гормона

R33 % – дистальный отдел лучевой кости

RANK – рецептор активатора ядерного фактора каппа-B

RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B

RET – ген трансмембранного рецептора тирозинкиназы

RT – лучевая кость в целом

TBS – трабекулярный костный индекс

TGFb – трансформирующий фактора роста бета

TH – бедренная кость

TNFa – фактор некроза опухолей альфа

UCCR – отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина

VDR – рецептор витамина D

WGS – полногеномное секвенирование

## 7 Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гидрохлоротиазид. – Текст : электронный // Государственный реестр лекарственных средств : [сайт]. – URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2f5d1c0e-7a43-4904-8531-fbf4cc4e337d](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2f5d1c0e-7a43-4904-8531-fbf4cc4e337d) (дата обращения: 05.05.2025).
2. Баранова, И. А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — «новая эра» в диагностике старого заболевания / И. А. Баранова, Т. А. Зыкова // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 236-244.
3. Воронкова, И. А. Нейроэндокринные маркеры в опухолях околощитовидных желез / И. А. Воронкова, А. К. Еремкина, Ю. А. Крупинова, Л. Е. Гуревич, Н. Г. Мокрышева // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 6. – С. 70-78.
4. Воронкова, И. А. Клинико-морфологическая характеристика рака околощитовидной железы / И. А. Воронкова, Н. Г. Мокрышева, И. А. Казанцева, Л. Е. Гуревич // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 4. – С. 65-72.
5. Голованов, С. А. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики / С. А. Голованов, А. В. Сивков, Н. В. Анохин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. № 4. – С. 86-92.
6. Горбачева, А. М. Структура метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование / А. М. Горбачева, Е. Е. Бибик, Е. А. Добрева, А. Р. Елфимова, А. С. Пушкарева, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 8. – С. 54-66.
7. Горбачева, А. М. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза / А. М. Горбачева, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 23-34.

8. Дедов, И. И. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева, Е. Н. Андреева, М. Б. Анциферов, Д. Г. Бельцевич, Е. Е. Бибик, А. М. Горбачева, М. В. Дегтярев, Л. В. Егшатын, А. К. Еремкина, Т. Л. Каронова, И. В. Ким, Ю. А. Крупинова, И. В. Крюкова, Н. С. Кузнецов, С. В. Лукьянов, Е. О. Мамедова, Н. В. Маркина, С. С. Мирная, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, К. Ю. Слащук, И. В. Слепцов, Н. Б. Чагай // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 5-54.
9. Дедов, И. И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, Л. Г. Ростомян, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская // Проблемы Эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 3-10.
10. Егшатын, Л. В. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 30-39.
11. Маганева, И. С. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом / И. С. Маганева, Е. А. Пигарова, Н. В. Шульпекова, Л. К. Дзеранова, А. К. Еремкина, А. П. Милютин, А. А. Поваляева, А. Ю. Жуков, В. П. Богданов, Л. Я. Рожинская, Н. Г. Мокрышева // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 68-79.
12. Мамедова, Е. О. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста / Е. О. Мамедова, Н. Г. Мокрышева, Е. А. Пигарова, И. А. Воронкова, С. Н. Кузнецов, Е. В. Васильев, В. М. Петров, Н. С. Кузнецов, Л. Я. Рожинская, А. Н. Тюльпаков // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 4-11.
13. Мокрышева, Н. Г. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, Е. В. Ковалева, Ю. А. Крупинова, О. К. Викулова // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 10. – С. 1149-1154.

14. Мокрышева, Н. Г. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, С. С. Мирная, Ю. А. Крупинова, И. А. Воронкова, И. В. Ким, Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, М. В. Дегтярев, Л. В. Егшатын, П. О. Румянцев, Е. Н. Андреева, М. Б. Анциферов, Н. В. Маркина, И. В. Крюкова, Т. Л. Каронова, С. В. Лукьянов, И. В. Слепцов, Н. Б. Чагай, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 94-124.
15. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, И. А. Воронкова // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 178-187.
16. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, Е. А. Добрева, И. С. Маганева, Е. В. Ковалева, Ю. А. Крупинова, И. В. Крюкова, Л. Х. Тевосян, С. В. Лукьянов, Н. В. Маркина, И. А. Бондарь, Н. Г. Подпругина, И. А. Игнатьева, О. Ю. Шабельникова, А. В. Древаль, М. Б. Анциферов, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 300-310.
17. Мокрышева, Н. Г. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская, Е. В. Перетокина, Л. Г. Ростомян, М. С. С., В. С. Пронин, Н. В. Маркина, Е. Н. Шебешева, М. Б. Анциферов, И. И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 16-20.
18. Орлова, Н. В. Большие базы данных в здравоохранении – возможности и перспективы / Н. В. Орлова, К. С. Горбунов // Медицинский алфавит. – 2022. – № 25. – С. 8-11.
19. Пампутис, С. Н. Дифференциальная диагностика нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза с использованием диагностического теста "проба с альфакальцидолом" / С. Н. Пампутис, Е. Н. Лопатникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 205-211.

20. Паршина, Е. В. Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология и клиническое значение: terra «cognita» / Е. В. Паршина // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 170-180.
21. Пылина, С. В. Казуистические случаи карциномы околощитовидной железы при верифицированной мутации в гене MEN1 / С. В. Пылина, Е. И. Ким, Е. В. Бондаренко, Ю. А. Крупинова, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева // Проблемы Эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 15-27.
22. Рожинская, Л. Я. Эффективность деносумаба при остеопорозе различной этиологии в реальной клинической практике / Л. Я. Рожинская, С. А. Гронская, Е. О. Мамедова, Ж. Е. Белая // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 136.
23. Слащук, К. Ю. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы / К. Ю. Слащук, М. В. Дегтярев, П. О. Румянцев, Е. А. Трошина, Г. А. Мельниченко // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 153-174.
24. Abdulla, J. Prevalence and incidence of primary hyperparathyroidism in Bahrain: A retrospective study from one medical center / J. Abdulla, Y. M. Suwaifi // Neuro endocrinology letters. – 2021. – Т. 42, № 4. – С. 257-264.
25. Acharya, R. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study / R. Acharya, M. Kopczynska, C. Goodmaker, A. Mukherjee, H. Doran // The Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2022. – Т. 104, № 1. – С. 41-47.
26. Adam, M. A. Severe Obesity Is Associated with Symptomatic Presentation, Higher Parathyroid Hormone Levels, and Increased Gland Weight in Primary Hyperparathyroidism / M. A. Adam, B. R. Untch, M. E. Danko, S. Stinnett, D. Dixit, J. Koh, J. R. Marks, J. A. Olson // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Т. 95, № 11. – С. 4917-4924.

27. Agarwal, R. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate / R. Agarwal, J. E. Hynson, T. J. Hecht, R. P. Light, A. D. Sinha // *Kidney Int.* – 2011. – T. 80, № 10. – C. 1073-1079.
28. Agarwal, S. CaSR expression in normal parathyroid and PHPT: new insights into pathogenesis from an autopsy-based study / S. Agarwal, S. Kardam, P. Chatterjee, C. Kumar, M. Boruah, M. C. Sharma, M. Tabin, L. Ramakrishnan // *J Endocrinol Invest.* – 2022. – T. 45, № 2. – C. 337-346.
29. Al-Saleh, Y. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia revisited: a multi-centre observational study / Y. Al-Saleh, A. AlSohaim, R. AlAmoudi, A. AlQarni, R. Alenezi, L. Mahdi, H. Alzanbaqi, S. M. Nawar, H. AlHarbi, A. Almulla, M. Al Qahtani, S. B. Salih, F. Al Anazi, N. Saleh, S. Saleh, A. AlAklabi, S. Sabico, N. M. Al-Daghri // *BMC Endocrine Disorders.* – 2022. – T. 22, № 1. – C. 1-8.
30. Almuradova, E. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments / E. Almuradova, I. Cicin // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – T. 14. – C. 1039490.
31. Ambrogini, E. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial / E. Ambrogini, F. Cetani, L. Cianferotti, E. Vignali, C. Banti, G. Viccica, A. Oppo, P. Miccoli, P. Berti, J. P. Bilezikian, A. Pinchera, C. Marcocci // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – T. 92, № 8. – C. 3114-3121.
32. Balsa, J. A. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion / J. A. Balsa, J. I. Botella-Carretero, R. Peromingo, I. Zamarrón, F. Arrieta, T. Muñoz-Malo, C. Vázquez // *Journal of endocrinological investigation.* – 2008. – T. 31, № 10. – C. 845-850.
33. Barman Balfour, J. A. Cinacalcet hydrochloride / J. A. Barman Balfour, L. J. Scott // *Drugs.* – 2005. – T. 65, № 2. – C. 271-281.
34. Barry, E. L. Calcium supplementation increases blood creatinine concentration in a randomized controlled trial / E. L. Barry, L. A. Mott, M. L. Melamed, J. R. Rees,

- A. Ivanova, R. S. Sandler, D. J. Ahnen, R. S. Bresalier, R. W. Summers, R. M. Bostick, J. A. Baron // PLoS One. – 2014. – T. 9, № 10. – C. e108094.
35. Bartsch, D. K. Higher Risk of Aggressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors in MEN1 Patients With MEN1 Mutations Affecting the CHES1 Interacting MENIN Domain / D. K. Bartsch, E. P. Slater, M. Albers, R. Knoop, B. Chaloupka, C. L. Lopez, V. Fendrich, P. H. Kann, J. Waldmann // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – T. 99, № 11. – C. E2387-E2391.
36. Belli, M. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / M. Belli, R. M. Martin, M. D. E. G. Brescia, C. P. Nascimento, L. M. Massoni Neto, S. S. Arap, B. Ferraz-de-Souza, R. M. A. Moyses, M. Peacock, F. L. d. M. Montenegro // PLOS ONE. – 2020. – T. 15, № 12. – C. e0244162.
37. Bennett, J. Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings / J. Bennett, J. W. Suliburk, F. E. Morón // International Journal of Endocrinology. – 2020. – T. 2020. – C. 1-10.
38. Bhadada, S. K. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry / S. K. Bhadada, A. K. Arya, S. Mukhopadhyay, R. Khadgawat, S. Sukumar, S. Lodha, D. N. Singh, A. Sathya, P. Singh, A. Bhansali // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2018. – T. 36, № 2. – C. 238-245.
39. Bilezikian, J. P. Primary Hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 103, № 11. – C. 3993-4004.
40. Bilezikian, J. P. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop / J. P. Bilezikian, A. A. Khan, S. J. Silverberg, G. E. H. Fuleihan, C. Marcocci, S. Minisola, N. Perrier, A. Sitges-Serra, R. V. Thakker, G. Guyatt, M. Mannstadt, J. T. Potts, B. L. Clarke, M. L. Brandi // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – T. 37, № 11. – C. 2293-2314.

41. Boehm, B. O. The Parathyroid as a Target for Radiation Damage / B. O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J. W. Dietrich // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – T. 365, № 7. – C. 676-678.
42. Boikos, S. A. Denosumab for the Treatment of Bisphosphonate-Refractory Hypercalcemia / S. A. Boikos, H.-J. Hammers // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – T. 30, № 29. – C. e299.
43. Bollerslev, J. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial / J. Bollerslev, S. Jansson, C. L. Mollerup, J. r. Nordenström, E. Lundgren, O. Tørring, J.-E. Varhaug, M. Baranowski, S. Aanderud, C. Franco, B. Freyschuss, G. A. Isaksen, T. Ueland, T. Rosen // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – T. 92, № 5. – C. 1687-1692.
44. Bollerslev, J. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders / J. Bollerslev, L. Rejnmark, A. Zahn, A. Heck, N. M. Appelman-Dijkstra, L. Cardoso, F. M. Hannan, F. Cetani, T. Sikjaer, A. M. Formenti, S. Björnsdóttir, C. Schalin-Jäntti, Z. Belaya, F. Gibb, B. Lapauw, K. Amrein, C. Wicke, C. Grasemann, M. Krebs, E. Ryhänen, Ö. Makay, S. Minisola, S. Gaujoux, J. P. Bertocchio, Z. Hassan-Smith, A. Linglart, E. M. Winter, M. Kollmann, H. G. Zmierzczak, E. Tsourdi, S. Pilz, H. Siggelkow, N. Gittoes, C. Marcocci, P. Kamenický // *European journal of endocrinology*. – 2022. – T. 186, № 2. – C. R33-R63.
45. Brasier, A. R. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery / A. R. Brasier, S. R. Nussbaum // *Am J Med*. – 1988. – T. 84, № 4. – C. 654-660.
46. Broos, W. A. M. Choline PET/CT in parathyroid imaging / W. A. M. Broos, F. M. van der Zant, R. J. J. Knol, M. Wondergem // *Nuclear Medicine Communications*. – 2019. – T. 40, № 2. – C. 96-105.



47. Cannon, J. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes / J. Cannon, J. I. Lew, C. C. Solórzano // *Surgery*. – 2010. – T. 148, № 4. – C. 807-813.
48. Carling, T. Reduced parathyroid vitamin D receptor messenger ribonucleic acid levels in primary and secondary hyperparathyroidism / T. Carling, J. Rastad, E. Szabo, G. Westin, G. Akerstrom // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – T. 85, № 5. – C. 2000-2003.
49. Carsote, M. Forestalling Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy in Patients with Primary and Renal Hyperparathyroidism / M. Carsote, C. Nistor // *Diagnostics*. – 2023. – T. 13, № 11. – C. 1953-1953.
50. Cascón, A. Detection of the first gross CDC73 germline deletion in an HPT-JT syndrome family / A. Cascón, C. V. Huarte-Mendicoa, L. Javier Leandro-García, R. Letón, J. Suela, A. Santana, M. B. Costa, I. Comino-Méndez, I. Landa, L. Sánchez, C. Rodríguez-Antona, J. C. Cigudosa, M. Robledo // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2011. – T. 50, № 11. – C. 922-929.
51. Castellano, E. Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status / E. Castellano, R. Attanasio, A. Boriano, M. Pellegrino, F. Garino, L. Gianotti, G. Borretta // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – T. 102, № 11. – C. 4148-4152.
52. Cetani, F. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism / F. Cetani, F. Saponaro, S. Borsari, C. Marcocci // *Frontiers of hormone research*. – 2019. – T. 51. – C. 40-51.
53. Cha, S.-K. Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5 / S.-K. Cha, T. Wu, C.-L. Huang // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2008. – T. 294, № 5. – C. F1212-F1221.
54. Chamberlain, A. M. Decade-long trends in atrial fibrillation incidence and survival: a community study / A. M. Chamberlain, B. J. Gersh, A. Alonso, L. Y. Chen, C. Berardi, S. M. Manemann, J. M. Killian, S. A. Weston, V. L. Roger // *Am J Med*. – 2015. – T. 128, № 3. – C. 260-7 e1.

55. Chang, W. PTH hypersecretion triggered by a GABAB1 and Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor heterocomplex in hyperparathyroidism / W. Chang, C.-L. Tu, F. G. Jean-Alphonse, A. Herberger, Z. Cheng, J. Hwong, H. Ho, A. Li, D. Wang, H. Liu, A. D. White, I. Suh, W. Shen, Q.-Y. Duh, E. Khanafshar, D. M. Shoback, K. Xiao, J.-P. Vilardaga // *Nature Metabolism*. – 2020. – T. 2, № 3. – C. 243-255.
56. Cheung, K. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism / K. Cheung, T. S. Wang, F. Farrokhyar, S. A. Roman, J. A. Sosa // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – T. 19, № 2. – C. 577-583.
57. Choe, H. J. Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism / H. J. Choe, B. K. Koo, K. H. Yi, S. H. Kong, J. H. Kim, C. S. Shin, J. W. Chai, S. W. Kim // *J Bone Miner Metab*. – 2022. – T. 40, № 2. – C. 292-300.
58. Chorti, A. A Pilot Study of the Association VDR Polymorphisms With Primary Hyperparathyroidism / A. Chorti, C. Achilla, D. Tsalkatidou, M. Moysidis, A. Cheva, A. Chatzikyriakidou, T. Papavramidis // *In Vivo*. – 2023. – T. 37, № 3. – C. 1111-1116.
59. Christensson, T. Prevalence of Hypercalcaemia in a Health Screening in Stockholm / T. Christensson, K. Hellström, B. Wengle, A. Alveryd, B. Wikland // *Acta Medica Scandinavica*. – 2009. – T. 200, № 1-6. – C. 131-137.
60. Christmas, T. J. Hyperparathyroidism after neck irradiation / T. J. Christmas, C. R. Chapple, J. G. Noble, E. J. G. Milroy, A. G. A. Cowie // *British Journal of Surgery*. – 2005. – T. 75, № 9. – C. 873-874.
61. Cipriani, C. Prevalence of Kidney Stones and Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism Using Imaging Technology / C. Cipriani, F. Biamonte, A. G. Costa, C. Zhang, P. Biondi, D. Diacinti, J. Pepe, S. Piemonte, A. Scillitani, S. Minisola, J. P. Bilezikian // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – T. 100, № 4. – C. 1309-1315.

62. Cipriani, C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism in the aging population / C. Cipriani, J. P. Bilezikian // *Maturitas*. – 2020. – T. 136. – C. 49-53.
63. Cipriani, C. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: a 6-year register-based study / C. Cipriani, V. Carnevale, F. Biamonte, S. Piemonte, J. Pepe, L. Nieddu, J. P. Bilezikian, S. Minisola // *European Journal of Endocrinology*. – 2014. – T. 171, № 4. – C. 481-487.
64. Clifton-Bligh, P. B. Mortality associated with primary hyperparathyroidism / P. B. Clifton-Bligh, M. L. Nery, R. Supramaniam, T. S. Reeve, L. Delbridge, J. N. Stiel, A. McElduff, E. G. Wilmschurst, B. G. Robinson, G. R. Fulcher, D. Learoyd, S. Posen // *Bone*. – 2015. – T. 74. – C. 121-124.
65. Coffey, R. J. The Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: A 20 Year Experience / R. J. Coffey, T. C. Lee, J. J. Canary // *Annals of Surgery*. – 1977. – T. 185, № 5. – C. 518-523.
66. S. Corbetta. Normocalcemic Hyperparathyroidism / S. Corbetta // *Frontiers of hormone research*. – 2019. – T. 51. – C. 23-39.
67. Corbetta, S. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism / S. Corbetta, A. Baccarelli, A. Aroldi, L. Vicentini, G. B. Fogazzi, C. Eller-Vainicher, C. Ponticelli, P. Beck-Peccoz, A. Spada // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2005. – T. 28, № 4. – C. 122-128.
68. Corbetta, S. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia / S. Corbetta, G. Mantovani, A. Lania, S. Borgato, L. Vicentini, Beretta, G. Faglia, A. M. Di Blasio, A. Spada // *Clinical Endocrinology*. – 2000. – T. 52, № 3. – C. 339-348.
69. Cozzolino, M. Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis / M. Cozzolino, L. Bernard, P. A. Csomor // *Clin Kidney J*. – 2021. – T. 14, № 11. – C. 2437-2443.

70. Crabtree, J. S. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors / J. S. Crabtree, P. C. Scacheri, J. M. Ward, L. Garrett-Beal, M. R. Emmert-Buck, K. A. Edgemon, D. Lorang, S. K. Libutti, S. C. Chandrasekharappa, S. J. Marx, A. M. Spiegel, F. S. Collins // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – T. 98, № 3. – C. 1118-1123.
71. Crea, N. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / N. Crea, G. Pata, C. Casella, C. Cappelli, B. Salerni // *Am Surg*. – 2012. – T. 78, № 3. – C. 352-358.
72. Cusano, N. E. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism / N. E. Cusano, C. Cipriani, J. P. Bilezikian // *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. – 2018. – T. 32, № 6. – C. 837-845.
73. Cusano, N. E. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations / N. E. Cusano, N. M. Maalouf, P. Y. Wang, C. Zhang, S. C. Cremers, E. M. Haney, D. C. Bauer, E. S. Orwoll, J. P. Bilezikian // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – T. 98, № 7. – C. 2734-2741.
74. Dalemo, S. Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden / S. Dalemo, P. Hjerpe, K. Boström Bengtsson // *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. – 2006. – T. 24, № 3. – C. 160-165.
75. Darbà, J. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis / J. Darbà, A. Marsà // *PLOS ONE*. – 2020. – T. 15, № 3. – C. e0230130.
76. Dauphine, R. T. Back Pain and Vertebral Crush Fractures: An Unemphasized Mode of Presentation for Primary Hyperparathyroidism / R. T. Dauphine // *Annals of Internal Medicine*. – 1975. – T. 83, № 3. – C. 365-367.
77. De Laat, J. M. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors / J. M. De Laat, E. Tham, C. R. C. Pieterman, M. R. Vriens, J. A. N. Dorresteijn, M. L. Bots, M. Nordenskjöld, R. B.

Van Der Luijt, G. D. Valk // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – T. 167, № 2. – C. 181-187.

78. de Laat, J. M. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients / J. M. de Laat, R. B. van der Luijt, C. R. C. Pieterman, M. P. Oostveen, A. R. Hermus, O. M. Dekkers, W. W. de Herder, A. N. van der Horst-Schriivers, M. L. Drent, P. H. Bisschop, B. Havekes, M. R. Vriens, G. D. Valk // *BMC Medicine*. – 2016. – T. 14, № 1. – C. 1-9.

79. de Laat, J. M. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients / J. M. de Laat, R. B. van der Luijt, C. R. C. Pieterman, M. P. Oostveen, A. R. Hermus, O. M. Dekkers, W. W. de Herder, A. N. van der Horst-Schriivers, M. L. Drent, P. H. Bisschop, B. Havekes, M. R. Vriens, G. D. Valk // *BMC Medicine*. – 2016. – T. 14, № 1. – C. 182-182.

80. Demirtas, D. Morning blood pressure surge increases in patients with hypertensive primary hyperparathyroidism and is independently associated with serum calcium level / D. Demirtas, H. E. Sumbul, A. O. Demirtas, Y. K. Icen, E. Gulumsek, H. Koca, Ö. D. Urgun, M. Koc // *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*. – 2020. – T. 42, № 1. – C. 86-92.

81. Dershem, R. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population / R. Dershem, C. M. Gorvin, R. P. R. Metpally, S. Krishnamurthy, D. T. Smelser, F. M. Hannan, D. J. Carey, R. V. Thakker, G. E. Breitwieser // *The American Journal of Human Genetics*. – 2020. – T. 106, № 6. – C. 734-747.

82. Dhayat, N. A. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence / N. A. Dhayat, O. Bonny, B. Roth, A. Christe, A. Ritter, N. Mohebbi, N. Faller, L. Pellegrini, G. Bedino, R. M. Venzin, P. Grosse, C. Hüsler, I. Koneth, C. Bucher, R. Del Giorno, L. Gabutti, M. Mayr, U. Odermatt, F. Buchkremer, T. Hernandez, C. Stoermann-Chopard, D. Teta, B. Vogt, M. Roumet, L. Tamò, G. M. Cereghetti, S. Trelle, D. G. Fuster // *The New England journal of medicine*. – 2023. – T. 388, № 9. – C. 781-791.

83. Dillon, M. L. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism / M. L. Dillon, L. A. Frazee // *American journal of therapeutics*. – 2011. – T. 18, № 4. – C. 313-322.
84. Dural, C. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism / C. Dural, A. K. Okoh, A. Seicean, H. Yigitbas, G. Thomas, P. Yazici, P. Shoenhagen, K. Doshi, S. Halliburton, E. Berber // *Surgery*. – 2016. – T. 159, № 1. – C. 218-225.
85. Edafe, O. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia / O. Edafe, R. Antakia, N. Laskar, L. Uttley, S. P. Balasubramanian // *Br J Surg*. – 2014. – T. 101, № 4. – C. 307-20.
86. Eisner, B. H. Differentiating primary from secondary hyperparathyroidism in stone patients: the "thiazide challenge" / B. H. Eisner, J. Ahn, M. L. Stoller // *Journal of endourology*. – 2009. – T. 23, № 2. – C. 191-192.
87. Ejlsmark-Svensson, H. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study / H. Ejlsmark-Svensson, L. S. Bislev, L. Rolighed, T. Sikjaer, L. Rejnmark // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – T. 103, № 9. – C. 3574-3583.
88. Ejlsmark-Svensson, H. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis / H. Ejlsmark-Svensson, L. Rolighed, T. Harsløf, L. Rejnmark // *Osteoporosis International*. – 2021. – T. 32, № 6. – C. 1053-1060.
89. Ejlsmark-Svensson, H. Effect of Parathyroidectomy on Cardiovascular Risk Factors in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial / H. Ejlsmark-Svensson, L. Rolighed, L. Rejnmark // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – T. 104, № 8. – C. 3223-3232.
90. El-Sharaky, M. I. Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy / M. I. El-Sharaky, M. R. Kahalil, O. Sharaky, M. F. Sakr, G. A. Fadaly, H. A. El-Hammadi, M. M. Moussa // *Head & Neck*. – 2003. – T. 25, № 10. – C. 799-807.

91. El-Hajj Fuleihan, G. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism / G. El-Hajj Fuleihan, M. Chakhtoura, C. Cipriani, R. Eastell, T. Karonova, J. M. Liu, S. Minisola, A. Mithal, C. A. Moreira, M. Peacock, M. Schini, B. Silva, M. Walker, O. El Zein, C. Marcocci // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2022. – T. 37, № 11. – C. 2330-2350.
92. El Lakis, M. Familial isolated primary hyperparathyroidism associated with germline GCM2 mutations is more aggressive and has a lesser rate of biochemical cure / M. El Lakis, P. Nockel, B. Guan, S. Agarwal, J. Welch, W. F. Simonds, S. Marx, Y. Li, N. Nilubol, D. Patel, L. Yang, R. Merkel, E. Kebebew // *Surgery*. – 2018. – T. 163, № 1. – C. 31-34.
93. Elaraj, D. M. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism / D. M. Elaraj, A. T. Remaley, W. F. Simonds, M. C. Skarulis, S. K. Libutti, D. L. Bartlett, D. J. Venzon, S. J. Marx, H. R. Alexander // *Surgery*. – 2002. – T. 132, № 6. – C. 1028-33; discussion 1033-1034.
94. Elders, P. J. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age / P. J. Elders, J. C. Netelenbos, P. Lips, F. C. van Ginkel, E. Khoe, O. R. Leeuwenkamp, W. H. Hackeng, P. F. van der Stelt // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1991. – T. 73, № 3. – C. 533-540.
95. Elkoushy, M. A. Determinants of Urolithiasis Before and After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism / M. A. Elkoushy, A. X. Yu, R. Tabah, R. J. Payne, A. Dragomir, S. Andonian // *Urology*. – 2014. – T. 84, № 1. – C. 22-26.
96. Eller-Vainicher, C. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity / C. Eller-Vainicher, I. Chiodini, C. Battista, R. Viti, M. L. Mascia, S. Massironi, M. Peracchi, L. D'Agruma, S. Minisola, S. Corbetta, D. E. C. Cole, A. Spada, A. Scillitani // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – T. 24, № 8. – C. 1404-1410.

97. Eller-Vainicher, C. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism / C. Eller-Vainicher, M. Filopanti, S. Palmieri, F. M. Ulivieri, V. Morelli, V. V. Zhukouskaya, E. Cairoli, R. Pino, A. Naccarato, U. Verga, A. Scillitani, P. Beck-Peccoz, I. Chiodini // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – T. 169, № 2. – C. 155-162.
98. Eller-Vainicher, C. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism / C. Eller-Vainicher, S. Palmieri, E. Cairoli, G. Goggi, A. Scillitani, M. Arosio, A. Falchetti, I. Chiodini // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2018. – T. 66, № 3. – C. 518-524.
99. Elston, M. S. Early Onset Primary Hyperparathyroidism Associated with a Novel Germline Mutation in CDKN1B / M. S. Elston, G. Y. Meyer-Rochow, M. Dray, M. Swarbrick, J. V. Conaglen // *Case Reports in Endocrinology*. – 2015. – T. 2015. – C. 1-4.
100. Engleka, K. A. Menin is required in cranial neural crest for palatogenesis and perinatal viability / K. A. Engleka, M. Wu, M. Zhang, N. B. Antonucci, J. A. Epstein // *Developmental Biology*. – 2007. – T. 311, № 2. – C. 524-537.
101. Erickson, L. A. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors / L. A. Erickson, O. Mete, C. C. Juhlin, A. Perren, A. J. Gill // *Endocrine Pathology* 2022 33:1. – 2022. – T. 33, № 1. – C. 64-89.
102. Ermetici, F. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism / F. Ermetici, M. Filopanti, U. Verga, E. Passeri, G. Dito, A. E. Malavazos, C. Mapelli, M. E. Raggi, A. Spada, S. Corbetta // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – T. 173, № 4. – C. 441-446.
103. Evans, L. M. A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales / L. M. Evans, D. Owens, D. M. Scott-Coombes, M. J. Stechman // *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2014. – T. 96, № 5. – C. 339-342.



104. Falchetti, A. DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes / A. Falchetti, F. Marini, F. Giusti, L. Cavalli, T. Cavalli, M. L. Brandi // *Journal of Internal Medicine*. – 2009. – T. 266, № 1. – C. 69-83.
105. Falhammar, H. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population–Based Case–Control Study / H. Falhammar, J. Skov, J. Calissendorff, D. Nathanson, J. D. Lindh, B. Mannheimer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – T. 105, № 10. – C. e3696-e3705.
106. Fallah, F. Hierarchical Quadratic Random Forest Classifier / F. Fallah – Текст : электронный // Cornell University : arxiv. – 2023. – URL: <https://arxiv.org/abs/2306.01893> (дата обращения 05.05.2025).
107. Fonseca-Correa, J. I. Clinical factors associated with early and persistent hypocalcaemia after parathyroidectomy in patients on dialysis with severe hyperparathyroidism / J. I. Fonseca-Correa, C. Nava-Santana, L. Tamez-Pedroza, A. Paz-Cortes, A. Santillan-Ceron, L. J. Rojas-Concha, J. P. Pantoja-Millan, M. Sierra-Salazar, D. Velazquez-Fernandez, M. F. Herrera, R. Correa-Rotter, J. C. Ramirez-Sandoval // *Nephrology (Carlton)*. – 2021. – T. 26, № 5. – C. 408-419.
108. Fraser, W. D. Direct and indirect assessment of the parathyroid hormone response to pamidronate therapy in Paget's disease of bone and hypercalcaemia of malignancy / W. D. Fraser, F. C. Logue, S. J. Gallacher, D. S. J. O'Reilly, G. H. Beastall, S. H. Ralston, I. T. Boyle // *Bone and Mineral*. – 1991. – T. 12, № 2. – C. 113-121.
109. Frederiksen, A. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases / A. Frederiksen, M. Rossing, P. Hermann, C. Ejerdsted, R. V. Thakker, M. Frost // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – T. 104, № 9. – C. 3637-3646.
110. Frøkjaer, V. G. Primary hyperparathyroidism: Renal calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy /

- V. G. Frøkjaer, C. L. Mollerup // *World Journal of Surgery*. – 2002. – T. 26, № 5. – C. 532-535.
111. Fuss, M. Infrequency of primary hyperparathyroidism in renal stone formers / M. Fuss, T. Pepersack, J. Corvilain, J. C. Vandewalle, J. Van Geertruyden, J. Simon, P. Kinnaert // *British journal of urology*. – 1988. – T. 62, № 1. – C. 4-6.
112. Gambardella, C. The role of prophylactic central compartment lymph node dissection in elderly patients with differentiated thyroid cancer: a multicentric study / C. Gambardella, R. Patrone, F. Di Capua, C. Offi, C. Mauriello, G. Clarizia, C. Andretta, A. Polistena, A. Sanguinetti, P. Calo, G. Docimo, N. Avenia, G. Conzo // *BMC Surg*. – 2019. – T. 18, № Suppl 1. – C. 110.
113. Georgitsi, M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27Kip1 and p18INK4C) mutations / M. Georgitsi // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – T. 24, № 3. – C. 425-437.
114. Giusti, F. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database / F. Giusti, L. Cianferotti, F. Boaretto, F. Cetani, F. Cioppi, A. Colao, M. V. Davì, A. Faggiano, G. Fanciulli, P. Ferolla, D. Ferone, C. Fossi, F. Giudici, G. Gronchi, P. Loli, F. Mantero, C. Marcocci, F. Marini, L. Masi, G. Opocher, P. Beck-Peccoz, L. Persani, A. Scillitani, G. Sciortino, A. Spada, P. Tomassetti, F. Tonelli, M. L. Brandi // *Endocrine*. – 2017. – T. 58, № 2. – C. 349-359.
115. Giusti, F. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: When to perform surgery? / F. Giusti, F. Tonelli, M. L. Brandi // *Clinics*. – 2012. – T. 67, № Supplement. – C. 141-144.
116. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. AHRQ publication. / ed.: R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, M. B. Leavy – Third edition. – Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, 2014. – T. no 13(14)-EHC111. URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945055/> (дата обращения 05.05.2025). – Текст : электронный.

117. Godang, K. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism / K. Godang, K. Lundstam, C. Mollerup, S. L. Fougner, Y. Pernow, J. Nordenström, T. Rosén, S. Jansson, M. Hellström, J. Bollerslev, A. Heck // *Endocrine Connections*. – 2018. – Т. 7, № 8. – С. 941-948.
118. Gorvin, C. M. Large-scale exome datasets reveal a new class of adaptor-related protein complex 2 sigma subunit (AP2 $\sigma$ ) mutations, located at the interface with the AP2 alpha subunit, that impair calcium-sensing receptor signalling / C. M. Gorvin, R. Metpally, V. J. Stokes, F. M. Hannan, S. B. Krishnamurthy, J. D. Overton, J. G. Reid, G. E. Breitwieser, R. V. Thakker // *Human Molecular Genetics*. – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 901-911.
119. Goudet, P. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group / P. Goudet, P. Cougard, B. Vergès, A. Murat, B. Carnaille, A. Calender, J. Faivre, C. Proye // *World journal of surgery*. – 2001. – Т. 25, № 7. – С. 886-890.
120. . Goudet, P. MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines / P. Goudet, A. Dalac, M. Le Bras, C. Cardot-Bauters, P. Niccoli, N. Lévy-Bohbot, H. du Boullay, X. Bertagna, P. Ruzsiewski, F. Borson-Chazot, B. Vergès, J. L. Sadoul, F. Ménégaux, A. Tabarin, J. M. Kühn, P. d'Anella, O. Chabre, S. Christin-Maitre, G. Cadiot, C. Biquet, B. Delemer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Т. 100, № 4. – С. 1568-1577.
121. Griebeler, M. L. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010) / M. L. Griebeler, A. E. Kearns, E. Ryu, M. A. Hathcock, L. J. Melton, R. A. Wermers // *Bone*. – 2015. – Т. 73. – С. 1-7.
122. Griebeler, M. L. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades / M. L. Griebeler,

- A. E. Kearns, E. Ryu, P. Thapa, M. A. Hathcock, L. Joseph Melton, R. A. Wermers // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2016. – T. 101, № 3. – C. 1166-1173.
123. Grigorie, D. Trabecular Bone Score (Tbs) Has a Poor Discriminative Power for Vertebral Fractures in 153 Romanian Patients with Primary Hyperparathyroidism / D. Grigorie // Acta Endocrinologica (Bucharest). – 2018. – T. 14, № 2. – C. 208-212.
124. Guan, B. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism / B. Guan, J. M. Welch, J. C. Sapp, H. Ling, Y. Li, J. J. Johnston, E. Kebebew, L. G. Biesecker, W. F. Simonds, S. J. Marx, S. K. Agarwal // The American Journal of Human Genetics. – 2016. – T. 99, № 5. – C. 1034-1044.
125. Guillen Martinez, A. J. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / A. J. Guillen Martinez, C. Smilg Nicolas, J. Moraleda Deleito, S. Guillen Martinez, F. Garcia-Purrinos Garcia // Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). – 2020. – T. 67, № 5. – C. 310-316.
126. Guo, J. Suppression of Wnt Signaling by Dkk1 Attenuates PTH-Mediated Stromal Cell Response and New Bone Formation / J. Guo, M. Liu, D. Yang, M. L. Bouxsein, H. Saito, R. J. S. Galvin, S. A. Kuhstoss, C. C. Thomas, E. Schipani, R. Baron, F. R. Bringhurst, H. M. Kronenberg // Cell Metabolism. – 2010. – T. 11, № 2. – C. 161-171.
127. Guo, Y. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: A case-control study / Y. Guo, Q. Wang, C. Lu, P. Fan, J. Li, X. Luo, D. Chen // BMC Endocrine Disorders. – 2020. – T. 20, № 1. – C. 1-5.
128. Hagag, P. Diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism by oral calcium loading test / P. Hagag, I. Revet-Zak, N. Hod, T. Horne, M. J. Rapoport, M. Weiss // Journal of endocrinological investigation. – 2003. – T. 26, № 4. – C. 327-332.
129. Haglund, F. Tumour nuclear oestrogen receptor beta 1 correlates inversely with parathyroid tumour weight / F. Haglund, G. Rosin, I.-L. Nilsson, C. C. Juhlin,

Y. Pernow, S. Norenstedt, A. Dinets, C. Larsson, J. Hartman, A. Höög // *Endocrine Connections*. – 2015. – T. 4, № 1. – C. 76-85.

130. Halapas, A. The PTHrP/PTH.1-R bioregulation system in cardiac hypertrophy: possible therapeutic implications / A. Halapas, E. Diamanti-Kandarakis, D. Kremastinos, M. Koutsilieris // *In vivo* (Athens, Greece). – 2006. – T. 20, № 6B. – C. 837-844.

131. Hamdy, N. A. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure / N. A. Hamdy, J. A. Kanis, M. N. Beneton, C. B. Brown, J. R. Juttmann, J. G. Jordans, S. Josse, A. Meyrier, R. L. Lins, I. T. Fairey // *BMJ*. – 1995. – T. 310, № 6976. – C. 358-63.

132. Hangge, P. T. Parathyroidectomy in the elderly is beneficial and safe with similar improvements in postoperative bone mineral density / P. T. Hangge, A. Norain, R. J. Butterfield, 3rd, N. Wasif, P. A. Cronin, C. H. Stucky // *Am J Surg*. – 2022. – T. 224, № 1 Pt A. – C. 147-152.

133. Hanley, D. A. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes / D. A. Hanley, J. D. Adachi, A. Bell, V. Brown // *Int J Clin Pract*. – 2012. – T. 66, № 12. – C. 1139-46.

134. Hannan, F. M. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis / F. M. Hannan, V. N. Babinsky, R. V. Thakker // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2016. – T. 57, № 3. – C. R127-R142.

135. Hannan, F. M. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype–phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects / F. M. Hannan, S. A. Howles, A. Rogers, T. Cranston, C. M. Gorvin, V. N. Babinsky, A. A. Reed, C. E. Thakker, D. Bockenhauer, R. S. Brown, J. M. Connell, J. Cook, K. Darzy, S. Ehtisham, U. Graham, T. Hulse, S. J. Hunter, L. Izatt, D. Kumar, M. J. McKenna, J. A. McKnight, P. J. Morrison, M. Z. Mughal, D. O'Halloran, S. H. Pearce, M. E. Porteous, M. Rahman, T. Richardson, R. Robinson, I. Scheers, H. Siddique, W. G. van't Hoff, T. Wang, M. P.

- Whyte, M. A. Nesbit, R. V. Thakker // *Human Molecular Genetics*. – 2015. – T. 24, № 18. – C. 5079-5092.
136. Hansen, S. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT / S. Hansen, J.-E. Beck Jensen, L. Rasmussen, E. M. Hauge, K. Brixen // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – T. 25, № 9. – C. 1941-1947.
137. Hedbäck, G. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism / G. Hedbäck, K. Abrahamsson, A. Odén // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2001. – T. 31, № 12. – C. 1048-1053.
138. Hendy, G. N. Cellular functions of menin / G. N. Hendy, H. Kaji, L. Canaff // *Adv Exp Med Biol*. – 2009. – T. 668. – C. 37-50.
139. Heppner, C. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours / C. Heppner, M. B. Kester, S. K. Agarwal, L. V. Debelenko, M. R. Emmert-Buck, S. C. Guru, P. Manickam, S.-E. Olufemi, M. C. Skarulis, J. L. Doppman, R. H. Alexander, Y. S. Kim, S. K. Saggar, I. A. Lubensky, Z. Zhuang, L. A. Liotta, S. C. Chandrasekharappa, F. S. Collins, A. M. Spiegel, A. L. Burns, S. J. Marx // *Nature Genetics*. – 1997. – T. 16, № 4. – C. 375-378.
140. Ho, J. W. Bisphosphonate stimulation of osteoblasts and osteoblastic metastasis as a mechanism of hypocalcaemia / J. W. Ho // *Medical Hypotheses*. – 2012. – T. 78, № 3. – C. 377-379.
141. Honma, M. RANKL subcellular trafficking and regulatory mechanisms in osteocytes / M. Honma, Y. Ikebuchi, Y. Kariya, M. Hayashi, N. Hayashi, S. Aoki, H. Suzuki // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – T. 28, № 9. – C. 1936-1949.
142. Horowitz, B. S. An 18-month open-label trial of teriparatide in patients with previous parathyroidectomy at continued risk for osteoporotic fractures: an exploratory study / B. S. Horowitz, M. E. Horowitz, S. Fonseca, M. Ruiz, W. A. Kaye // *Endocr Pract*. – 2011. – T. 17, № 3. – C. 377-83.

143. Hsu, P. Refractory hypercalcemia due to hyperparathyroidism in a patient with metastatic parathyroid carcinoma / P. Hsu, C.-Y. Liu, M.-H. Chen // *Journal of Cancer Research and Practice*. – 2018. – T. 5, № 2. – C. 84-87.
144. Hu, M. I. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy / M. I. Hu, I. G. Glezerman, S. Leboulleux, K. Insogna, R. Gucalp, W. Misiorowski, B. Yu, P. Zorsky, D. Tosi, A. Bessudo, A. Jaccard, G. Tonini, W. Ying, A. Braun, R. K. Jain // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – T. 99, № 9. – C. 3144-3152.
145. Hu, X. Environmental chemicals and metabolic disruption in primary and secondary human parathyroid tumors / X. Hu, N. Saunders, S. Safley, M. R. Smith, Y. Liang, V. Tran, J. Sharma, D. P. Jones, C. J. Weber // *Surgery*. – 2021. – T. 169, № 1. – C. 102-108.
146. Hunt, J. L. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study / J. L. Hunt, R. Fairman, M. E. Mitchell, J. P. Carpenter, M. Golden, T. Khalapyan, M. Wolfe, D. Neschis, R. Milner, B. Scoll, A. Cusack, E. R. Mohler, 3rd // *Stroke*. – 2002. – T. 33, № 5. – C. 1214-1219.
147. Iacobone, M. The extent of parathyroidectomy for HRPT2-related hyperparathyroidism / M. Iacobone, L. Barzon, A. Porzionato, G. Masi, V. Macchi, G. Viel, G. Favia // *Surgery*. – 2009. – T. 145, № 2. – C. 250-251.
148. Iacobone, M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Iacobone, B. Carnaille, F. F. Palazzo, M. Vriens // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2015. – T. 400, № 8. – C. 867-886.
149. Iacobone, M. Hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome: a report of three large kindred / M. Iacobone, G. Masi, L. Barzon, A. Porzionato, V. Macchi, F. A. Ciarleglio, G. Palù, R. De Caro, G. Viel, G. Favia // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2009. – T. 394, № 5. – C. 817-825.
150. Ippolito, G. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation-induced hyperparathyroidism / G. Ippolito, F. F. Palazzo, F. Sebag, J. F. Henry // *Surgery*. – 2007. – T. 142, № 6. – C. 819-822.e1.

151. Jakubauskas, M. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / M. Jakubauskas, V. Beisa, K. Strupas // *Acta Med Litu.* – 2018. – T. 25, № 1. – C. 45-51.
152. Jinih, M. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Jinih, E. O'Connell, D. P. O'Leary, A. Liew, H. P. Redmond // *Annals of Surgical Oncology.* – 2017. – T. 24, № 7. – C. 1924-1934.
153. Juhlin, C. C. Institutional characterisation of water clear cell parathyroid adenoma: a rare entity often unrecognised by TC-99m-sestamibi scintigraphy / C. C. Juhlin, I. L. Nilsson, H. Falhammar, J. Zedenius // *Pathology.* – 2021. – T. 53, № 7. – C. 852-859.
154. Jumpertz von Schwartzberg, R. Palliative treatment of uncontrollable hypercalcemia due to parathyrotoxicosis: denosumab as rescue therapy / R. Jumpertz von Schwartzberg, U. Elbelt, M. Ventz, K. Mai, T. Kienitz, L. Maurer, T. Rose, J. C. Ruckert, C. J. Strasburger, J. Spranger // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* – 2015. – T. 2015. – C. 150082.
155. Kaderli, R. M. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism / R. M. Kaderli, P. Riss, D. Dunkler, P. Pietschmann, A. Selberherr, C. Scheuba, B. Niederle // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – T. 178, № 1. – C. 1-9.
156. Kalla, A. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample / A. Kalla, P. Krishnamoorthy, A. Gopalakrishnan, J. Garg, N. C. Patel, V. M. Figueredo // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – T. 227. – C. 335-337.
157. Kanazawa, I. Osteoblast menin regulates bone mass in vivo / I. Kanazawa, L. Canaff, J. Abi Rafeh, A. Angrula, J. Li, R. C. Riddle, I. Boraschi-Diaz, S. V. Komarova, T. L. Clemens, M. Murshed, G. N. Hendy // *J Biol Chem.* – 2015. – T. 290, № 7. – C. 3910-24.



158. Kanazawa, I. Osteoblast Menin Regulates Bone Mass in Vivo / I. Kanazawa, L. Canaff, J. Abi Rafeh, A. Angrula, J. Li, R. C. Riddle, I. Boraschi-Diaz, S. V. Komarova, T. L. Clemens, M. Murshed, G. N. Hendy // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – T. 290, № 7. – C. 3910-3924.
159. Kanis, J. A. Primary hyperparathyroidism and fracture probability / J. A. Kanis, N. C. Harvey, E. Liu, L. Vandenput, M. Lorentzon, E. V. McCloskey, R. Bouillon, B. Abrahamsen, L. Rejnmark, H. Johansson, G. Danish Primary Hyperparathyroidism Study // *Osteoporos Int*. – 2023. – T. 34, № 3. – C. 489-499.
160. Katai, M. Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Comparison with Sporadic Parathyroid Adenomas / M. Katai, A. Sakurai, Y. Ikeo, K. Hashizume // *Hormone and Metabolic Research*. – 2001. – T. 33, № 8. – C. 499-503.
161. Kaya, C. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? / C. Kaya, A. A. Tam, A. Dirikoç, A. Kılıçyazgan, M. Kılıç, Ş. Türkölmez, R. Ersoy, B. Çakır // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – T. 60, № 5. – C. 465-471.
162. Keutgen, X. M. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism / X. M. Keutgen, N. Nilubol, S. Agarwal, J. Welch, C. Cochran, S. J. Marx, L. S. Weinstein, W. F. Simonds, E. Kebebew // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – T. 23, № S5. – C. 701-707.
163. Khan, A. A. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial / A. A. Khan, J. P. Bilezikian, A. W. C. Kung, M. M. Ahmed, S. J. Dubois, A. Y. Y. Ho, D. Schussheim, M. R. Rubin, A. M. Shaikh, S. J. Silverberg, T. I. Standish, Z. Syed, Z. A. Syed // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – T. 89, № 7. – C. 3319-3325.
164. Khan, A. A. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A. A. Khan, D. A. Hanley, R. Rizzoli, J. Bollerslev, J. E. M. Young, L. Rejnmark, R. Thakker, P. D'Amour, T. Paul, S. Van Uum, M. Z. Shrayyef, D. Goltzman, S. Kaiser,

N. E. Cusano, R. Bouillon, L. Mosekilde, A. W. Kung, S. D. Rao, S. K. Bhadada, B. L. Clarke, J. Liu, Q. Duh, E. M. Lewiecki, F. Bandeira, R. Eastell, C. Marcocci, S. J. Silverberg, R. Udelsman, K. S. Davison, J. T. Potts, M. L. Brandi, J. P. Bilezikian // Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. – 2017. – T. 28, № 1. – C. 1-19.

165. Khan, R. The Impact of Observation Versus Parathyroidectomy on Bone Mineral Density and Fracture Risk Determined by FRAX Tool in Patients With Primary Hyperparathyroidism / R. Khan, J. Martin, G. Das // J Clin Densitom. – 2021. – T. 24, № 4. – C. 571-580.

166. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / C. K. D. M. B. D. U. W. G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes // Kidney Int Suppl (2011). – 2017. – T. 7, № 1. – C. 1-59.

167. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / C. K. D. W. G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes // Kidney Int. – 2024. – T. 105, № 4S. – C. S117-S314.

168. Kidwai, S. M. Risk stratification for outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications / S. M. Kidwai, A. K. Parasher, Y. W. Ho, M. S. Teng, E. M. Genden // Am J Otolaryngol. – 2017. – T. 38, № 1. – C. 26-30.

169. Kluijfhout, W. P. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis / W. P. Kluijfhout, J. D. Pasternak, T. Beninato, F. T. Drake, J. E. Gosnell, W. T. Shen, Q.-Y. Duh, I. E. Allen, M. R. Vriens, B. de Keizer, T. A. Hope, I. Suh // European Journal of Radiology. – 2017. – T. 88. – C. 117-128.

170. Kong, J. Clinical and genetic analysis of multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism in Chinese: a single-center experience over ten

- years / J. Kong, O. Wang, M. Nie, J. Shi, Y. Hu, Y. Jiang, M. Li, W. Xia, X. Meng, X. Xing // Bone Abstracts. – 2016. – DOI 10.1530/boneabs.5.P445 (дата обращения 05.05.2025).
171. Kong, J. Clinical and Genetic Analysis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Primary Hyperparathyroidism in Chinese / J. Kong, O. Wang, M. Nie, J. Shi, Y. Hu, Y. Jiang, M. Li, W. Xia, X. Meng, X. Xing // PLoS One. – 2016. – Т. 11, № 11. – С. e0166634.
172. Kongsaree, N. Skeletal Effect of Parathyroidectomy on Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Kongsaree, T. Thanyajaroen, B. Dechates, P. Therawit, W. Mahikul, K. Ngaosuwan // J Clin Endocrinol Metab. – 2024. – Т. 109, № 10. – С. e1922-e1935.
173. Koubaity, O. Coronary artery disease is more severe in patients with primary hyperparathyroidism / O. Koubaity, D. Mandry, P.-L. Nguyen-Thi, F. Bihain, C. Nomine-Criqui, L. Demarquet, V. Croise-Laurent, L. Brunaud // Surgery. – 2020. – Т. 167, № 1. – С. 149-154.
174. Kousteni, S. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts / S. Kousteni, J. P. Bilezikian // Curr Osteoporos Rep. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 72-76.
175. Kowalski, G. Multiglandular Parathyroid Disease / G. Kowalski, G. Bula, A. Bednarczyk, A. Gawrychowska, J. Gawrychowski // Life (Basel). – 2022. – Т. 12, № 8. – С. 1286.
176. Kowalski, G. J. Parathyroid carcinoma - a study of 29 cases / G. J. Kowalski, A. Bednarczyk, G. Bula, A. Gawrychowska, J. Gawrychowski // Endokrynol Pol. – 2022. – Т. 73, № 1. – С. 56-63.
177. Krupinova, J. A. Mathematical model for preoperative differential diagnosis for the parathyroid neoplasms / J. A. Krupinova, A. R. Elfimova, O. Y. Rebrova, I. A. Voronkova, A. K. Eremkina, E. V. Kovaleva, I. S. Maganeva, A. M. Gorbacheva, E. E. Bibik, A. A. Deviatkin, G. A. Melnichenko, N. G. Mokrysheva // Journal of Pathology Informatics. – 2022. – Т. 13. – С. 100134.

178. Kuchay, M. S. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism / M. S. Kuchay, A. Mathew, P. Kaur, S. K. Mishra // *Arch Endocrinol Metab.* – 2021. – T. 65, № 5. – C. 669-673.
179. Kurts, C. A crystal-clear mechanism of chronic kidney disease / C. Kurts // *Kidney International.* – 2013. – T. 84, № 5. – C. 859-861.
180. Lamas, C. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes / C. Lamas, E. Navarro, A. Casterás, P. Portillo, V. Alcázar, M. Calatayud, C. Álvarez-Escolá, J. Sastre, E. Boix, L. Forga, A. Vicente, J. Oriola, J. Mesa, N. Valdés // *Endocrine connections.* – 2019. – T. 8, № 10. – C. 1416-1424.
181. Lamers, C. B. Clinical significance of hyperparathyroidism in familial multiple endocrine adenomatosis type I (MEA I) / C. B. Lamers, P. G. Froeling // *Am J Med.* – 1979. – T. 66, № 3. – C. 422-424.
182. Leach, K. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function / K. Leach, F. M. Hannan, T. M. Josephs, A. N. Keller, T. C. Møller, D. T. Ward, E. Kallay, R. S. Mason, R. V. Thakker, D. Riccardi, A. D. Conigrave, H. Bräuner-Osborne // *Pharmacological Reviews.* – 2020. – T. 72, № 3. – C. 558-604.
183. Lee, M. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney / M. Lee, N. C. Partridge // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* – 2009. – T. 18, № 4. – C. 298-302.
184. Leere, J. S. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. S. Leere, J. Karmisholt, M. Robaczyk, S. Lykkeboe, A. Handberg, E. Steinkohl, J. Brøndum Frøkjær, P. Vestergaard // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2020. – T. 8, № 5. – C. 407-417.

185. Leere, J. S. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review / J. S. Leere, J. Karmisholt, M. Robaczyk, P. Vestergaard // *Frontiers in Endocrinology*. – 2017. – T. 8. – C. 79.
186. Levin, A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin, G. L. Bakris, M. Molitch, M. Smulders, J. Tian, L. A. Williams, D. L. Andress // *Kidney international*. – 2007. – T. 71, № 1. – C. 31-38.
187. Li, D. F. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: A systematic review and meta-analysis / D. F. Li, Y. L. Gao, H. C. Liu, X. C. Huang, R. F. Zhu, C. T. Zhu // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – T. 18, № 1. – C. 1-12.
188. Liu, C. A Practical Mathematic Method to Predict and Manage Hypocalcemia After Parathyroidectomy and Thyroidectomy / C. Liu, L. Tang, P. Goel, T. Chambers, N. Kokot, U. Sinha, D. Maceri // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2020. – T. 129, № 1. – C. 70-77.
189. Liu, M. Cognition and cerebrovascular function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy / M. Liu, M. Sum, E. Cong, I. Colon, M. Bucovsky, J. Williams, A. Kepley, J. Kuo, J. A. Lee, R. M. Lazar, R. Marshall, S. Silverberg, M. D. Walker // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2020. – T. 43, № 3. – C. 369-379.
190. Liu, P. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte–osteoclast crosstalk causing osteoporosis / P. Liu, S. Lee, J. Knoll, A. Rauch, S. Ostermay, J. Luther, N. Malkusch, U. H. Lerner, M. M. Zaiss, M. Neven, R. Wittig, M. Rauner, J.-P. David, P. Bertolino, C. X. Zhang, J. P. Tuckermann // *Cell Death & Differentiation*. – 2017. – T. 24, № 4. – C. 672-682.
191. Liu, P. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis / P. Liu, S. Lee, J. Knoll, A. Rauch, S. Ostermay, J. Luther, N. Malkusch, U. H. Lerner, M. M. Zaiss, M. Neven, R. Wittig, M. Rauner, J. P. David,

- P. Bertolino, C. X. Zhang, J. P. Tuckermann // *Cell Death Differ.* – 2017. – T. 24, № 4. – C. 672-682.
192. Liu, Y. Research on Medical Problems Based on Mathematical Models/ Y. Liu, R. Wu, A. Yang // *Mathematics.* – 2023. – T. 11, № 13. – C. 2842.
193. Locklin, R. M. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone / R. M. Locklin, S. Khosla, R. T. Turner, B. L. Riggs // *J Cell Biochem.* – 2003. – T. 89, № 1. – C. 180-90.
194. Lourenço, D. M. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism / D. M. Lourenço, F. L. Coutinho, R. A. Toledo, F. L. M. Montenegro, J. E. M. Correia-Deur, S. P. A. Toledo // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2010. – T. 25, № 11. – C. 2382-2391.
195. Lowe, H. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype / H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2007. – T. 92, № 8. – C. 3001-3005.
196. Lu, S. Changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with moderate to severe primary hyperparathyroidism / S. Lu, M. Gong, Y. Zha, A. Cui, C. Chen, H. Yang, W. Sun, K. Hua, W. Tian, X. Jiang // *Journal of International Medical Research.* – 2020. – T. 48, № 10. – C. 030006052096469.
197. Lundstam, K. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study) / K. Lundstam, A. Heck, K. Godang, C. Mollerup, M. Baranowski, Y. Pernow, T. Aas, O. Hessman, T. Rosén, J. Nordenström, S. Jansson, M. Hellström, J. Bollerslev // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2017. – T. 32, № 9. – C. 1907-1914.
198. Lundstam, K. Effects of Parathyroidectomy Versus Observation on the Development of Vertebral Fractures in Mild Primary Hyperparathyroidism / K. Lundstam, A. Heck, C. Mollerup, K. Godang, M. Baranowski, Y. Pernow, J. E. Varhaug, O. Hessman, T. Rosén, J. Nordenström, S. Jansson, M. Hellström, J.

- Bollerslev // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – T. 100, № 4. – C. 1359-1367.
199. Lundstam, K. Positive Effect of Parathyroidectomy Compared to Observation on BMD in a Randomized Controlled Trial of Mild Primary Hyperparathyroidism / K. Lundstam, M. Pretorius, J. Bollerslev, K. Godang, M. W. Fagerland, C. Mollerup, S. L. Fougner, Y. Pernow, T. Aas, O. Hessman, T. Rosen, J. Nordenstrom, S. Jansson, M. Hellstrom, A. Heck // J Bone Miner Res. – 2023. – T. 38, № 3. – C. 372-380.
200. Ma, Y. L. Catabolic Effects of Continuous Human PTH (1–38) in Vivo Is Associated with Sustained Stimulation of RANKL and Inhibition of Osteoprotegerin and Gene-Associated Bone Formation / Y. L. Ma, R. L. Cain, D. L. Halladay, X. Yang, Q. Zeng, R. R. Miles, S. Chandrasekhar, T. J. Martin, J. E. Onyia // Endocrinology. – 2001. – T. 142, № 9. – C. 4047-4054.
201. Machens, A. Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: From bedside to bench to bedside / A. Machens, H. Dralle // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2006. – T. 247, № 1-2. – C. 34-40.
202. Makras, P. Bone disease in primary hyperparathyroidism / P. Makras, A. D. Anastasilakis // Metabolism. – 2018. – T. 80. – C. 57-65.
203. Makras, P. Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis / P. Makras, S. A. Polyzos, A. Papatheodorou, P. Kokkoris, D. Chatzifotiadis, A. D. Anastasilakis // Clinical Endocrinology. – 2013. – T. 79, № 4. – C. 499-503.
204. Mallette, L. E. Lithium Treatment Increases Intact and Midregion Parathyroid Hormone and Parathyroid Volume / L. E. Mallette, K. Khouri, H. Zengotita, B. W. Hollis, S. Malini // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1989. – T. 68, № 3. – C. 654-660.
205. Mallya, S. M. Cyclin D1 in parathyroid disease / S. M. Mallya // Frontiers in Bioscience. – 2000. – T. 5, № 1. – C. d367.

206. Maraghehli, D. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: clinical manifestations and genetic bases / D. Maraghehli, F. Giusti, F. Marini, M. L. Brandi // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2020. – T. 15, № 1. – C. 102-102.
207. Marini, F. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update / F. Marini // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. – 2017. – T. 14, № 1. – C. 60-70.
208. Marini, F. Genetic test in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: An evolving story / F. Marini // *World Journal of Experimental Medicine*. – 2015. – T. 5, № 2. – C. 124-129.
209. Marini, F. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients / F. Marini, F. Giusti, M. L. Brandi // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2018. – T. 13, № 1. – C. 205.
210. Marini, F. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy / F. Marini, F. Giusti, F. Cioppi, D. Maraghehli, T. Cavalli, F. Tonelli, M. L. Brandi // *Cells*. – 2021. – T. 10, № 8. – C. 1895-1895.
211. Marini, F. When Parathyroidectomy Should Be Indicated or Postponed in Adolescents With MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism / F. Marini, F. Giusti, F. Tonelli, M. L. Brandi // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – T. 9. – C. 597.
212. Maruani, G. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone / G. Maruani, A. Hertig, M. Paillard, P. Houillier // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – T. 88, № 10. – C. 4641-4648.
213. Mathew, U. E. Clinical profile and treatment outcomes among patients with sporadic and multiple endocrine neoplasia syndrome-related primary hyperparathyroidism / U. E. Mathew, A. Goyal, A. D. Upadhyay, D. Kandasamy, S. Agarwal, C. K. Sharma, A. Sharma, C. Bal, N. Tandon, V. P. Jyotsna // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2023. – T. 99, № 5. – C. 449-458.



214. Mc Donald, D. Treatment of hypercalcaemia of malignancy in adults / D. Mc Donald, M. T. Drake, R. K. Crowley // Clin Med (Lond). – 2023. – Т. 23, № 5. – С. 503-507.
215. McCandless, D. A Course in Machine Learning. / D. McCandless, 2012. – 189 с. – URL: [https://www.academia.edu/33854403/A\\_Course\\_in\\_Machine\\_Learning](https://www.academia.edu/33854403/A_Course_in_Machine_Learning) (дата обращения 05.05.2025). – Текст : электронный.
216. McInerney, N. J. Parathyroid carcinoma: Current management and outcomes - A systematic review / N. J. McInerney, T. Moran, F. O'Duffy // Am J Otolaryngol. – 2023. – Т. 44, № 4. – С. 103843.
217. McMahon, D. J. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis / D. J. McMahon, A. Carrelli, N. Palmeri, C. Zhang, M. DiTullio, S. J. Silverberg, M. D. Walker // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Т. 100, № 12. – С. 4399-4407.
218. Mehta, N. Comparison of serum calcium change following thyroid and nonthyroid neck surgery / N. Mehta, N. B. Watts, J. A. Welge, D. Steward // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2006. – Т. 134, № 6. – С. 901-906.
219. Mele, C. Phenotypes Associated With MEN1 Syndrome: A Focus on Genotype-Phenotype Correlations / C. Mele, M. Mencarelli, M. Caputo, S. Mai, L. Pagano, G. Aimaretti, M. Scacchi, A. Falchetti, P. Marzullo // Frontiers in endocrinology. – 2020. – Т. 11. – С. 591501.
220. Menshawy, A. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Menshawy, O. Mattar, A. Abdulkarim, S. Kasem, N. Nasreldin, E. Menshawy, S. Mohammed, M. Abdel-Maboud, M. Gadelkarim, G. G. El Ashal, A. S. Elgebaly // Supportive Care in Cancer. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 1029-1038.
221. Miah, M. S. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictive indicator of post-operative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy / M. S. Miah, S. Mahendran, C. Mak, G. Leese, D. Smith // J Laryngol Otol. – 2015. – Т. 129, № 11. – С. 1128-1132.

222. Miedlich, S. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism / S. Miedlich, K. Krohn, P. Lamesch, A. Muller, R. Paschke // *European Journal of Endocrinology*. – 2000. – T. 143, № 1. – C. 47-54.
223. Milne, T. A. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors / T. A. Milne, C. M. Hughes, R. Lloyd, Z. Yang, O. Rozenblatt-Rosen, Y. Dou, R. W. Schnepf, C. Krankel, V. A. LiVolsi, D. Gibbs, X. Hua, R. G. Roeder, M. Meyerson, J. L. Hess // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2005. – T. 102, № 3. – C. 749-754.
224. Mitre, N. Ischemic Stroke as the Presenting Symptom of Primary Hyperparathyroidism Due to Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 / N. Mitre, K. Mack, D. Babovic-Vuksanovic, G. Thompson, S. Kumar // *The Journal of Pediatrics*. – 2008. – T. 153, № 4. – C. 582-585.
225. Miyaoka, D. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism / D. Miyaoka, Y. Imanishi, E. Kato, N. Toi, Y. Nagata, M. Kurajoh, S. Yamada, M. Inaba, M. Emoto // *Endocrine*. – 2020. – T. 69, № 3. – C. 642-649.
226. Moe, O. W. Kidney stones: pathophysiology and medical management / O. W. Moe // *The Lancet*. – 2006. – T. 367, № 9507. – C. 333-344.
227. Mollerup, C. L. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study / C. L. Mollerup // *BMJ*. – 2002. – T. 325, № 7368. – C. 807-810.
228. Mosekilde, L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton / L. Mosekilde // *Clinical Endocrinology*. – 2008. – T. 69, № 1. – C. 1-19.
229. Moyses-Neto, M. Acute renal failure and hypercalcemia / M. Moyses-Neto, F. M. Guimaraes, F. H. Ayoub, O. M. Vieira-Neto, J. A. Costa, M. Dantas // *Ren Fail*. – 2006. – T. 28, № 2. – C. 153-159.

230. Mu, Y. Factors influencing serum calcium levels and the incidence of hypocalcemia after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism patients / Y. Mu, Y. Zhao, J. Zhao, Q. Zhao, Y. Zhang, Y. Li, J. Kou, G. Dionigi, X. Bian, H. Sun // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – T. 14. – C. 1276992.
231. Mukhopadhyay, P. Inverse Relationship Between 25 Hydroxy Vitamin D and Parathormone: Are there Two Inflection Points? / P. Mukhopadhyay, S. Ghosh, K. Bhattacharjee, S. Chowdhury // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2019. – T. 23, № 4. – C. 422-427.
232. Muñoz-Torres, M. Usefulness of Trabecular Bone Score (TBS) to Identify Bone Fragility in Patients with Primary Hyperparathyroidism / M. Muñoz-Torres, R. Manzanares Córdova, A. García-Martín, M. D. Avilés-Pérez, R. Nieto Serrano, F. Andújar-Vera, B. García-Fontana // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2019. – T. 22, № 2. – C. 162-170.
233. Muntner, P. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study / P. Muntner, J. Coresh, J. C. Smith, J. Eckfeldt, M. J. Klag // *Kidney Int*. – 2000. – T. 58, № 1. – C. 293-301.
234. Nair, C. G. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study / C. G. Nair, M. Babu, P. Jacob, R. Menon, J. Mathew, Unnikrishnan // *Int J Surg*. – 2016. – T. 36, № Pt A. – C. 383-387.
235. Nakashima, T. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression / T. Nakashima, M. Hayashi, T. Fukunaga, K. Kurata, M. Oh-hora, J. Q. Feng, L. F. Bonewald, T. Kodama, A. Wutz, E. F. Wagner, J. M. Penninger, H. Takayanagi // *Nature Medicine*. – 2011. – T. 17, № 10. – C. 1231-1234.
236. Nakchbandi, I. A. The Role of the Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand/Osteoprotegerin Cytokine System in Primary Hyperparathyroidism / I. A. Nakchbandi, R. Lang, B. Kinder, K. L. Insogna // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – T. 93, № 3. – C. 967-973.

237. Narayanan, N. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis / N. Narayanan, R. Palui, C. Merugu, S. S. Kar, S. Kamalanathan, J. Sahoo, S. Selvarajan, D. Naik // *JBMR Plus*. – 2021. – T. 5, № 4. – C. e10482.
238. Newey, P. J. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors / P. J. Newey, M. R. Bowl, T. Cranston, R. V. Thakker // *Human Mutation*. – 2010. – T. 31, № 3. – C. 295-307.
239. Ng, C. H. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression / C. H. Ng, Y. H. Chin, M. H. Q. Tan, J. X. Ng, S. P. Yang, J. J. Kiew, C. M. Khoo // *Endocrine Connections*. – 2020. – T. 9, № 7. – C. 724-735.
240. Niederle, M. B. Effectiveness of anti-osteoporotic treatment after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. B. Niederle, U. Foeger-Samwald, P. Riss, A. Selberherr, C. Scheuba, P. Pietschmann, B. Niederle, K. Kersch-Schindl // *Langenbecks Arch Surg*. – 2019. – T. 404, № 6. – C. 681-691.
241. Norenstedt, S. Postoperative mortality in parathyroid surgery in Sweden during five decades: improved outcome despite older patients / S. Norenstedt, A. Ekbom, L. Brandt, J. Zedenius, I. L. Nilsson // *European journal of endocrinology*. – 2009. – T. 160, № 2. – C. 295-299.
242. Norenstedt, S. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: effect on bone mineral density-a randomized double-blind study / S. Norenstedt, Y. Pernow, J. Zedenius, J. Nordenstrom, M. Saaf, F. Granath, I. L. Nilsson // *J Bone Miner Res*. – 2014. – T. 29, № 4. – C. 960-967.
243. Norton, J. A. Prospective Study of Surgery for Primary Hyperparathyroidism (HPT) in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome / J. A. Norton, D. J. Venzon, M. J. Berna, H. R. Alexander, D. L. Fraker, S. K. Libutti, S. J. Marx, F. Gibril, R. T. Jensen // *Annals of Surgery*. – 2008. – T. 247, № 3. – C. 501-510.
244. Nuzzo, V. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary

- hyperparathyroidism / V. Nuzzo, L. Tauchmanova, F. Fonderico, R. Trotta, M. R. Fittipaldi, D. Fontana, R. Rossi, G. Lombardi, B. Trimarco, G. Lupoli // *European Journal of Endocrinology*. – 2002. – T. 147, № 4. – C. 453-459.
245. Occhetta, E. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death / E. Occhetta, M. Bortnik, A. Magnani, G. Francalacci, C. Vassanelli // *Europace*. – 2004. – T. 6, № 3. – C. 184-188.
246. Odvina, C. V. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones / C. V. Odvina, K. Sakhaee, H. J. Heller, R. D. Peterson, J. R. Poindexter, P. K. Padalino, C. Y. C. Pak // *Urological Research*. – 2007. – T. 35, № 3. – C. 123-128.
247. Orr, L. E. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism / L. E. Orr, H. Zhou, C. Y. Zhu, P. I. Haigh, A. L. Adams, M. W. Yeh // *Surgery*. – 2020. – T. 167, № 1. – C. 144-148.
248. Oueslati, I. Management of severe hypercalcaemia secondary to primary hyperparathyroidism: The efficacy of saline hydration, furosemide, and zoledronic acid / I. Oueslati, A. Kardi, M. Yazidi, S. Abidi, F. Chaker, S. Mellassi, M. Chihaoui // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. – 2022. – T. 5, № 6. – C. e380.
249. Palmer, M. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values / M. Palmer, S. Jakobsson, G. Akerstrom, S. Ljunghall // *Eur J Clin Invest*. – 1988. – T. 18, № 1. – C. 39-46.
250. Palmieri, S. Hypercalciuria May Persist After Successful Parathyroid Surgery and It Is Associated With Parathyroid Hyperplasia / S. Palmieri, C. Eller-Vainicher, E. Cairoli, V. Morelli, V. V. Zhukouskaya, U. Verga, M. Filopanti, L. Vicentini, S. Ferrero, A. Spada, I. Chiodini // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – T. 100, № 7. – C. 2734-2742.
251. Papapetrou, P. Bisphosphonate-associated adverse events / P. Papapetrou // *HORMONES*. – 2009. – T. 8, № 2. – C. 96-110.

252. Pardi, E. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features / E. Pardi, S. Borsari, F. Saponaro, F. Bogazzi, C. Urbani, S. Mariotti, F. Pigliaru, C. Satta, F. Pani, G. Materazzi, P. Miccoli, L. Grantaliano, C. Marcocci, F. Cetani // PLOS ONE. – 2017. – T. 12, № 10. – C. e0186485-e0186485.
253. Pardi, E. Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations Occur Rarely in Sporadic Parathyroid Adenomas / E. Pardi, C. Marcocci, S. Borsari, F. Saponaro, L. Torregrossa, M. Tancredi, B. Raspini, F. Basolo, F. Cetani // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98, № 7. – C. 2800-2810.
254. Peacock, M. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60 / M. Peacock, G. Liu, M. Carey, R. McClintock, W. Ambrosius, S. Hui, C. C. Johnston // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – T. 85, № 9. – C. 3011-3019.
255. Pellegata, N. S. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans / N. S. Pellegata, L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow, E. Samson, K. Bink, H. Höfler, F. Fend, J. Graw, M. J. Atkinson // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – T. 103, № 42. – C. 15558-15563.
256. Pepe, J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, O. Raimo, F. Biamonte, S. Minisola // European Journal of Endocrinology. – 2017. – T. 177, № 6. – C. R297-R308.
257. Philips, R. Predicting transient hypocalcemia in patients with unplanned parathyroidectomy after thyroidectomy / R. Philips, P. Nulty, N. Seim, Y. Tan, G. Brock, G. Essig // American Journal of Otolaryngology. – 2019. – T. 40, № 4. – C. 504-508.
258. Phitayakorn, R. Hyperparathyroid Crisis: Use of Bisphosphonates as a Bridge to Parathyroidectomy / R. Phitayakorn, C. R. McHenry // Journal of the American College of Surgeons. – 2008. – T. 206, № 6. – C. 1106-1115.

259. Press, D. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / D. Press, D. Politz, J. Lopez, J. Norman // *Surgery*. – 2011. – T. 150, № 6. – C. 1061-1068.
260. Press, D. M. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record / D. M. Press, A. E. Siperstein, E. Berber, J. J. Shin, R. Metzger, J. Jin, R. Monteiro, J. Mino, W. Swagel, J. C. Mitchell // *Surgery*. – 2013. – T. 154, № 6. – C. 1232-1238.
261. Pretorius, M. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data From a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the <sc>SIPH</sc> -Study) / M. Pretorius, K. Lundstam, M. Hellström, M. W. Fagerland, K. Godang, C. Mollerup, S. L. Fougner, Y. Pernow, T. Aas, O. Hessman, T. Rosén, J. Nordenström, S. Jansson, A. Heck, J. Bollerslev // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2021. – T. 36, № 1. – C. 3-11.
262. Prince, R. L. Lack of Evidence for Estrogen Receptors in Human and Bovine Parathyroid Tissue / R. L. Prince, D. T. Maclaughlin, R. D. Gaz, R. M. Neer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1991. – T. 72, № 6. – C. 1226-1228.
263. Puñales, M. K. RET Codon 634 Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Variable Clinical Features and Clinical Outcome / M. K. Puñales, H. Graf, J. L. Gross, A. L. Maia // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – T. 88, № 6. – C. 2644-2649.
264. Radu, C. P. Fatal Hypocalcaemia Due to Hungry Bone Syndrome with Secondary Refractory HyperParathyroidism After Parathyroidectomy: A Case Report / C. P. Radu, V. Daniealopol, A. Santini, R. Darie, D. T. Sala // *J Crit Care Med (Targu Mures)*. – 2019. – T. 5, № 4. – C. 140-144.
265. Rajput, S. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic

- review and meta-analysis / S. Rajput, A. Dutta, S. Rajender, A. Mithal, N. Chattopadhyay // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – T. 14. – C. 1098841.
266. Rangel, I. [Hypocalcemia as a reversible cause of heart failure] / I. Rangel, G. Barbosa, C. de Sousa, P. B. Almeida, M. Campelo, T. Pinho, M. J. Maciel // *Rev Port Cardiol*. – 2012. – T. 31, № 1. – C. 39-41.
267. Rao, D. S. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery *<i>Versus</i>* No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / D. S. Rao, E. R. Phillips, G. W. Divine, G. B. Talpos // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – T. 89, № 11. – C. 5415-5422.
268. Rao, D. S. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism / D. S. Rao, E. R. Phillips, G. W. Divine, G. B. Talpos // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – T. 89, № 11. – C. 5415-5122.
269. Reichel, H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease / H. Reichel // *Nephron Clin Pract*. – 2010. – T. 114, № 4. – C. c268-c276.
270. Reid, L. J. Predictors of Nephrolithiasis, Osteoporosis, and Mortality in Primary Hyperparathyroidism / L. J. Reid, B. Muthukrishnan, D. Patel, J. R. Seckl, F. W. Gibb // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – T. 104, № 9. – C. 3692-3700.
271. Rejnmark, L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study / L. Rejnmark, P. Vestergaard, L. Heickendorff, F. Andreasen, L. Mosekilde // *Journal of internal medicine*. – 2001. – T. 250, № 2. – C. 144-153.
272. Ribeiro, M. T. "Why Should I Trust You?": Explaining the Predictions of Any Classifier / M. T. Ribeiro, S. Singh, C. Guestrin – Текст : электронный // Cornell University : arxiv. – 2016. – URL: <https://arxiv.org/abs/1602.04938> (дата обращения 05.05.2025).



273. Rolighed, L. Vitamin D Treatment in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo Controlled Trial / L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer, L. Heickendorff, P. Vestergaard, L. Mosekilde, P. Christiansen // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – T. 99, № 3. – C. 1072-1080.
274. Romagnoli, E. Trabecular Bone Score” (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism / E. Romagnoli, C. Cipriani, I. Nofroni, C. Castro, M. Angelozzi, A. Scarpiello, J. Pepe, D. Diacinti, S. Piemonte, V. Carnevale, S. Minisola // *Bone*. – 2013. – T. 53, № 1. – C. 154-159.
275. Ronis, M. J. Skeletal toxicity resulting from exposure of growing male rats to coplanar PCB 126 is associated with disruption of calcium homeostasis and the GH-IGF-1 axis and direct effects on bone formation / M. J. Ronis, J. Watt, C. F. Pulliam, A. E. Williams, A. W. Alund, E. Haque, G. S. Gadupudi, L. W. Robertson // *Archives of Toxicology*. – 2020. – T. 94, № 2. – C. 389-399.
276. Rosen, I. B. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area / I. B. Rosen, H. G. Strawbridge, J. Bain // *Cancer*. – 1975. – T. 36, № 3. – C. 1111-1114.
277. Roszko, K. L. Case Report of a Prolactinoma in a Patient With a Novel MAX Mutation and Bilateral Pheochromocytomas / K. L. Roszko, E. Blouch, M. Blake, J. F. Powers, A. S. Tischler, R. Hodin, P. Sadow, E. A. Lawson // *Journal of the Endocrine Society*. – 2017. – T. 1, № 11. – C. 1401-1407.
278. Rowlands, C. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / C. Rowlands, A. Zyada, S. Zouwail, H. Joshi, M. J. Stechman, D. M. Scott-Coombes // *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2013. – T. 95, № 7. – C. 523-528.
279. Rubin, M. R. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years / M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, D. J. McMahon, T. Jacobs, E. Shane, E. Siris, J. Udesky, S. J. Silverberg // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – T. 93, № 9. – C. 3462-3470.

280. Ryhanen, E. M. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study / E. M. Ryhanen, A. M. Koski, E. Loyttyniemi, M. J. Valimaki, U. Kiviniemi, C. Schalin-Jantti // *Eur J Endocrinol.* – 2021. – T. 185, № 4. – C. 515-524.
281. Sakurai, A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database / A. Sakurai, S. Suzuki, S. Kosugi, T. Okamoto, S. Uchino, A. Miya, T. Imai, H. Kaji, I. Komoto, D. Miura, M. Yamada, T. Uruno, K. Horiuchi, A. Miyauchi, M. Imamura, T. Fukushima, K. Hanazaki, S. Hirakawa, T. Igarashi, T. Iwatani, M. Kammori, T. Katabami, M. Katai, T. Kikumori, K. Kiribayashi, S. Koizumi, S. Midorikawa, R. Miyabe, T. Munekage, A. Ozawa, K. Shimizu, I. Sugitani, H. Takeyama, M. Yamazaki // *Clinical Endocrinology.* – 2012. – T. 76, № 4. – C. 533-539.
282. Salman, M. A. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study / M. A. Salman, A. Rabiee, A. A. Salman, A. Youssef, H. E.-D. Shaaban, T. Ftohy, K. K. Maurice, H. Balamoun // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2021. – T. 110, № 3. – C. 329-334.
283. Sanpaolo, E. EZH2 and ZFX oncogenes in malignant behaviour of parathyroid neoplasms / E. Sanpaolo, M. Miroballo, S. Corbetta, C. Verdelli, F. Baorda, T. Balsamo, P. Graziano, F. P. Fabrizio, L. Cinque, A. Scillitani, L. A. Muscarella, V. Guarnieri // *Endocrine.* – 2016. – T. 54, № 1. – C. 55-59.
284. Sato, M. Clinical aspects of hyperparathyroidism in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1 / M. Sato, A. Miyauchi, J. Takahara // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2000. – T. 54, № Suppl. 1. – C. 86s-89s.
285. Schini, M. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History / M. Schini, R. M. Jacques, E. Oakes, N. F. A. Peel, J. S. Walsh, R. Eastell // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2020. – T. 105, № 4. – C. e1171-e1186.

286. Scillitani, A. Blood Ionized Calcium Is Associated with Clustered Polymorphisms in the Carboxyl-Terminal Tail of the Calcium-Sensing Receptor / A. Scillitani, V. Guarnieri, S. De Geronimo, L. A. Muscarella, C. Battista, L. D'Agruma, F. Bertoldo, C. Florio, S. Minisola, G. N. Hendy, D. E. C. Cole // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – T. 89, № 11. – C. 5634-5638.
287. Seabrook, A. J. Multiple Endocrine Tumors Associated with Germline *MAX* Mutations: Multiple Endocrine Neoplasia Type 5? / A. J. Seabrook, J. E. Harris, S. B. Velosa, E. Kim, A. M. McInerney-Leo, T. Dwight, J. I. Hockings, N. G. Hockings, J. Kirk, P. J. Leo, A. J. Love, C. Luxford, M. Marshall, O. Mete, D. J. Pennisi, M. A. Brown, A. J. Gill, G. I. Hockings, R. J. Clifton-Bligh, E. L. Duncan // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – T. 106, № 4. – C. e1163-e1182.
288. Segula, D. Long Term Outcome of Bisphosphonate Therapy in Patients with Primary Hyperparathyroidism / D. Segula, S. Nikolova, E. Marks, L. Ranganath, V. Mishra // *International Journal of Clinical Medicine*. – 2014. – T. 5, № 14. – C. 829-835.
289. Seibel, M. J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover / M. J. Seibel // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2006. – T. 50, № 4. – C. 603-20.
290. Sekhar, S. Parathyroid Hormone as a Marker for Predicting the Severity of Hypocalcaemia Following Parathyroidectomy / S. Sekhar, U. K. Nayak, D. Suhasini, B. Rahul, R. Mehrotra // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2015. – T. 67, № 4. – C. 407-411.
291. Shah, V. N. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature / V. N. Shah, C. S. Shah, S. K. Bhadada, D. S. Rao // *Clinical Endocrinology*. – 2014. – T. 80, № 6. – C. 797-803.
292. Shimazu, S. Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms / S. Shimazu,

- Y. Nagamura, H. Yaguchi, N. Ohkura, T. Tsukada // *Cancer Science*. – 2011. – T. 102, № 11. – C. 2097-2102.
293. Shlipak, M. G. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly / M. G. Shlipak, R. Katz, B. Kestenbaum, D. Siscovick, L. Fried, A. Newman, D. Rifkin, M. J. Sarnak // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – T. 20, № 12. – C. 2625-2630.
294. Siilin, H. Prevalence of Primary Hyperparathyroidism and Impact on Bone Mineral Density in Elderly Men: MrOs Sweden / H. Siilin, E. Lundgren, H. Mallmin, D. Mellström, C. Ohlsson, M. Karlsson, E. Orwoll, Ö. Ljunggren // *World Journal of Surgery*. – 2011. – T. 35, № 6. – C. 1266-1272.
295. Silva, A. M. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1–related hyperparathyroidism / A. M. Silva, D. Vodopivec, I. Christakis, G. Lyons, Q. Wei, S. G. Waguespack, S. M. Petak, E. Grubbs, J. E. Lee, N. Perrier // *Surgery*. – 2017. – T. 161, № 1. – C. 107-115.
296. Silva, B. C. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton / B. C. Silva, J. P. Bilezikian // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2015. – T. 22. – C. 41-50.
297. Silva, B. C. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism / B. C. Silva, J. P. Bilezikian // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2021. – T. 22, № 4. – C. 789-802.
298. Silva, B. C. Trabecular Bone Score (TBS)—A Novel Method to Evaluate Bone Microarchitectural Texture in Patients With Primary Hyperparathyroidism / B. C. Silva, S. Boutroy, C. Zhang, D. J. McMahon, B. Zhou, J. Wang, J. Udesky, S. Cremers, M. Sarquis, X.-D. E. Guo, D. Hans, J. P. Bilezikian // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – T. 98, № 5. – C. 1963-1970.
299. Silverberg, S. J. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop / S. J. Silverberg, B. L. Clarke, M. Peacock, F. Bandeira, S. Boutroy, N. E. Cusano, D.

- Dempster, E. M. Lewiecki, J.-M. Liu, S. Minisola, L. Rejnmark, B. C. Silva, M. D. Walker, J. P. Bilezikian // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – T. 99, № 10. – C. 3580-3594.
300. Silverberg, S. J. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery / S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs, E. Siris, J. P. Bilezikian // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – T. 341, № 17. – C. 1249-1255.
301. Silverberg, S. J. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs, E. S. Siris, F. Gartenberg, D. Seldin, T. L. Clemens, J. P. Bilezikian // *The American Journal of Medicine*. – 1990. – T. 89, № 3. – C. 327-334.
302. Singh, D. N. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience / D. N. Singh, S. K. Gupta, N. Kumari, N. Krishnani, G. Chand, A. Mishra, G. Agarwal, A. K. Verma, S. K. Mishra, A. Agarwal //. – 2015. – T. 19, № 1. – C. 100-105.
303. Singh, P. Reduced Calcium Sensing Receptor (CaSR) Expression Is Epigenetically Deregulated in Parathyroid Adenomas / P. Singh, S. K. Bhadada, D. Dahiya, A. K. Arya, U. N. Saikia, N. Sachdeva, J. Kaur, M. L. Brandi, S. D. Rao // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2020. – T. 105, № 9. – C. 3015-3024.
304. Skandarajah, A. Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age? / A. Skandarajah, A. Barlier, N. Morlet-Barlat, F. Sebag, A. Enjalbert, B. Conte-Devolx, J. F. Henry // *World journal of surgery*. – 2010. – T. 34, № 6. – C. 1294-1298.
305. Slashchuk, K. Y. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review / K. Y. Slashchuk, M. V. Degtyarev, P. O. Rumyantsev, E. A. Troshina, G. A. Melnichenko // *Endocrine Surgery*. – 2020. – T. 13, № 4. – C. 153-174.

306. Söreide, J. A. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones / J. A. Söreide, J. A. van Heerden, C. S. Grant, C. Y. Lo, D. M. Ilstrup // *Surgery*. – 1996. – T. 120, № 6. – C. 1033-1038.
307. Stamatelopoulos, K. Hemodynamic Markers and Subclinical Atherosclerosis in Postmenopausal Women With Primary Hyperparathyroidism / K. Stamatelopoulos, F. Athanasouli, T. Pappa, I. Labrinoudaki, C. Papamichael, A. Polymeris, G. Georgiopoulos, A. Vemmou, L. Sarika, E. Terpos, M. Alevizaki // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – T. 99, № 8. – C. 2704-2711.
308. Starup-Linde, J. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables / J. Starup-Linde, E. Waldhauer, L. Rolighed, L. Mosekilde, P. Vestergaard // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – T. 166, № 6. – C. 1093-1100.
309. Stavrakis, A. I. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery / A. I. Stavrakis, P. H. G. Ituarte, C. Y. Ko, M. W. Yeh // *Surgery*. – 2007. – T. 142, № 6. – C. 887-899.
310. Stechman, M. J. Parathyroidectomy is safe and improves symptoms in elderly patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) / M. J. Stechman, M. Weisters, F. V. Gleeson, G. P. Sadler, R. Mihai // *Clinical endocrinology*. – 2009. – T. 71, № 6. – C. 787-791.
311. Steen, S. Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism / S. Steen, B. Rabeler, T. Fisher, D. Arnold // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. – 2009. – T. 22, № 2. – C. 124-127.
312. Stein, E. M. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women / E. M. Stein, B. C. Silva, S. Boutroy, B. Zhou, J. Wang, J. Udesky, C. Zhang, D. J. McMahon, M. Romano, E. Dworakowski, A. G. Costa, N. Cusano, D. Irani, S. Cremers, E. Shane, X. E. Guo, J. P. Bilezikian // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – T. 28, № 5. – C. 1029-1040.

313. Sudhaker Rao, D. Reduced vitamin D receptor expression in parathyroid adenomas: implications for pathogenesis / D. Sudhaker Rao, Z. H. Han, E. R. Phillips, S. Palnitkar, A. M. Parfitt // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2000. – T. 53, № 3. – C. 373-81.
314. Sun, Q. Glucose metabolic disorder in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis / Q. Sun, T. Zhang, P. Chen, N. Tong, M. Zhang // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2019. – T. 12, № 9. – C. 11964-11973.
315. Szymczak, J. Osteoprotegerin, RANKL, and Bone Turnover in Primary Hyperparathyroidism: The Effect of Parathyroidectomy and Treatment with Alendronate / J. Szymczak, A. Bohdanowicz-Pawlak // *Hormone and Metabolic Research*. – 2013. – T. 45, № 10. – C. 759-764.
316. Takebe, S. Romosozumab therapy after parathyroidectomy for osteoporosis caused by primary hyperparathyroidism: two case reports / S. Takebe, Y. Seki, K. Yamashita, N. Takano, K. Bokuda, D. Watanabe, S. Morimoto, A. Ichihara // *Endocrine Abstracts*. – 2024. – T. 99. – C. EP202.
317. Tanavde, V. Parathyroidectomy in a patient treated with denosumab: a case report / V. Tanavde, B. Hondorp, J. O. Russell // *Annals of Thyroid*. – 2021. – T. 6. – C. 12.
318. Tassone, F. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism / F. Tassone, A. Guarnieri, E. Castellano, C. Baffoni, R. Attanasio, G. Borretta // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – T. 100, № 8. – C. 3069-3073.
319. Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) / R. V. Thakker // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2014. – T. 386, № 1-2. – C. 2-15.
320. Thakker, R. V. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) / R. V. Thakker, P. J. Newey, G. V. Walls, J. Bilezikian, H. Dralle, P. R. Ebeling, S. Melmed, A. Sakurai, F. Tonelli, M. L. Brandi // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – T. 97, № 9. – C. 2990-3011.

321. Thevenon, J. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study / J. Thevenon, A. Bourredjem, L. Faivre, C. Cardot-Bauters, A. Calender, A. Murat, S. Giraud, P. Niccoli, M.-F. Odou, F. Borson-Chazot, A. Barlier, C. Lombard-Bohas, E. Clauser, A. Tabarin, B. Parfait, O. Chabre, E. Castermans, A. Beckers, P. Ruzsniowski, M. Le Bras, B. Delemer, P. Bouchard, I. Guilhem, V. Rohmer, B. Goichot, P. Caron, E. Baudin, P. Chanson, L. Groussin, H. Du Boullay, G. Weryha, P. Lecomte, A. Penfornis, H. Bihan, F. Archambeaud, V. Kerlan, F. Duron, J.-M. Kuhn, B. Vergès, M. Rodier, M. Renard, J.-L. Sadoul, C. Biquet, P. Goudet // *Human Molecular Genetics*. – 2013. – T. 22, № 10. – C. 1940-1948.
322. Thosani, S. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy / S. Thosani, M. I. Hu // *Future Oncol.* – 2015. – T. 11, № 21. – C. 2865-2871.
323. Titze, J. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study / J. Titze, K. Bauer, M. Schafflhuber, P. Dietsch, R. Lang, K. H. Schwind, F. C. Luft, K. U. Eckardt, K. F. Hilgers // *American journal of physiology. Renal physiology*. – 2005. – T. 289, № 4. – C. F793-F802.
324. Tonelli, F. Surgical Approach in Hereditary Hyperparathyroidism / F. Tonelli, T. Marcucci, F. Giudici, A. Falchetti, M. L. Brandi // *Endocrine Journal*. – 2009. – T. 56, № 7. – C. 827-841.
325. Tsujimoto, T. Thiazide Use and Decreased Risk of Heart Failure in Nondiabetic Patients Receiving Intensive Blood Pressure Treatment / T. Tsujimoto, H. Kajio // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 2020. – T. 76, № 2. – C. 432-441.
326. Tsvetov, G. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism – A New Indication for an Old Medication? / G. Tsvetov, D. Hirsch, I. Shimon, C. Benbassat, H. Masri-Iraqi, A. Gorshtein, D. Herzberg, T. Shochat, I. Shraga-Slutsky, T. Diker-Cohen // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – T. 102, № 4. – C. 1270-1276.



327. Turner, J. J. O. Hypercalcaemia - presentation and management / J. J. O. Turner // Clin Med (Lond). – 2017. – T. 17, № 3. – C. 270-273.
328. Twigt, B. A. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up / B. A. Twigt, A. Scholten, G. D. Valk, I. H. M. B. Rinkes, M. R. Vriens // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2013. – T. 8, № 1. – C. 50.
329. Underbjerg, L. Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections / L. Underbjerg, T. Sikjaer, L. Mosekilde, L. Rejnmark // Journal of Bone and Mineral Research. – 2014. – T. 29, № 11. – C. 2504-2510.
330. Unsal, I. O. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy / I. O. Unsal, M. Calapkulu, M. E. Sencar, S. Hepser, D. Sakiz, M. Ozbek, E. Cakal // Scientific Reports. – 2020. – T. 10, № 1. – C. 9895-9895.
331. VanderWalde, L. H. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism / L. H. VanderWalde, I. L. Liu, P. I. Haigh // World J Surg. – 2009. – T. 33, № 3. – C. 406-411.
332. VanderWalde, L. H. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism / L. H. VanderWalde, I. L. Liu, T. X. O'Connell, P. I. Haigh // Arch Surg. – 2006. – T. 141, № 9. – C. 885-889; discussion 889-891.
333. Vannucci, L. MEN1 in children and adolescents: Data from patients of a regional referral center for hereditary endocrine tumors / L. Vannucci, F. Marini, F. Giusti, S. Ciuffi, F. Tonelli, M. L. Brandi // Endocrine. – 2018. – T. 59, № 2. – C. 438-448.
334. Varshney, S. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in Asian Indians / S. Varshney, S. K. Bhadada, U. N. Saikia, N. Sachdeva, A. Behera, A.

- K. Arya, S. Sharma, A. Bhansali, A. Mithal, S. D. Rao // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – T. 169, № 1. – C. 109-116.
335. Verly, E. Evaluation of the Thiazide Challenge Test to Differentiate Primary From Hypercalciuria-Related Hyperparathyroidism / E. Verly, B. Lapauw, C. Verroken // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2024. – T. 110, № 3. – C. e783-e790.
336. Vestergaard, P. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *BMJ.* – 2003. – T. 327, № 7414. – C. 530-534.
337. Vestergaard, P. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study / P. Vestergaard, L. Mosekilde // *J Intern Med.* – 2004. – T. 255, № 1. – C. 108-114.
338. Vezzoli, G. Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region / G. Vezzoli, A. Terranegra, T. Arcidiacono, G. Gambaro, L. Milanesi, E. Mosca, L. Soldati // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2010. – T. 25, № 7. – C. 2245-2252.
339. Vu, T. D. T. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone / T. D. T. Vu, X. F. Wang, Q. Wang, N. E. Cusano, D. Irani, B. C. Silva, A. Ghasem-Zadeh, J. Udesky, M. E. Romano, R. Zebaze, G. Jerums, S. Boutroy, J. P. Bilezikian, E. Seeman // *Bone.* – 2013. – T. 55, № 1. – C. 57-63.
340. Walker, M. D. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation / M. D. Walker, E. Cong, J. A. Lee, A. Kepley, C. Zhang, D. J. McMahon, S. J. Silverberg // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2015. – T. 100, № 9. – C. 3443-3451.
341. Walker, M. D. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, D. W. Dempster, D. J. McMahon, J. Udesky, E. Shane, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – T. 97, № 5. – C. 1501-1507.

342. Walker, M. D. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism / M. D. Walker, M. Rubin, S. J. Silverberg // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2013. – T. 16, № 1. – C. 40-47.
343. Walker, M. D. Primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S. J. Silverberg // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2018. – T. 14, № 2. – C. 115-125.
344. Walker, V. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic / V. Walker, E. M. Stansbridge, D. G. Griffin // *Annals of clinical biochemistry*. – 2013. – T. 50, № Pt 2. – C. 127-139.
345. Walsh, J. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients / J. Walsh, N. Gittoes, P. Selby // *Endocrine Connections*. – 2016. – T. 5, № 5. – C. G9.
346. Wang, W. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital / W. Wang, J. Kong, M. Nie, Y. Jiang, M. Li, W. Xia, X. Meng, X. Xing, O. Wang // *Clinical Endocrinology*. – 2017. – T. 87, № 6. – C. 865-873.
347. Wang, X. Low Free (But Not Total) 25-Hydroxyvitamin D Levels in Subjects with Normocalcemic Hyperparathyroidism / X. Wang, L. Meng, C. Su, S. A. Shapses // *Endocrine Practice*. – 2020. – T. 26, № 2. – C. 174-178.
348. Watson, C. G. The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia / C. G. Watson, D. L. Steed, A. G. Robinson, L. J. Deftos // *Metabolism*. – 1981. – T. 30, № 6. – C. 588-589.
349. Wautot, V. Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein / V. Wautot, C. Vercherat, J. Lespinasse, B. Chambe, G. M. Lenoir, C. X. Zhang, N. Porchet, M. Cordier, C. Bérout, A. Calender // *Human Mutation*. – 2002. – T. 20, № 1. – C. 35-47.
350. Wells, S. A. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma / S. A. Wells, Jr., S. L. Asa, H. Dralle, R. Elisei, D. B. Evans, R. F. Gagel, N. Lee, A. Machens, J. F. Moley, F. Pacini, F. Raue,

- K. Frank-Raue, B. Robinson, M. S. Rosenthal, M. Santoro, M. Schlumberger, M. Shah, S. G. Waguespack, C. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid // *Thyroid*. – 2015. – T. 25, № 6. – C. 567-610.
351. Wermers, R. A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson, S. J. Achenbach, A. L. Oberg, C. S. Grant, L. J. Melton, 3rd // *J Bone Miner Res.* – 2006. – T. 21, № 1. – C. 171-177.
352. Wermers, R. A. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992 / R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson, S. F. Hodgson, W. M. O'Fallon, L. J. Melton // *Annals of internal medicine*. – 1997. – T. 126, № 6. – C. 433-440.
353. Wetzel, J. Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial / J. Wetzel, S. Pilz, M. R. Gröbler, A. Fahrleitner-Pammer, H. P. Dimai, D. von Lewinski, E. Kolesnik, S. Perl, C. Trummer, V. Schwetz, A. Meinitzer, E. Belyavskiy, J. Völkl, C. Catena, V. Brandenburg, W. März, B. Pieske, H. Brussee, A. Tomaschitz, N. D. Verheyen // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2017. – T. 19, № 11. – C. 1173-1180.
354. Williams, J. C. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference / J. C. Williams, G. Gambaro, A. Rodgers, J. Asplin, O. Bonny, A. Costa-Bauzá, P. M. Ferraro, G. Fogazzi, D. G. Fuster, D. S. Goldfarb, F. Grases, I. P. Heilberg, D. Kok, E. Letavernier, G. Lippi, M. Marangella, A. Nouvenne, M. Petrarulo, R. Siener, H.-G. Tiselius, O. Traxer, A. Trinchieri, E. Croppi, W. G. Robertson // *Urolithiasis*. – 2021. – T. 49, № 1. – C. 1-16.
355. Witteveen, J. E. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature / J. E. Witteveen, S. van Thiel, J. A. Romijn, N. A. T. Hamdy // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – T. 168, № 3. – C. R45-R53.

356. Wu, B. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism / B. Wu, P. I. Haigh, R. Hwang, P. H. G. Ituarte, I. L. A. Liu, T. J. Hahn, M. W. Yeh // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2010. – T. 95, № 9. – C. 4324-4330.
357. Wu, M. Nuclear Translocation of  $\beta$ -Catenin Mediates the Parathyroid Hormone-Induced Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Human Renal Glomerular Endothelial Cells / M. Wu, R.-N. Tang, H. Liu, K.-L. Ma, L.-L. Lv, B.-C. Liu // Journal of Cellular Biochemistry. – 2014. – T. 115, № 10. – C. 1692-1701.
358. Xiong, J. Matrix-embedded cells control osteoclast formation / J. Xiong, M. Onal, R. L. Jilka, R. S. Weinstein, S. C. Manolagas, C. A. O'Brien // Nature Medicine. – 2011. – T. 17, № 10. – C. 1235-1241.
359. Xiong, J. Osteocyte-derived RANKL is a critical mediator of the increased bone resorption caused by dietary calcium deficiency / J. Xiong, M. Piemontese, J. D. Thostenson, R. S. Weinstein, S. C. Manolagas, C. A. O'Brien // Bone. – 2014. – T. 66. – C. 146-154.
360. Yanevskaya, L. G. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy / L. G. Yanevskaya, T. Karonova, I. V. Sleptsov, M. E. Boriskova, A. R. Bakhtiyarova, R. A. Chernikov, K. A. Pogolian, A. T. Andreeva, D. A. Lebedev, E. N. Grineva, J. P. Bilezikian // Endocrine Connections. – 2021. – T. 10, № 2. – C. 248-255.
361. Ye, Z. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Z. Ye, S. J. Silverberg, A. Sreekanta, K. Tong, Y. Wang, Y. Chang, M. Zhang, G. Guyatt, W. Tangamornsuksun, Y. Zhang, V. Manja, L. Bakaa, R. J. Couban, M. L. Brandi, B. Clarke, A. A. Khan, M. Mannstadt, J. P. Bilezikian // J Bone Miner Res. – 2022. – T. 37, № 11. – C. 2351-2372.
362. Ye, Z. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Z. Ye, S. J. Silverberg, A. Sreekanta, K. Tong, Y.

- Wang, Y. Chang, M. Zhang, G. Guyatt, W. Tangamornsuksun, Y. Zhang, V. Manja, L. Bakaa, R. J. Couban, M. L. Brandi, B. Clarke, A. A. Khan, M. Mannstadt, J. P. Bilezikian // *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. – 2022. – T. 37, № 11. – C. 2351-2372.
363. Yeh, M. W. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population / M. W. Yeh, P. H. G. Ituarte, H. C. Zhou, S. Nishimoto, I.-L. Amy Liu, A. Harari, P. I. Haigh, A. L. Adams // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – T. 98, № 3. – C. 1122-1129.
364. Yi, Y. Chromosome 11 genomic changes in parathyroid adenoma and hyperplasia: Array CGH, FISH, and tissue microarrays / Y. Yi, N. J. Nowak, A. L. Pacchia, C. Morrison // *Genes, Chromosomes and Cancer*. – 2008. – T. 47, № 8. – C. 639-648.
365. Yu, N. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) / N. Yu, P. T. Donnan, G. P. Leese // *Clinical Endocrinology*. – 2011. – T. 75, № 2. – C. 169-176.
366. Yu, N. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK / N. Yu, P. T. Donnan, M. J. Murphy, G. P. Leese // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – T. 71, № 4. – C. 485-493.
367. Yu, N. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) / N. Yu, G. P. Leese, P. T. Donnan // *Clinical Endocrinology*. – 2013. – T. 79, № 1. – C. 27-34.
368. Zavatta, G. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? / G. Zavatta, B. L. Clarke // *JBMR Plus*. – 2020. – T. 4, № 8. – C. e10391.
369. Zebaze, R. M. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study / R. M. Zebaze, A. Ghasem-

Zadeh, A. Bohte, S. Iuliano-Burns, M. Mirams, R. I. Price, E. J. Mackie, E. Seeman // Lancet. – 2010. – T. 375, № 9727. – C. 1729-1736.

370. Zhao, L. The Changing Clinical Patterns of Primary Hyperparathyroidism in Chinese Patients: Data from 2000 to 2010 in a Single Clinical Center / L. Zhao, J.-m. Liu, X.-Y. He, H.-y. Zhao, L.-h. Sun, B. Tao, M.-j. Zhang, X. Chen, W.-q. Wang, G. Ning // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98, № 2. – C. 721-728.

371. Zhao, L. PTH inhibition rate is useful in the detection of early-stage primary hyperparathyroidism / L. Zhao, M. J. Zhang, H. Y. Zhao, L. H. Sun, J. L. Li, B. Tao, W. Q. Wang, G. Ning, J. M. Liu // Clinical biochemistry. – 2011. – T. 44, № 10-11. – C. 844-848.

372. Zhu, X. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism / X. Zhu, C. Shan, Q. Zhu, L. Song, Y. Zhou, J. Liu, K. Zhang // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – T. 7, № 12. – C. 5445-5445.