

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОВАЛЕВА Елена Владимировна

Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений заболевания
и персонализация ведения пациентов

3.1.19 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН
Мокрышева Н.Г.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность научной проблемы.....	4
Цель научного исследования	6
Задачи научного исследования	6
Научная новизна исследования	6
Теоретическая и практическая значимость	7
Личное участие автора в получении научных результатов.....	7
Положения, выносимые на защиту	8
Внедрение результатов работы.....	9
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации.....	9
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
Определение и классификация	11
Эпидемиология.....	12
Этиология и патогенез.....	15
Принципы диагностики и дифференциальной диагностики.....	22
Клиническая картина: симптомы и осложнения заболевания	22
Качество жизни	28
Лечение.....	30
Критерии компенсации гипопаратиреоза	34
Заключение	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	37
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
Раздел I. Анализ результатов онлайн-регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом.....	52
1.1 Клиническая характеристика пациентов	52
1.2 Жалобы и качество жизни пациентов с гипопаратиреозом.....	55
1.3 Лабораторные показатели	62

1.4 Данные инструментальных методов исследования и осложнения гипопаратиреоза	65
1.5 Схемы терапевтического лечения	79
Клинические случаи.....	80
Обсуждение полученных результатов	84
Раздел II. Алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) всероссийского регистра гипопаратиреоза	98
Раздел III. Суточные профили кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различном уровне 25(ОН)D.....	115
Клинические случаи.....	125
Обсуждение полученных результатов.	129
Раздел IV. Критерии оценки степени компенсации пациента с хроническим гипопаратиреозом и показания к проведению суточного профиля кальциемии	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145
Приложение	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научной проблемы

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

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

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

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

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

Цель научного исследования

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

Задачи научного исследования

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

Научная новизна исследования

1. Впервые в РФ выполнен масштабный комплексный анализ ключевых эпидемиологических и клинических характеристик, лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом на основании данных всероссийского онлайн-регистра.
2. Впервые в РФ разработан алгоритм системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), внедренный на онлайн-платформе

всероссийского регистра гипопаратиреоза, призванный улучшить качество диагностики и лечения пациентов с данной нозологией.

3. Впервые в РФ проведена оценка суточного профиля кальциемии у здоровых добровольцев и пациентов с хроническим гипопаратиреозом, в том числе при различных уровнях 25(OH)D.

4. Впервые в РФ разработаны критерии оценки степени компенсации гипопаратиреоза и показания к использованию нового метода суточного анализа кальциемии для выявления эпизодов «скрытых» гипо- и гиперкальциемий на фоне стандартной терапии и персонализированного подбора доз и кратности приема препаратов.

Теоретическая и практическая значимость

1. Полученные результаты являются основой оптимизации алгоритмов диагностики, персонализированного лечения и мониторинга пациентов с хроническим гипопаратиреозом, обосновывают необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода и преемственности лечения.

2. В работе описаны ключевые клинико-эпидемиологические характеристики хронического гипопаратиреоза на основании данных всероссийского регистра, что позволило установить наиболее значимые предикторы развития осложнений.

3. Разработан алгоритм СППВР, призванный помочь специалистам в условиях реальной клинической практики следовать алгоритмам надлежащей диагностики и лечения хронического гипопаратиреоза.

4. Представлен новый инструмент оценки состояния кальциемии путем проведения суточного профиля для персонализированного подбора доз и кратности приема лекарственных препаратов.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы на основании литературных мировых и отечественных данных. Личное участие автора заключается в формировании цели и задач; положений, выносимых на защиту;

разработке дизайна и методологии всех этапов (эпидемиологического, анализа предикторов, оценки суточных профилей кальциемии); формировании выборки пациентов для каждого из блоков исследования. Автором лично выполнены обработка, систематизация, анализ и интерпретация полученных результатов, изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту

1. При длительном течении гипопаратиреоза развиваются осложнения со стороны почек (нефролитиаз у 35%, 95% ДИ: 29%-41%, нефрокальциноз у 12%, 8%-17%; снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² у 25%, 21%-29%), органов зрения (катаракта у 47%, 38%-56%) и головного мозга (кальцификация базальных ганглиев в 53% случаев, 38%-68%).

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

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

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

проведению суточной оценки кальциемии для выявления «скрытых» гипо-/гиперкальциемий и персонализированной коррекции лечения.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены и используются в отделениях Института Клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Разработан и внедрен в электронную информационно-аналитическую платформу всероссийского регистра гипопаратиреоза алгоритм СППВР, призванный помочь специалистам в условиях реальной клинической практики следовать алгоритмам надлежащей диагностики и лечения заболевания.

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 189 страниц машинописного текста (включая 27 страниц приложения) и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов

исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 178 источников: 9 отечественных и 169 зарубежных.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Определение и классификация

Гипопаратиреоз – состояние, характеризующееся сниженной продукцией ПТГ ОЩЖ или резистентностью тканей к его действию, что приводит к различным нарушениям, прежде всего фосфорно-кальциевого обмена. Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз – гипокальциемия, развивающаяся в раннем послеоперационном периоде после вмешательства на органах шеи и разрешающаяся, как правило, в течение первых 2 месяцев у 70% пациентов и у 90% - спустя 6 месяцев после хирургического вмешательства, является самой частой формой послеоперационного гипопаратиреоза. Лишь у 2-5% пациентов гипопаратиреоз сохраняется спустя более 1 года после операции [7,8] и обуславливает хроническую форму заболевания.

В утвержденных федеральных клинических рекомендациях по гипопаратиреозу выделяют следующую классификацию заболевания [9,10]:

1. Послеоперационный гипопаратиреоз:
 - транзиторный гипопаратиреоз;
 - хронический (стойкий) гипопаратиреоз.
2. Аутоиммунный гипопаратиреоз:
 - аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС 1 типа);
 - аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа;
 - аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа.
3. Генетический изолированный гипопаратиреоз:
 - аутосомно-доминантная гипокальциемия (АДГ) с гиперкальциурией 1 типа;
 - АДГ с гиперкальциурией 2 типа;
 - семейный изолированный гипопаратиреоз.

4. Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических синдромов:

- синдром ДиДжорджи 1 типа;
- синдром ДиДжорджи 2 типа;
- CHARGE синдром;
- HDR синдром;
- синдром Кенни-Каффи 1 типа;
- синдром Кенни-Каффи 2 типа;
- Gracile bone dysplasia;
- митохондриальные заболевания.

5. Другие формы гипопаратиреоза, возникающие в результате:

- нарушения обмена магния (функциональный гипопаратиреоз);
- инфильтративных заболеваний (гранулематоз, гемохроматоз, метастазирование);
- лучевого повреждения ткани ОЦЖ.

6. Идиопатический гипопаратиреоз.

Эпидемиология

Гипопаратиреоз это относительно редкое заболевание, имеющиеся данные о распространенности которого основаны на крупных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США, Дании, Норвегии, Италии и ряде других стран. Полученные результаты относительно сходны и свидетельствуют о распространенности хронического гипопаратиреоза в диапазоне 23-37 случаев на 100 000 населения [1,7,11–13] (табл.1).

Таблица 1. Распространенность гипопаратиреоза по данным зарубежных исследований (доработано по материалам Bart L. Clarke, 2018 г. [14])

Страна	Распространенность гипопаратиреоза любой этиологии на 100 тыс. населения	Распространенность послеоперационного гипопаратиреоза на 100 тыс. населения	Распространенность нехирургического гипопаратиреоза на 100 тыс. населения
Рочестер, Миннесота, США [14,15]	37,0	29,0	8,0
Дания [12,16,17]	24,3	22,0	2,3
Шотландия [18]	40,0	23,0	17,0
Италия [19]	34,0	-	-
Тоскана, Италия [20]	27,0	-	-
Норвегия [11]	10,1	6,4	3,0
Южная Корея [21]	-	-	0,2
Япония [22]	-	-	0,7
Швеция [23]	20,5	-	-
Израиль [24]	-	-	0,9

В этиологии гипопаратиреоза преобладает повреждение ОЦЖ во время хирургических вмешательств на органах шеи (до 75%), поэтому заболеваемость данной патологией тесно связана с качеством хирургической помощи. По данным датского исследования заболеваемость послеоперационным гипопаратиреозом составила 0,8 на 100 тыс. населения в год [16]. Заболеваемость гипопаратиреозом любой этиологии в Индии - 2,6 случая на 100 тыс. населения в год [25].

Послеоперационный гипопаратиреоз чаще встречается среди женщин (до 80%), что вероятно связано с большей выявляемостью патологии ЦЖ в данной когорте и, следовательно, большей частотой хирургических вмешательств [17,26]. В соответствии с имеющимися данными распространенность наследственных форм гипопаратиреоза не различается у мужчин и женщин [12].

В литературе описано небольшое количество исследований с описанием смертности пациентов с хроническим гипопаратиреозом. В работе

Almquist M. и соав. была оценена смертность пациентов, перенесших тиреоидэктомию (ТЭ), по результатам которой было отмечено 2-кратное повышение риска смерти среди пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с группой больных, не имеющих данного хирургического осложнения (после поправки на сопутствующие заболевания на момент ТЭ, возраст, пол и тиреотоксикоз в анамнезе, как показание к операции на щитовидной железе (ЩЖ)). В отличие от результатов датского исследования [17], не обнаружившего повышения риска смерти у пациентов с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями, в данной работе группой сравнения выступала когорта пациентов, перенесших ТЭ, что представляет преимущество данной работы, так как известно, что пациенты, перенесшие ТЭ, имеют в целом меньшие риски смертности (за исключением возрастной категории 80-84 года) по сравнению с общей популяцией.

В исследовании Underbjerg L. и соавт. в том числе проводился анализ предикторов смертности у пациентов с гипопаратиреозом (n=459) [27]. В данной работе повышенный риск смерти был ассоциирован с гиперфосфатемией (HR 2,4; 95% ДИ: 1,25; 4,61) и большей длительностью заболевания. Эпизоды гиперкальциемии также повышали риск смерти у пациентов с гипопаратиреозом (табл.2).

Таблица 2. Предикторы смертности при длительном течении гипопаратиреоза (адаптировано из работ Underbjerg L. и соавт. [27])

Параметры	Смертность
Кальций ионизированный, ммоль/л	
≤ 1,15	0,70 (0,22–2,28)
≥ 1,20	0,99 (0,29–3,41)
Фосфор, ммоль/л	
1,15-1,27	2,42 (0,66–8,86)
≥ 1,28	8,43 (2,26–31,53)
Длительность заболевания, лет	
7,3-20,1	1,29 (0,33–5,09)

$\geq 20,2$	4,72 (1,09–20,43)
Количество эпизодов гиперкальциемии	
1-3	3,39 (1,05–10,91)
≥ 4	2,09 (0,48–9,11)

В российской популяции крупных эпидемиологических исследований с целью оценки заболеваемости, распространенности и смертности пациентов с гипопаратиреозом не проводилось.

Этиология и патогенез

Кальций является одним из самых распространенных микроэлементов организма и играет ключевую роль в функционировании клеточной мембраны, внутриклеточной передаче сигналов, является кофактором различных ферментов. Более 90% кальция депонировано в костях, преимущественно в виде гидроксиапатита кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Во внеклеточной жидкости содержится менее 1% кальция, а его уровень внутри клеток чрезвычайно низок. Кальций во внеклеточной жидкости присутствует в 3 формах: связанный с белками, в основном, с альбумином (около 40%) и не фильтруемый почками; связанный с органическими анионами (около 10%); и, наконец, активная свободная ионизированная форма кальция, определяющая его физиологическое действие, связываясь с кальций-чувствительным рецептором (calcium-sensing receptor, CaSR) [28].

ПТГ – основной регулятор фосфорно-кальциевого обмена. ПТГ синтезируется и секретируется главными клетками ОЦЖ в ответ на снижение уровня кальция сыворотки крови, определяемое CaSR, расположенными на поверхности паратироцитов. Гипокальциемия стимулирует синтез и секрецию ПТГ. К другим факторам, влияющим на продукцию ПТГ относятся витамин D, фосфор, магний, а также фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), белок, эффекты которого заключаются в подавлении активности 1α -гидроксилазы в почках, снижении реабсорбции фосфора и секреции ПТГ.

В почках ПТГ повышает реабсорбцию кальция в толстой части восходящей петли Генле и дистальных извитых канальцах, снижает

реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах. В проксимальных канальцах почек ПТГ стимулирует 1α -гидроксилазу, которая в свою очередь ответственна за образование активной формы витамина D, $1,25(\text{OH})_2$ витамин D (кальцитриол). Кальцитриол главным образом воздействует на кишечник и повышает всасывание кальция и фосфора из продуктов питания или лекарственных препаратов.

В костях ПТГ связывается с рецепторами ПТГ 1 типа (PTHr1), расположенных на остеобластах и остеоцитах. Под воздействием ПТГ остеобласты вырабатывают различные медиаторы, в том числе фактор дифференцировки остеокластов (RANKL), сигнальный белок, который связывается с рецептором активатора нуклеарного фактора κB (RANK). Активация гена транскрипции остеокластов и дифференцировка преостеокластов в зрелый остеокласт повышает костную резорбцию и высвобождение кальция и фосфора в кровоток. Кроме того, кальцитриол в свою очередь усиливает экспрессию RANKL, повышает количество и активность остеокластов и стимулирует костную резорбцию, что также приводит к повышению высвобождения кальция и фосфора в сосудистое русло [29]. С другой стороны, кальцитриол стимулирует экспрессию ФРФ23 остеоцитами в костях, что ингибирует секрецию ПТГ и почечную 1α -гидроксилазу и увеличивает экскрецию фосфатов почками.

Повышение уровня ионизированного кальция крови снижает синтез и секрецию ПТГ, снижает активность гидроксилирования $25(\text{OH})\text{D}$ и переход его в активную форму, стимулирует парафолликулярные клетки ЩЖ, что приводит к высвобождению кальцитонина и подавлению костной резорбции, повышению экскреции кальция почками. В результате описанных процессов достигается и поддерживается нормальный уровень кальция сыворотки крови [29].

При гипопаратиреозе отсутствие или недостаточность ПТГ неизбежно сопровождается развитием гипокальциемии. К основным патогенетическим

механизмам относятся: снижение активности остеокластов с уменьшением высвобождения кальция из костей; повышение экскреции кальция с мочой; подавление синтеза кальцитриола в почках и снижение абсорбции кальция из кишечника. Дефицит ПТГ приводит к гиперфосфатемии как напрямую посредством увеличения почечной тубулярной реабсорбции фосфатов, так и косвенно за счет гипокальциемии. Хроническая гиперфосфатемия у пациентов с гипопаратиреозом также ассоциирована с повышением в крови уровня ФРФ23 [1].

Нарушение концентрации другого распространенного микроэлемента, магния, также оказывает влияние на фосфорно-кальциевый обмен. Магний способен регулировать секрецию ПТГ аналогично кальцию [30–32]. Гипермагниемия активирует CaSR в ОЦЖ, подавляя секрецию ПТГ, и в дистальных почечных канальцах, снижая реабсорбцию кальция и магния. В свою очередь гипوماгнемия также приводит к развитию гипокальциемии, механизм которой не до конца изучен. Наиболее вероятно, длительная гипوماгнемия приводит к истощению внутриклеточных запасов магния, что приводит к активации CaSR, блокаде секреции ПТГ и, в конечном счете, вторичной гипокальциемии из-за снижения реабсорбции кальция почками [33].

Послеоперационный гипопаратиреоз

Хирургическое вмешательство на органах шеи - самая распространенная причина гипопаратиреоза (до 75%). Послеоперационный гипопаратиреоз может быть обусловлен как непосредственным удалением, так и интраоперационной травмой или нарушением кровоснабжения ОЦЖ. К основным факторам риска развития послеоперационного гипопаратиреоза относят большой объем хирургического вмешательства (как правило, по поводу рака ЩЖ, особенно с центральной лимфодиссекцией, диффузного токсического зоба (ДТЗ)), повторные вмешательства на органах шеи, а также ревизионные вмешательства [34–36]. Риски послеоперационного

гипопаратиреоза выше при проведении ТЭ по сравнению с односторонним вмешательством на ЩЖ (гемиТЭ), в свою очередь двусторонняя ревизия ОЩЖ имеет большие риски, чем селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) [37,38]. Наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на усвоение кальция и витамина D (ожирение, мальабсорбция (например, после гастрощунтирования, при воспалительных заболеваниях кишечника) также способствуют развитию послеоперационного гипопаратиреоза [35].

Риск хронического послеоперационного гипопаратиреоза тесно связан с количеством оставшихся *in situ* функционирующих ОЩЖ: 16% при сохраненных 1–2 железах, 6% при 3 и 2,5% при 4 [39,40]. В редких случаях послеоперационный гипопаратиреоз может развиваться спустя годы после операции. Механизм, лежащий в основе этого явления до конца не изучен, но возможно связан с возрастными изменениями сосудистой стенки артерий, кровоснабжающих остаточную ткань ОЩЖ.

Нехирургический гипопаратиреоз

Термин «нехирургический гипопаратиреоз» включает в себя спектр различных заболеваний, в основе которых лежат генетические мутации, другие нарушения минерального обмена (гипо-/гипермагниемия), а также идиопатический гипопаратиреоз. Генетическая этиология гипопаратиреоза встречается менее чем в 10% случаев [41,42].

Аутоиммунный гипопаратиреоз

Аутоиммунный гипопаратиреоз - вторая по распространенности форма заболевания, обусловленная иммуно-опосредованным разрушением клеток ОЩЖ и чаще всего представлена в рамках моногенного аутосомно-рецессивного заболевания АПС 1-го типа, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*) [7,43]. Для АПС 1-го типа характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность. Гипопаратиреоз в рамках

этого синдрома как правило (в 88% случаев) дебютирует в возрасте до 10 лет [44,45].

Генетические варианты изолированного гипопаратиреоза

В зависимости от патогенеза заболевания генетические варианты изолированного гипопаратиреоза условно могут быть разделены на три основные группы. В первую группу входят заболевания, характеризующиеся нормальным развитием ОЦЖ, но нарушенной секрецией ПТГ. К данной группе относится АДГ, в основе которой лежат активирующие точечные мутации гена *CASR* [46]. Активация рецепторного белка приводит к нарушению регуляции секреции ПТГ по принципу обратной связи, когда нормальные или низкие показатели уровня кальция сопровождаются снижением выработки гормона. Для пациентов с АДГ характерна гиперкальциурия с высоким риском нефролитиаза/нефрокальциноза и нарушения функции почек. Аномалии развития ОЦЖ относятся ко второй группе заболеваний, возникающих в результате мутации транскрипционных факторов. Дефект гена *GCM2* лежит в основе нарушения формирования ОЦЖ и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [47]. В третью группу можно включить мутации гена *PTH*, приводящие к нарушению процессинга и секреции ПТГ. Нарушается посттрансляционная обработка молекулы препроПТГ и/или трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты [48]. Гомозиготные мутации гена *препроПТГ* приводят к значимому снижению уровня ПТГ в сочетании с симптоматической гипокальциемией и гиперфосфатемией.

Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических заболеваний

Гипопаратиреоз может входить в состав поликомпонентных генетических заболеваний. Синдром Диджорджи вызван делецией 22q11, что приводит к врожденной дисгенезии ОЦЖ и соответственно к гипопаратиреозу. Для данного заболевания также характерна дисморфия,

врожденные пороки сердца и тяжелый иммунодефицит [49]. Синдром Бараката, или HDR-синдром – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное дефектом гена *GATA3*, локализованного в коротком плече 10-й хромосомы (10p15). Ген кодирует белок, отвечающий за развитие ОЦЖ, внутреннего уха, почек. Уровень ПТГ колеблется от нижней границы нормы до неопределяемого [50]. Синдром Кенни–Каффи включает в себя низкорослость, аномалии глаз, остеосклероз. Синдром Саньяд–Сакати, или синдром HRD, часто рассматривается как вариант синдрома Кенни–Каффи и проявляется гипопаратиреозом, тяжелой задержкой физического и психомоторного развития, микроцефалией, особенностями фенотипа. У пациентов с синдромами Кенни–Каффи 1-го типа и Саньяд–Сакати выявляют мутации в гене *TBCE* [51].

Гипопаратиреоз является компонентом некоторых болезней митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты и особенно характерен для синдрома Кернса–Сейра в сочетании с наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, миопатией, кардиомиопатией. При синдроме MELAS гипопаратиреоз сочетается с митохондриальной энцефалопатией, лактат-ацидозом, инсультоподобными эпизодами. Несмотря на то что при данных заболеваниях гипопаратиреоз, как правило, не выступает основным симптомом, в ряде случаев в дебюте развиваются именно гипокальциемические судороги, что служит поводом для дальнейшего обследования.

Гипопаратиреоз и гипوماгнемия

Снижение или повышение уровня магния в сыворотке крови приводит к развитию функционального гипопаратиреоза [46,52]. Такая форма заболевания является обратимой при восстановлении нормального уровня магния крови.

Дефицит магния может развиваться вследствие:

- недостаточного поступления с пищей;

- нарушения всасывания или повышенной потери из кишечника (мальабсорбция, синдром короткой кишки, тяжелая и продолжительная рвота, диарея, стеаторея, кишечные дренажи, свищи);
- нарушения канальцевой реабсорбции в почках (семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [53–55], АДГ [53], семейная гипомагниемия с вторичной гипокальциемией [56,57] и др.);
- приобретенной патологии почек (тубулоинтерстициальная патология, постобструктивный острый канальцевый некроз, трансплантация почки);
- приема лекарственных препаратов или воздействия токсинов (тиазиды, фуросемид; ингибиторы протонного насоса; антибиотики; противогрибковые препараты для системного использования (амфотерицин В); противоопухолевые препараты (цисплатин, карбоплатин); иммунодепрессанты (такролимус, циклоспорин); моноклональные антитела (цетуксимаб), этанол, дигоксин).

Гипермагниемия может развиваться при следующих состояниях: хронической болезни почек (ХБП); семейной гипокальциурической гиперкальциемии; избыточном потреблении (парентеральное введение препаратов магния и др.); токолитической терапии при эклампсии.

Другие причины гипопаратиреоза

В редких случаях причиной гипопаратиреоза могут стать инфильтративные заболевания, такие как саркоидоз, амилоидоз, тиреоидит Риделя и метастатическое поражение, однако данные причины крайне редки, преимущественно в связи с тем, что заболевание должно затронуть все или почти все ОЩЖ, прежде чем гипопаратиреоз проявится [58–61]. В литературе описаны также очень редкие случаи радиационно-индуцированного гипопаратиреоза, например, после абляции ЩЖ с использованием радиойодтерапии при болезни Грейвса [62–65]. Отложения минералов в ткани ОЩЖ – меди при болезни Вильсона и железа при гемохроматозе – в редких

случаях могут стать причиной гипопаратиреоза. Описаны случаи гипопаратиреоза вследствие массивных повторяющихся трансфузий у пациентов с талассемией [66–70].

Принципы диагностики и дифференциальной диагностики

Диагноз гипопаратиреоза устанавливается при наличии гипокальциемии и гиперфосфатемии в сочетании с низким или неадекватно низким уровнем ПТГ сыворотки крови [5,6]. Для постановки диагноза рекомендовано определение альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови (при условии его измерения прямым методом). В случае сомнительных результатов может быть использовано повторное определение показателей фосфорно-кальциевого обмена с интервалом между исследованиями в 1-2 недели. Измерение содержания ПТГ в крови должно быть корректно интерпретировано, так как гипокальциемия может приводить к компенсаторному относительному стимулированию остаточной продукции ПТГ и маскировать истинный гипопаратиреоз. При этом, одновременное выявление гипокальциемии и нормальной концентрации ПТГ (чаще низко-нормальной) может соответствовать диагнозу гипопаратиреоза. Исключение вторичных причин гипокальциемии – гипوماгнемии и дефицита витамина D – также должно производиться для правильной постановки диагноза [5,6].

Клиническая картина: симптомы и осложнения заболевания

Клиническая картина гипопаратиреоза различается в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови, а также от скорости его падения. Так, для острой гипокальциемии характерно развитие судорожного синдрома, вплоть до тонико-клонических судорог, удлинение интервала QT и нарушения сердечного ритма [16,21,71–75], ларинго/бронхоспазма и других проявлений, связанных с остро возникшим недостатком кальция. Для хронического течения заболевания более характерна адаптация к низким уровням кальция сыворотки крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при

тяжелой гипокальциемии. Осложнения длительно существующего гипопаратиреоза разнообразны и затрагивают множество органов и тканей [1,62,76].

По результатам исследований, проведенных в Дании, известно, что пациенты с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом имеют повышенные риски почечной недостаточности, нефролитиаза, судорог, инфекционных заболеваний и депрессии. В данной работе проанализированы медицинские карты 688 пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом. Для группы сравнения случайным образом были определены по 3 контрольных случая на каждого пациента с гипопаратиреозом, сопоставимых по полу и возрасту ($n=2064$). Помимо повышенных рисков развития осложнений было отмечено, что пациенты с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом имеют меньшие риски переломов проксимального отдела плечевой кости ($HR_{adj} 0,24$; 95% ДИ: 0,09–0,68) и верхних конечностей в целом ($HR 0,69$; 0,49–0,97), а также рака желудочно-кишечного тракта ($HR_{crude} 0,63$; 0,44–0,93). Общий риск развития онкологических заболеваний между группами не различался. В данной работе не было отмечено повышения риска смерти пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [17].

В другом датском исследовании проанализированы данные 180 пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом (из них 123 пациента со статусом «жив»: 85 пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, 22 пациента с синдромом ДиДжорджи, 13 - с АДГ, 2 - с АПС 1-го типа, 1 - с семейным изолированным гипопаратиреозом) по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту (табл.3). По результатам данной работы было отмечено повышение риска развития катаракты, с более молодым возрастом манифестации (53 против 60 лет), почечной недостаточности (в 6 раз по сравнению с общей популяцией), сердечно-сосудистых заболеваний, в

том числе ишемической болезни сердца, судорог, риска госпитализаций с психоневрологическими заболеваниями, такими как депрессия, и инфекционных заболеваний, в том числе 3-кратное увеличение риска инфекций верхних отделов дыхательных путей (HR 2,90, 95% ДИ: 2,12–3,99). В то же время были получены результаты о снижении риска развития онкологических заболеваний. Риски общей смертности у пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом не отличались от общепопуляционных [12].

Таблица 3. Риски осложнений хронического гипопаратиреоза по данным датского национального регистра (адаптировано из работ Underbjerg L. и соавт. [12,16,17])

Показатели	Хронический послеоперационный гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)	Нехирургический гипопаратиреоз, HR (95% ДИ)
Смертность	0,98 (0,76–1,26)	1,25 (0,90–1,73)
Почечная недостаточность	3,10 (1,73–5,55)*	6,01 (2,45–14,75)*
Нефролитиаз	4,02 (1,64–9,90)*	0,80 (0,17–3,85)
Ишемическая болезнь сердца	1,09 (0,83–1,45)	2,01 (1,31–3,09)*
Инсульт	1,09 (0,73–1,64)	1,84 (0,95–3,54)
Аритмия	1,11 (0,79–1,57)	1,78 (0,96–3,30)
Судороги	3,82 (2,15–6,79)*	10,1 (5,4–18,7)*
Катаракта	1,17 (0,66–2,09)	4,21 (2,13–8,34)*
Психоневрологические заболевания	2,01 (1,16–3,50)*	2,45 (1,78–3,35)*
Инфекции	1,42 (1,20 –1,67)*	1,94 (1,55–2,44)*
Переломы	1,03 (0,83–1,29)	1,40 (0,93–2,11)
Онкология	0,83 (0,61–1,13)	0,44 (0,24–0,82)*
Рак желудочно- кишечного тракта	0,63 (0,44–0,93)*	0,29 (0,07–1,25)

* $P < 0,05$

В исследовании, проведенном в Шотландии, было включено 280 пациентов с хроническим гипопаратиреозом (116 с послеоперационным, 58 – с гипомагниемией, 106 – с нехирургическим гипопаратиреозом). По полученным результатам отмечено, что пациенты с гипопаратиреозом имеют повышенные риски инфекционных (инфекций кожи и легких) и сердечно-сосудистых заболеваний, а также почечной недостаточности ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$), психоневрологических заболеваний и переломов по сравнению с общей популяцией, сопоставимой по полу и возрасту [77].

В исследовании Underbjerg L. и соавт. проводился анализ предикторов развития осложнений у пациентов с хроническим гипопаратиреозом ($n=459$) [27]. В данной работе риски развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастали при длительности гипопаратиреоза свыше 20 лет и при наличии декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена – при выраженной гипокальциемии и при возникновении гиперкальциемических эпизодов (более 4). Эпизоды гиперкальциемии (более 4) были ассоциированы и с развитием патологии почек. Результаты суммированы в таблицу 4.

Таблица 4. Предикторы развития осложнений при длительном течении гипопаратиреоза (адаптировано из работ Underbjerg L. и соавт. [27])

Параметры	Сердечно-сосудистые заболевания	Патология почек	Инфекционные заболевания
Кальций ионизированный, ммоль/л			
$\leq 1,15$	3,01 (1,03–8,82)	0,98 (0,51–1,90)	0,71 (0,37–1,36)
$\geq 1,20$	3,01 (0,96–9,48)	1,32 (0,70–2,48)	0,95 (0,50–1,79)
Фосфор, ммоль/л			
1,15–1,27	1,42 (0,52–3,85)	1,37 (0,72–2,62)	1,53 (0,77–3,04)
$\geq 1,28$	1,35 (0,50–3,68)	1,24 (0,65–2,40)	2,18 (1,12–4,26)
Длительность заболевания, лет			
7,3–20,1	0,52 (0,16–1,76)	1,52 (0,77–3,02)	2,36 (1,17–4,77)
$\geq 20,2$	3,67 (1,11–12,05)	3,32 (1,58–6,96)	1,89 (0,88–4,05)
Количество эпизодов гиперкальциемии			
1–3	1,19 (0,47–3,06)	3,05 (1,56–5,97)	1,65 (0,85–3,18)
≥ 4	9,69 (2,63–35,79)	3,31 (1,55–7,08)	2,74 (1,19–5,14)

Анализ риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническим гипопаратиреозом проведен Elvira O. Gosmanova и соавт. в крупном ретроспективном когортном исследовании (n=8097). По полученным результатам установлено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с группой здорового контроля (n=40 485) имеют повышенные риски фибрилляции предсердий (HRadj 1,72; 95% ДИ: 1,51-1,97), тахикардий (1,68; 1,32–2,14), инфаркта миокарда (1,18; 1,01–1,38), ишемической болезни сердца (1,39; 1,26–1,54), сердечной недостаточности (1,64; 1,46–1,84), инсульта (1,45; 1,31–1,62), цереброваскулярных заболеваний (1,48; 1,34–1,62) и заболеваний периферических сосудов (1,66; 1,51–1,81) с учетом поправок на демографические (пол, возраст, раса) и клинические (другие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, ХБП, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и использование кардиотропных препаратов) характеристики пациентов [78].

В настоящее время обсуждается множество факторов, могущих лежать в основе более частого развития различной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с гипопаратиреозом, в том числе влияние гиперфосфатемии и повышения ФРФ23 [79], а также приема больших доз препаратов кальция и витамина D [80]. В работе Sanjiv Kaul и соавт. проводилась оценка сердечно-сосудистых рисков у пациентов с гипопаратиреозом как на фоне стандартной терапии препаратами кальция и витамина D (n=618), так и на фоне терапии рчПТГ (ПТГ 1-84) (n=113). В данном исследовании пациенты, получающие рчПТГ, имели значимо меньшие риски развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как коронарный атеросклероз, сердечная недостаточность и заболевания периферических сосудов, по сравнению с группой больных на стандартном лечении – 3,5% против 16,3% в группе на стандартном лечении за 5-летний период наблюдения (HRadj 95% ДИ: 0,07–0,74; p<0,05) [81].

К прочим проявлениям длительно существующего гипопаратиреоза относят развитие кальцификаций в области базальных ганглиев и других

отделов головного мозга [2,82]. По имеющимся данным, частота данного осложнения различается в зависимости от этиологии заболевания. Так, среди пациентов с АДГ частота выявления кальцификатов в головном мозге составляет 36% [83], с идиопатическим гипопаратиреозом – до 69-100%, в группе послеоперационного гипопаратиреоза – до 56% [84]. Чаще всего кальцификации визуализируются в базальных ганглиях, среди других локализаций - белое вещество головного мозга, таламус, зубчатое ядро. Хотя точной причины, приводящей к формированию внескелетной кальцификации, не установлено, ее прогрессирование вероятно связано с наличием длительно существующей гиперфосфатемии. Снижение регуляции фосфорного транспортера в базальных ганглиях обуславливает отложение коллоида в стенках кровеносных сосудов и приводит к кальцификации головного мозга [85]. Клиническая значимость кальцификации центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза не известна. Прямой связи с симптомами паркинсонизма и неврологическими расстройствами не выявлено [2,82,86,87]. Наличие взаимосвязи между объемом и местоположением обызвествлений с неврологическими симптомами противоречиво [88].

Среди офтальмологических осложнений, помимо развития катаракты, отмечено истончение центральной толщины роговицы и слоя нервных волокон сетчатки, а также увеличение глубины передней камеры глаза у пациентов с гипопаратиреозом по сравнению с контрольной группой без каких-либо нарушений минерального обмена [89]. В другом исследовании при проведении оптической когерентной компьютерной томографии сетчатки было показано снижение плотности поверхностного и среднего капиллярного сплетения у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом. Данные изменения авторы связывают с отсутствием регулирующего влияния ПТГ на сосудистый гомеостаз, в том числе на макулярную микроциркуляцию [90].

Отсутствие адекватной секреции ПТГ способствует снижению скорости костного обмена, в результате после каждого цикла ремоделирования не происходит оптимального обновления костной ткани. При этом при проведении рентгеновской денситометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) как правило отмечается увеличение показателей минеральной плотности костной ткани (МПК), особенно в участках с преобладанием трабекулярного компонента. Трабекулярный костный индекс (Trabecular Bone Score, TBS) остается в норме у пациентов с гипопаратиреозом [91]. Патологическое значение нарушенной микроархитектоники костной ткани не до конца определено [17,92]. По результатам недавно проведенного метаанализа, где была суммирована информация 7 наблюдательных исследований с более чем 1400 участниками, установлено, что пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом имеют двукратно повышенные риски компрессионных переломов позвонков [93].

Качество жизни

В последнее время все больше исследований посвящается изучению влияния хронического гипопаратиреоза на качество жизни, а также на личную и социальную жизнь пациентов. В частности, в пяти исследованиях использовался неспецифический опросник качества жизни - Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) у пациентов с гипопаратиреозом, получающих стандартную терапию, по сравнению с контрольной группой [11,94–98]. В двух из них сообщалось о значительном снижении баллов по большинству или по всем доменам SF-36 среди пациентов с хроническим послеоперационным или нехирургическим гипопаратиреозом по сравнению с общепопуляционными показателями [95,98]. Средние значения баллов по некоторым шкалам SF-36 для пациентов с хроническим гипопаратиреозом были сопоставимы или даже ниже показателей для пациентов с другими хроническими патологическими состояниями, такими как заболевания

сердечно-сосудистой системы [99–101], гематологические нарушения [102,103], сахарный диабет [104] и рак [105,106].

В одном из последних исследований по данной проблеме, проведенном Siggelkow Н. и соавт., принимали участие свыше 390 пациентов с хроническим гипопаратиреозом из различных стран. С использованием опросников проводилась оценка тяжести заболевания, а также симптомов, оказывающих выраженное влияние на самочувствие и на повседневную активность. По полученным данным, 3% больных указали отсутствие симптомов, 32% определили их тяжесть как проявления легкой степени, 53% и 12% как средней и тяжелой степени соответственно. Согласно дневнику симптомов гипопаратиреоза, 289 (73%) пациентов сообщили об умеренных, тяжелых или очень тяжелых симптомах заболевания по причине развития судорог (217, 55%), тяжести в конечностях (219, 55%), парестезий (201, 51%), онемений (189, 48%), замедленного или спутанного мышления (186, 47%), тревоги (183, 46%) и грусти или депрессии (161, 41%). Воздействия, оцененные как «в некоторой степени» или «очень», были зарегистрированы у 84% пациентов для способности выполнять физические упражнения, у 78% для сна, у 75% для способности работать и у 63% для семейных отношений.

Пациенты сообщили, что принимали в среднем по 8,0 (4,79; 1,0-25,0) таблеток в сутки. Количество таблеток, потребляемых в день для лечения гипопаратиреоза (включая добавки кальция, активные метаболиты/аналоги витамина D и любые другие лекарства, связанные с гипопаратиреозом), имело положительную корреляцию с общей тяжестью симптомов заболевания. Недовольство лечением отмечалось у 376 (96%) пациентов, из них 144 (37%) сообщили о несогласии с оценками своих врачей о том, что их болезнь хорошо контролировалась приемом их текущих лекарственных препаратов. Гипопаратиреоз оказывает влияние на работоспособность: процент пациентов с полной занятостью снизился с 58% до 34% после постановки диагноза гипопаратиреоза. При этом среди больных, изменивших свой статус занятости

после постановки диагноза гипопаратиреоза, 59% сообщили, что это произошло из-за их болезни [107].

Таким образом, «бремя болезни» для пациентов с гипопаратиреозом может затрагивать все сферы жизни.

Лечение

Гипопаратиреоз представляет собой состояние дефицита 2 основных гормонов, ответственных за поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза – ПТГ и кальцитриола. В связи с ограниченной доступностью на данный момент патогенетической терапии рчПТГ, для лечения гипопаратиреоза используются, в основном, активные формы/аналоги витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препараты кальция (преимущественно, карбонат кальция). Для взрослых пациентов потребность в активных формах/аналогах витамина D обычно составляет 0,5-1,0 мкг/сут для кальцитриола и 0,5-2,0 мкг/сут для альфакальцидола. В соответствии с утвержденными федеральными клиническими рекомендациями, лечение назначается всем пациентам с гипопаратиреозом с наличием симптомов гипокальциемии и уровнем альбумин-скорректированного и/или общего кальция крови менее 2,0 ммоль/л или ионизированного кальция крови менее 1,0 ммоль/л.

Цели лечения гипопаратиреоза по разным консенсусам (табл.5) сходны в необходимости поддерживать низко-нормальные показатели кальциемии при условии отсутствия симптомов заболевания, недопущения развития гиперфосфатемии и гиперкальциурии, как значимых факторов риска развития осложнений [108].

Таблица 5. Терапевтические цели лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом по рекомендациям ведущих экспертных сообществ

Параметры	Рекомендации Европейского общества эндокринологов (2015) [5]	Рекомендации Первого международного консенсуса по гипопаратиреозу (2016) [109]	Рекомендации Канадского и международного консенсуса по гипопаратиреозу (2019) [6]	Европейский консенсус по патологии ОЩЖ (2021) [110]	Федеральные клинические рекомендации по гипопаратиреозу, РФ (2021) [10]
Кальций сыворотки крови	Поддерживать альбумин-скорректированный или ионизированный кальций на нижней границе РИ или несколько ниже без симптомов гипокальциемии	Предотвратить признаки и симптомы гипокальциемии, поддерживать альбумин-скорректированный кальций несколько ниже РИ (не ниже чем на 0,12-0,13 ммоль/л) или в РИ. Избегать гиперкальциемии	Нет конкретных указаний, но во время беременности следует держать в пределах от низкого до среднего нормального диапазона. Избегать гиперкальциемии	Нет конкретных указаний. Целью лечения является поддержания концентрации кальция в нижней границе или чуть ниже нижней границы РИ без симптомов или признаков гипокальциемии	Альбумин-скорректированный или ионизированный кальций в пределах нижней границы или ниже РИ при отсутствии симптомов гипокальциемии (2,1-2,3 ммоль/л)
Фосфор сыворотки крови	в РИ	нет указаний	в РИ	нет указаний	в РИ
Кальций в суточной моче	<6,25 ммоль/сут – для женщин <7,5 ммоль/сут – для мужчин	избегать гиперкальциурии	избегать гиперкальциурии	нет указаний	<6,25 ммоль/сут – для женщин <7,5 ммоль/сут – для мужчин
25(ОН)D	>20 нг/мл	нет указаний	30-50 нг/мл	>20 нг/мл	>30 нг/мл

На фоне проводимой стандартной терапии препаратами кальция и активными метаболитами/аналогами витамина D эксперты рекомендуют поддерживать адекватный уровень 25(OH)D сыворотки крови как в общей популяции (более 20-30 нг/мл), что необходимо и для реализации «внескелетных» эффектов витамина D, и для обеспечения более стабильного профиля кальциемии [1,111–113]. Известно, что несмотря на отсутствие ПТГ, как основного фактора, влияющего на 1 α -гидроксилазу почек и стимулирующего превращение неактивного метаболита 25(OH)D в активный гормон 1,25(OH)₂витамин D (кальцитриол), в крови у пациентов с гипопаратиреозом определяется 1,25(OH)₂витамин D, что подтверждает наличие других путей активации витамина D в организме. Длительный период полувыведения нативного витамина D, около 4 недель, обеспечивает стабильную концентрацию уровня 25(OH)D сыворотки крови, что важно для снижения вариабельности уровня кальция крови у пациентов с гипопаратиреозом [114]. В исследовании Elizabeth A. Streeten и соавт. изучалась частота госпитализаций по поводу острых осложнений гипопаратиреоза между группами пациентов на монотерапии нативным препаратом витамина D (эргокальциферол) в супрафизиологических дозах ($41\,326 \pm 30\,198$ МЕ/сут) или кальцитриолом. Было показано, что в обеих группах отмечался целевой уровень кальция крови ($2,1 \pm 0,17$ против $2,15 \pm 0,15$ ммоль/л, $p=0,37$), однако в группе пациентов на монотерапии кальцитриолом частота госпитализаций по поводу острых гипокальциемий была выше, чем в группе пациентов с приемом только нативного витамина D (4/14 против 1/16, $p=0,03$). Полученные результаты объясняются коротким периодом полувыведения кальцитриола и, соответственно, резким снижением уровня кальция сыворотки крови в интервалах между приемом препарата [115]. Несмотря на то, что монотерапия нативной формой витамина D не используется в настоящее время для лечения гипопаратиреоза, так как требует супрафизиологических доз для достижения целевого уровня кальция крови, данное исследование ценно для демонстрации

трудностей в поддержании стабильного уровня кальция в сыворотке крови только на терапии активными метаболитами/аналогами витамина D [5,116].

В качестве дополнительного лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом могут использоваться тиазидные диуретики, уменьшающие экскрецию кальция. По результатам исследований, тиазиды (гидрохлоротиазид в средней дозе 25-50 мг/сут) уменьшают экскрецию кальция с мочой примерно на 40%. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик, также может быть использован для снижения экскреции кальция, преимуществом препарата является более продолжительное действие [117]. Эффект обоих препаратов дозозависим, при использовании высоких доз увеличиваются риски таких побочных эффектов как гипокалиемия, гипомагниемия и гипонатриемия.

Коррекция нарушений обмена магния должна проводиться у пациентов с гипопаратиреозом как на этапе постановки диагноза для исключения функционального характера гипопаратиреоза, так и на фоне лечения [118]. При наличии гипомагниемии у пациентов с гипопаратиреозом рекомендовано назначение препаратов магния [5].

До недавнего времени гипопаратиреоз являлся единственным заболеванием гормональной недостаточности, не имевшим заместительной терапии. На сегодняшний день синтезированы две молекулы рчПТГ: укороченная, но полностью активная форма ПТГ (1-34) и полноразмерная молекула ПТГ (1-84). Фармакокинетика ПТГ (1-34), а именно короткий период действия препарата, требует для поддержания стабильного профиля кальциемии многократных инъекций в течение суток. Данный препарат не зарегистрирован для лечения гипопаратиреоза [119]. В 2015 году для лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом был зарегистрирован препарат ПТГ (1-84) [5]. Показаниями к назначению терапии ПТГ (1-84) являлся тяжелый, рефрактерный к стандартному лечению гипопаратиреоз [120]. В настоящий момент препарат ПТГ (1-84) отозван с производства и не доступен для клинической практики.

Критерии компенсации гипопаратиреоза

Четких критериев оценки степени компенсации хронического гипопаратиреоза пока не установлено. В исследовании Kamran Iqbal и соавт. была представлена матрица оценки с распределением пациентов на 4 группы в зависимости от достижения или недостижения лабораторной и клинической компенсации заболевания (табл. 6) [3].

Таблица 6. Матрица оценки степени компенсации пациента с хроническим гипопаратиреозом

<p>Самочувствие пациента (основано на ассоциированных с гипопаратиреозом жалобах, а также сопутствующих заболеваниях и осложнениях)</p>	<p>Группа 3</p> <p>Целевые лабораторные показатели, плохое самочувствие</p> <p>Характеристики пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проблемы комплаенса <p>Жалобы пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • покалывание и/или онемение в руках, ногах и лице 	<p>Группа 4</p> <p>Нецелевые лабораторные показатели, плохое самочувствие.</p> <p>Характеристики пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проблемы комплаенса. <p>Сопутствующая патология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • риски камнеобразования или уже имеющийся нефролитиаз; • ХБП 4 или 5 стадии (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или диализ); • кальцификация почек (включая нефрокальциноз); • гиперкальциурия <p>Лабораторные показатели:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кальций крови; • кальций мочи; • креатинин крови <p>Жалобы пациента / результаты опросников качества жизни:</p> <ul style="list-style-type: none"> • покалывание и/или онемение в руках, ногах и лице; • подергивание и/или судороги мышц
	<p>Группа 1</p> <p>Целевые лабораторные показатели, хорошее самочувствие</p>	<p>Группа 2</p> <p>Нецелевые лабораторные показатели, хорошее самочувствие</p> <p>Характеристики пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проблемы комплаенса <p>Сопутствующая патология:</p> <ul style="list-style-type: none"> • риски камнеобразования или уже имеющийся нефролитиаз;

		<ul style="list-style-type: none"> • ХБП 4 или 5 стадии (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или диализ); • кальцификация почек (включая нефрокальциноз); • гиперкальциурия Лабораторные показатели: <ul style="list-style-type: none"> • кальций крови; • кальций мочи; • креатинин крови
	Биохимические показатели вне зависимости от наличия симптомов заболевания	

Достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена — важный критерий компенсации заболевания, необходимый для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений [27]. В соответствии с клиническими рекомендациями при подборе терапии контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена должен проводиться до нескольких раз в неделю и не реже 1 раза в 3–6 месяцев при условии стабильного течения заболевания [10]. Тем не менее подобная кратность лабораторного обследования в ряде случаев остается недостаточной, что может привести к пропуску эпизодов гипо-/гиперкальциемии, гиперфосфатемии, что ухудшает долгосрочный прогноз для данной когорты больных. В рутинной практике в основном используется измерение уровня кальция только в ранние утренние часы, что не всегда отражает истинную картину в течение дня. Особенно это актуально для пациентов с сохранением специфических жалоб, несмотря на достижение целевых значений кальция сыворотки крови при традиционном измерении утром. В этом случае более адекватным методом оценки может выступать суточный профиль кальциемии. Преимуществом данного метода является возможность оценки уровня кальция в течение дня, что необходимо для правильного распределения препаратов с учетом различной фармакокинетики и поддержания более сглаженного беспикового профиля кальциемии, а также активное выявление эпизодов как гипо-, так и гиперкальциемий, имеющих решающее значение для профилактики осложнений [121]. В литературе

отсутствует описание использования метода определения суточной оценки кальциемии в рутинной клинической практике, подобная методика использовалась только в рамках клинического исследования сравнения эффективности ПТГ (1-34) в режиме моно- и двукратных инъекций у пациентов с хроническим гипопаратиреозом [122].

Заключение

Хронический гипопаратиреоз является относительно редким заболеванием, при длительном течении которого развиваются патологические изменения в различных органах и тканях. Диагностика данного заболевания достаточно проста и основана на подтверждении клинических проявлений гипопаратиреоза данными лабораторного обследования.

Лечение гипопаратиреоза в настоящий момент базируется на использовании терапии активными метаболитами/аналогами витамина D в комбинации с препаратами кальция. Данная терапия не всегда позволяет достичь целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена и связана с развитием осложнений, в первую очередь, со стороны почек.

Вопрос оценки степени компенсации пациента с гипопаратиреозом также остается открытым. Несмотря на наличие нормокальциемии по данным однократного утреннего измерения, пациенты, как правило, продолжают предъявлять многочисленные жалобы, которые прямо или косвенно связаны с гипопаратиреозом и значительно ухудшают качество их жизни.

Использование суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом представляется ценным инструментом для снижения рисков прогрессирования осложнений, ассоциированных с частыми эпизодами гипо- и гиперкальциемий, а также позволит осуществить персонализированный подбор доз и кратности приема препаратов кальция и витамина D в течение дня, что важно для поддержания более сглаженного и беспикового профиля кальциемии, максимально приближенного к физиологическому.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 МАТЕРИАЛЫ

Анализ количества публикаций проводился в базах PubMed и Научная электронная библиотека. PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) – англоязычный общедоступный ресурс, разработанный и поддерживаемый Национальным центром биотехнологической информации в Национальной медицинской библиотеке США, расположенном в Национальном институте здравоохранения США. PubMed включает в себя более 27 миллионов цитат биомедицинской литературы из MEDLINE, научных журналов и интернет-книг с 1946 г. по настоящее время. Поиск публикаций в базе осуществлялся по терминам «hypoparathyroidism» [гипопаратиреоз], «hypoparathyroidism and quality of life» [гипопаратиреоз и качество жизни], «treatment of hypoparathyroidism» [терапия гипопаратиреоза] и «complications of hypoparathyroidism» [осложнения гипопаратиреоза] суммарно и за отдельные годы, начиная с 1972 г. по март 2022 г. Научная электронная библиотека (<https://elibrary.ru>) – национальная библиографическая база данных научного цитирования РФ, концентрирующая публикации российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 6000 российских журналов, созданная в 2006 г. при поддержке Министерства образования и науки РФ. Поиск публикаций в базе данных научной электронной библиотеки осуществлялся по терминам «гипопаратиреоз», «гипопаратиреоз и качество жизни», «терапия гипопаратиреоза» и «осложнения гипопаратиреоза».

Критерии постановки диагноза

В соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, диагноз гипопаратиреоза устанавливается на основании наличия гипокальциемии (низкого уровня альбумин-скорректированного или ионизированного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ).

В случае редких наследственных форм гипопаратиреоза диагноз устанавливается на основании соответствующих протоколов клинических рекомендаций, в том числе по результатам генетического анализа. Диагноз идиопатического гипопаратиреоза устанавливается на основании наличия гипокальциемии в сочетании со снижением уровня ПТГ при невозможности подтверждения этиологии заболевания.

2.1.1 Изучаемая популяция и дизайн исследования

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

В диссертационную работу были включены пациенты различных групп (рис.1). В первой части работы (Раздел I) проводилось наблюдательное, сплошное, одномоментное исследование с анализом всероссийского онлайн-регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России. В Разделе II представлен разработанный алгоритм СППВР, внедренный в информационно-аналитической платформе онлайн-регистра гипопаратиреоза. В Разделе III проведено интервенционное, неконтролируемое, проспективное исследование с анализом суточных профилей кальциемии и кальциурии у пациентов с гипопаратиреозом и группы здоровых добровольцев при различной обеспеченности витамином D. В Разделе IV суммирование результатов предыдущих разделов позволило разработать и предложить критерии оценки степени компенсации гипопаратиреоза, а также показания к проведению суточного профиля кальциемии для выявления «скрытых» эпизодов гипо- и гиперкальциемий и персонализированного подбора терапии.

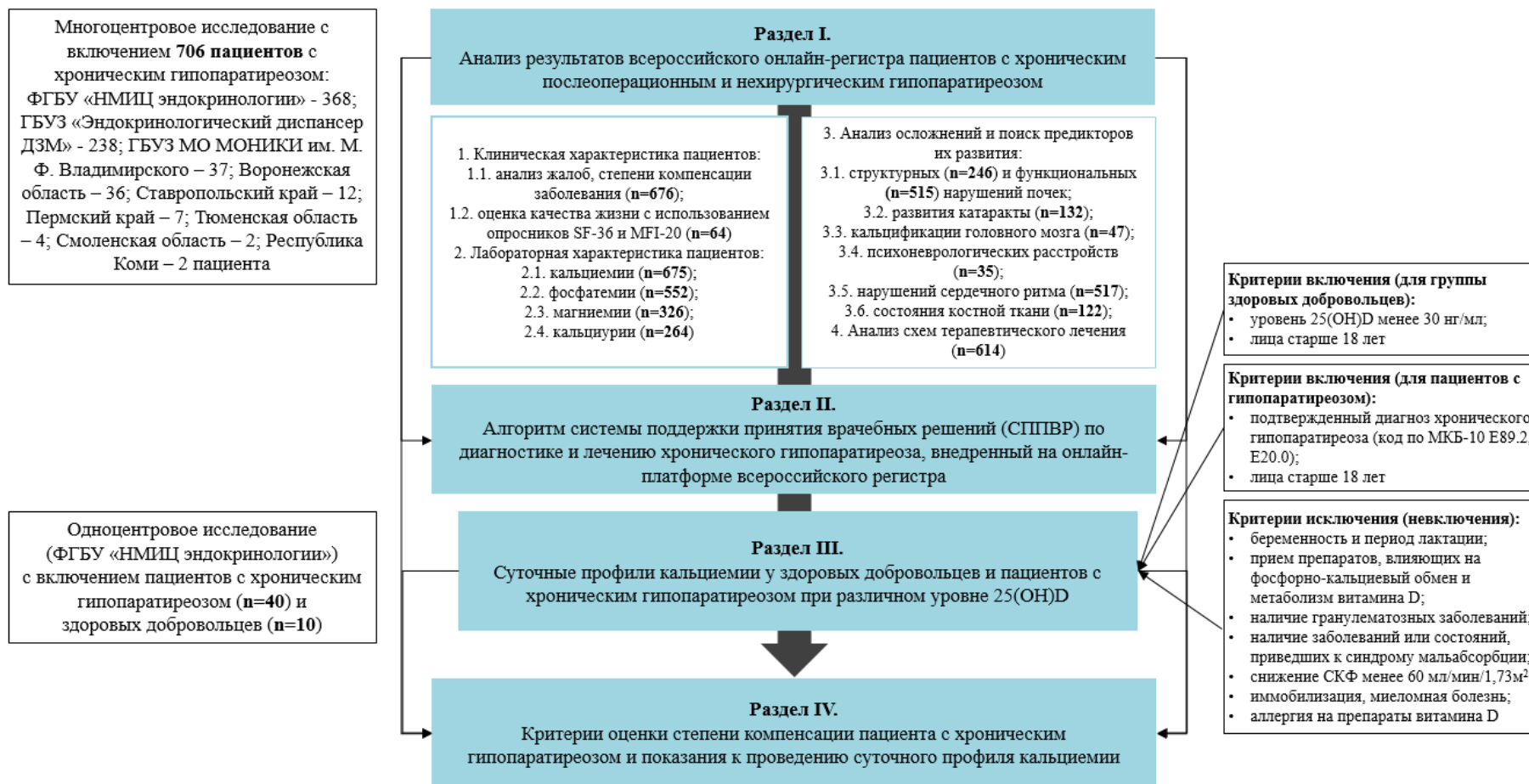


Рисунок 1. Дизайн исследования

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

Всероссийский регистр гипопаратиреоза создан на основе базы данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, включившей пациентов с верифицированным диагнозом за период 2017-2020 гг. С 2020 года база данных трансформирована в электронную информационно-аналитическую платформу с единой картой регистра на всей территории РФ с онлайн вводом данных и динамической системой аналитики (вход на платформу: <http://diaregistry.ru/>). За период функционирования регистра в онлайн формате к его ведению подключились 12 регионов РФ: Белгородская область, Республика Дагестан, Карачаево-Черкесская Республика, Московская область, г. Москва, Самарская область, Ставропольский край, Тюменская область, Воронежская область, Пермский край, Смоленская область, Республика Коми. Внесение данных осуществляется лечащими врачами-эндокринологами, имеющими персональный код доступа на онлайн-платформу регистра. Курация регистра осуществляется специалистами отдела эпидемиологии эндокринопатий и ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с технической поддержкой Aston Health на технологической платформе «Астон Консалтинг». Реляционная клиент-серверная система управления базами данных на базе MS Dynamics CRM.

По протоколу исследования, включению в регистр подлежат пациенты с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом любой этиологии (за исключением транзиторного послеоперационного и функционального гипопаратиреоза), без ограничений по возрасту и полу. Коды по МКБ-10: E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз, E20.8 Другие формы гипопаратиреоза, E89.2 Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур.

Проведен анализ следующих показателей: пол, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания и его этиология (в том числе

предшествующая патология органов шеи для послеоперационного гипопаратиреоза); жалобы и степень компенсации гипопаратиреоза; результаты анализа качества жизни с использованием стандартизированных опросников: неспецифического опросника качества жизни (SF-36) и шкалы субъективной оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) (были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России); результаты лабораторных методов обследования: биохимического исследования крови (уровень ионизированного и общего кальция (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови при наличии результата альбумина сыворотки крови), фосфора, магния, креатинина с расчетом СКФ по EPI (pСКФ) или по формуле Шварца) и биохимического исследования мочи (суточная кальциурия). Все результаты анализировались по внесенным в онлайн-регистр данным из первого визита пациента (на момент включения в регистр независимо от давности заболевания). Маркеры костного обмена (щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида проколлагена 1 типа (СТХ)) были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и были выполнены в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В). Анализировались также результаты инструментальных методов: ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерная томография (КТ) почек, DXA трех отделов скелета с оценкой TBS (были доступны только у пациентов, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), КТ головного мозга; заключения специалистов (офтальмолога, психоневролога, кардиолога); используемые схемы лечения. Все клинические, лабораторные (кроме исследования маркеров костного обмена) и инструментальные (кроме DXA) манипуляции были проведены на базе нескольких учреждений. На основании результатов

лабораторно-инструментального обследования и заключения специалистов вносилась информация об осложнениях гипопаратиреоза со стороны почек, костно-мышечного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной систем, органов зрения. Степень компенсации гипопаратиреоза оценивалась лечащими врачами-эндокринологами субъектов РФ.

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

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

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

В данном разделе выполнена оценка суточного профиля кальциемии и кальциурии в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом и здоровых добровольцев при различных уровнях витамина D (рис.2). Всем участникам исследования было выполнено определение суточного профиля кальциемии (12 измерений общего кальция с интервалом в 2 часа) и кальциурии (сбор суточной мочи на кальций).

Набор группы здоровых добровольцев (n=10) проводился сплошным методом, в соответствии с критериями включения и невключения. В группе здоровых добровольцев выполнялось двукратное определение суточных профилей кальциемии с интервалом в 4 недели при исходно выявленной недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D <30 нг/мл, но ≥ 20 нг/мл) и 8 недель при его дефиците (уровень 25(OH)D <20 нг/мл). Продолжительность приема насыщающей дозы колекальциферола определялась в соответствии с

федеральными клиническими рекомендациями по витамину D, 2015 г. - колекальциферол по 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель для коррекции недостаточности витамина D и в течение 8 недель для коррекции его дефицита соответственно.

Критерии включения в исследование (для здоровых добровольцев):

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

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

Критерии включения в исследование (для пациентов с гипопаратиреозом):

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

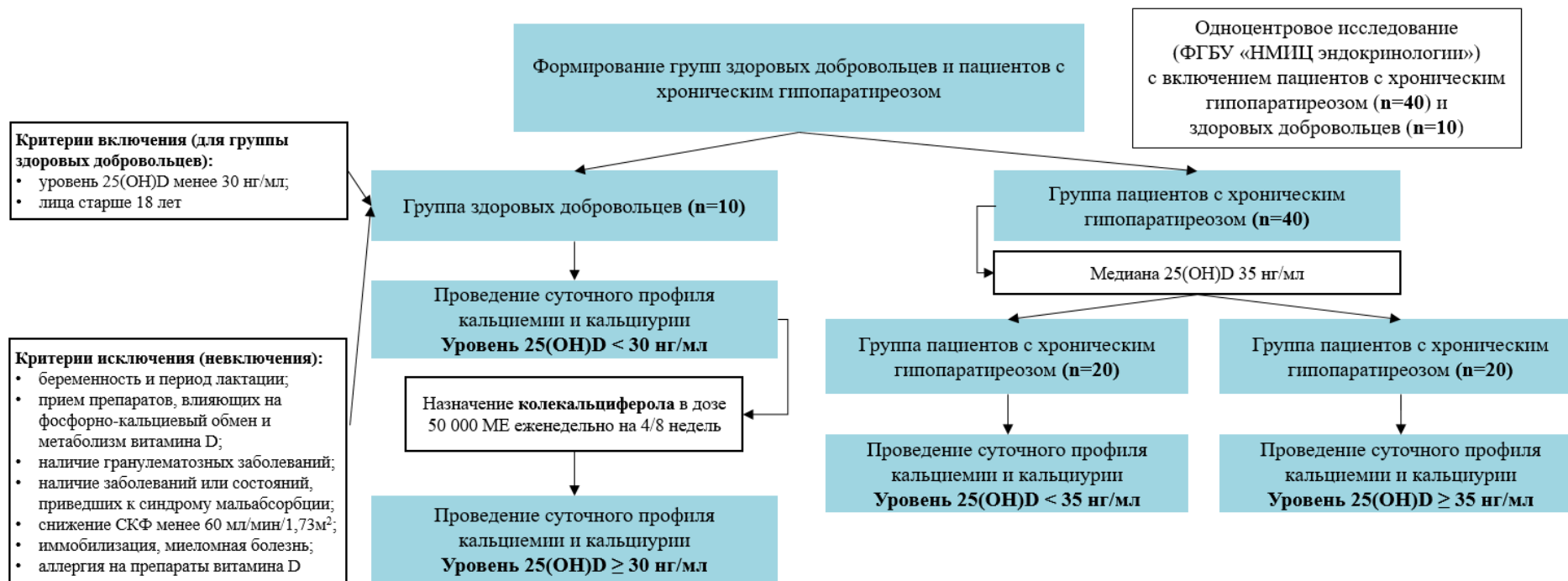


Рисунок 2. Дизайн исследования суточных профилей при различном уровне 25(ОН)D

Критерии исключения из исследования (для обеих групп):

- беременность и период лактации;
- прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальцевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), статины (аторвастатин), диуретики (спиронолактон), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), антигипертензивные средства (блокаторы медленных кальцевых каналов), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоспорин А, такролимус, сиролимус), антагонисты гистаминовых рецепторов; антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), препараты рекомбинантного паратиреоидного гормона (терипаратид));
- наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);
- наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;
- снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
- иммобилизация, миеломная болезнь;
- аллергия на препараты витамина D.

2.2 МЕТОДЫ

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Пациентам, проходившим стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в дальнейшем включенных в регистр гипопаратиреоза, биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н. Никанкина Л.В). Забор крови производился из кубитальной вены в ранние утренние часы натощак. Биохимические параметры крови (общий кальций (референсный интервал (РИ) 2,10-2,55 ммоль/л), фосфор (РИ 0,74-1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,70-1,05 ммоль/л), альбумин (РИ 34-48 г/л), ЩФ (РИ 40-150 ед/л), креатинин (РИ 63-110 микромоль/л)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Ионизированный кальций определялся расчетным методом (РИ 1,03-1,29 ммоль/л). Концентрацию кальция в суточной моче (РИ 2,5-8,0 ммоль/сут) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Определение интактного ПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), ОК (РИ 11-43 нг/мл) и СТХ (РИ 0,3-0,57 нг/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 общего кальция сыворотки (ммоль/л) + $0,02 * (40 - \text{измеренный уровень альбумина, г/л})$. Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI для взрослых пациентов, по формуле Шварца - для пациентов младше 18 лет.

Для исследования суточных профилей кальциемии определение уровней 25(OH)D (РИ 30-100 нг/мл) выполнялось на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) в ранние утренние часы (08-09:00). Измерение уровня общего кальция проводилось каждые 2 часа в течение суток, альбумина - однократно в ранние утренние часы; исследования проводились на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Образцы сыворотки крови были получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализировались сразу после их забора, в ночное время – центрифугировались (3500 оборотов, 15 мин), хранились в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C и анализировались на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и

ложно завышенных показателей кальция крови производился перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови. В исследовании проводился сбор суточной мочи для определения экскреции кальция (ARCHITECT c8000 (Abbott, США)). Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии, все пациенты получали одинаковый стол (№15) с сопоставимым содержанием кальцийсодержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи исключались.

2.2.2 Инструментальные методы исследования.

Пациентам, проходившим стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и в дальнейшем включенных в регистр гипопаратиреоза, инструментальные исследования проводились на базе отдела лучевой диагностики (заведующий отделением – д.м.н., профессор Воронцов А.В.). Оценка состояния почек проводилась с использованием УЗИ на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США). Количественная оценка состояния костной ткани оценивалось в поясничных позвонках (L2–L4), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), всем бедре (Total)) и лучевой кости (средней трети (Radius 33%), всей лучевой кости (Radius Total)) с использованием DXA на аппаратах Prodigy Lunar (GE, США) и Hologic (Hologic, США). Результаты МПК оценивались по абсолютным значениям (г/см^2) и по Z-критерию (SD) вне зависимости от возраста пациента и наличия менопаузы. Дополнительные инструментальные методы обследования проводились в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2.2.3 Методология оценки качества жизни

Опросник SF-36: 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал (рис.3). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психическое и физическое благополучие [77]. Для расчета результатов по

субшкалам и шкалам SF-36 использовался автоматический подсчет с помощью калькулятора (<http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>).



Рисунок 3. Шкалы и субшкалы опросника SF-36

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

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

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

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Медиана [Q1; Q3]), описательная статистика доз лекарственных препаратов представлена в виде среднего, минимального и максимального значений (в формате среднее (минимум, min; максимум, max)), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест), для сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) для независимых групп. При наличии нулевых частот применялся критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга путем коррекции критического уровня значимости. Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитывались методом Клоппера-Пирсона. Для поиска отрезных точек для диагностики осложнений хронического гипопаратиреоза использовали ROC-анализ. Точка отсечения выбиралась по индексу Юдена. Операционные характеристики, такие как чувствительность (ДЧ), специфичность (ДС), положительная прогностическая ценность (ПЦПР) и отрицательная прогностическая ценность (ПЦОР), рассчитывались для найденной точки

отсечения. Для ROC-анализа использовалась вся выборка пациентов регистра хронического гипопаратиреоза, которая отражает российскую популяцию, в связи с чем поправка на распространенность не применялась. Для оценки вариабельности профилей кальциемии в течение суток производился анализ разброса показателей по общему и альбумин-скорректированному кальцию с использованием стандартного отклонения и коэффициента вариации.

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

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

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

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



Рисунок 4. Распределение пациентов по регионам РФ по данным всероссийского регистра гипопаратиреоза

1.1 Клиническая характеристика пациентов

Возраст на момент постановки диагноза для группы послеоперационного гипопаратиреоза составил 45 лет [34; 57], в группе нехирургического гипопаратиреоза - 20 лет [6; 47]. Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом имели статистически значимо более поздний возраст манифестации заболевания по сравнению с нехирургическим гипопаратиреозом (45 против 20 лет, $p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,014$) (прил., табл.8). Послеоперационная этиология гипопаратиреоза превалировала у женщин в соотношении 1:9 (10,1% мужчин

против 89,9% женщин). В группе пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом также преобладали женщины в соотношении 1:1,5 (40% мужчин против 60% женщин) (табл.7). Обращает на себя внимание, что манифестация заболевания происходила, в основном, в молодом трудоспособном возрасте (в 453 (74,1%) случаях среди женщин и в 91 (95,8%) случае среди мужчин).

Таблица 7. Демографическая характеристика пациентов с гипопаратиреозом по данным регистра

Характеристика		Абсолютные частоты (относительные частоты, %)
Пол		Мужчины - 95 (13,5) Женщины – 611 (86,5)
Возраст (годы)	< 18	24 (3,4)
	18 - 34	71 (10,1)
	35 - 44	118 (16,7)
	45 - 54	119 (16,9)
	55 - 64	157 (22,2)
	65+	217 (30,7)

Этиология

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

Причины развития хронического послеоперационного гипопаратиреоза

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

Таблица 8. Этиология гипопаратиреоза по данным регистра

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

Наследственный (кроме АПС)	10 (1,4)	8 (80,0)	2 (20,0)	7 [2; 16]
Аутоиммунный (АПС)	19 (2,7)	7 (36,8)	12 (63,2)	6 [4; 9]
Идиопатический	48 (6,8)	15 (31,3)	33 (68,7)	35 [20; 55]
Другое	4 (0,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	-

1.2 Жалобы и качество жизни пациентов с гипопаратиреозом

Жалобы пациентов с хроническим гипопаратиреозом на основании анализа всероссийского регистра

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

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

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

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

Распределение основных жалоб пациентов с хроническим гипопаратиреозом на основании всероссийского регистра представлено на рисунке 5.

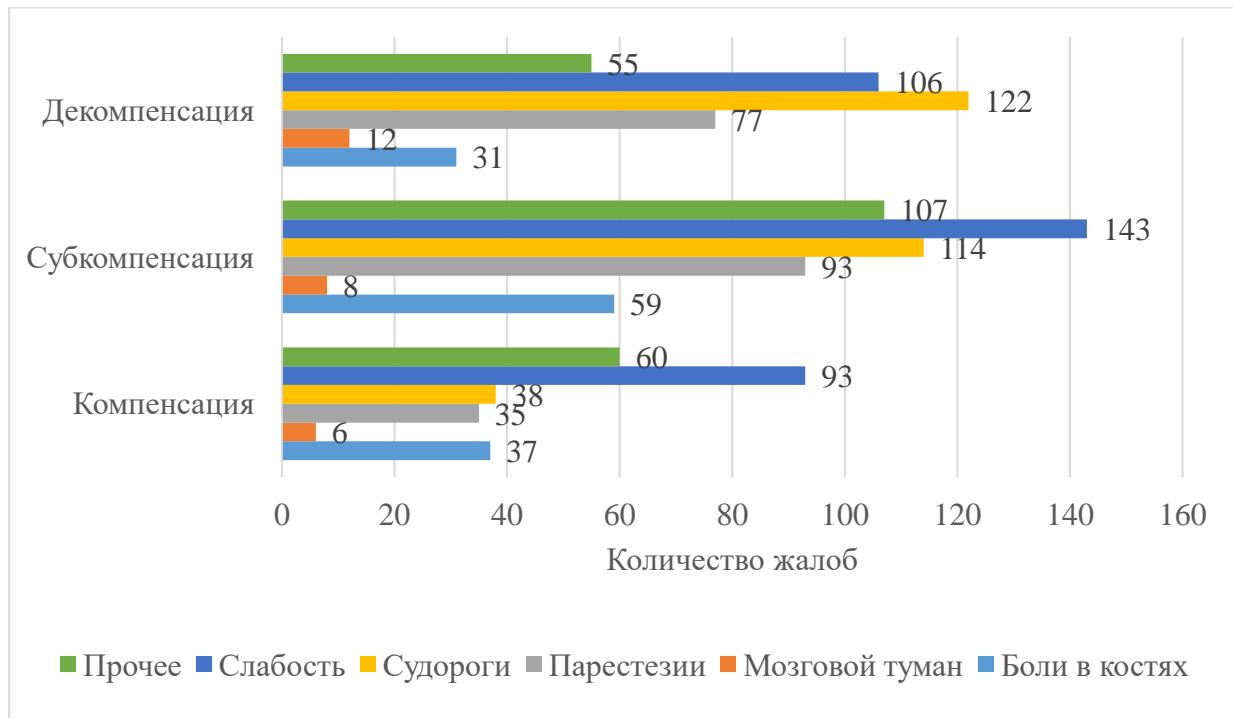


Рисунок 5. Жалобы пациентов с хроническим гипопаратиреозом по данным регистра в зависимости от степени компенсации заболевания

Несмотря на большое количество неспецифических жалоб (слабость, боли в костях и др.), значимые различия между группами по степени компенсации заболевания были получены только по основным проявлениям гипокальциемии. Так, пациенты с декомпенсацией значимо чаще предъявляли жалобы на судороги и парестезии, по сравнению с группами с суб- и компенсированным гипопаратиреозом (табл.9).

Таблица 9. Характеристика распределения частоты жалоб пациентов по данным регистра гипопаратиреоза в зависимости от степени компенсации заболевания

Жалобы	Группа	N	Абсолютные частоты (относительные частоты, %)	p, χ^2	post-hoc анализ
Судороги	1.Компенсация	183	38 (20,8)	<0,001	P ₁₋₂ <0,001
	2.Субкомпенсация	309	114 (36,9)		P ₁₋₃ <0,001
	3.Декомпенсация	184	122 (66,3)		P ₂₋₃ <0,001

Парестезии	1.Компенсация	183	35 (19,1)	<0,001	$P_{1-2}=0,008$
	2.Субкомпенсация	309	93 (30,1)		$P_{1-3}<0,001$
	3.Декомпенсация	184	77 (41,9)		$P_{2-3}<0,001$
Боли в костях и суставах	1.Компенсация	183	37 (20,2)	0,698	-
	2.Субкомпенсация	309	59 (19,1)		-
	3.Декомпенсация	184	31 (16,9)		-
Мозговой туман	1.Компенсация	183	6 (3,3)	0,080	-
	2.Субкомпенсация	309	8 (2,6)		-
	3.Декомпенсация	184	12 (6,5)		-
Слабость	1.Компенсация	183	93 (50,8)	0,052	-
	2.Субкомпенсация	309	143 (46,3)		-
	3.Декомпенсация	184	106 (57,6)		-

Также установлено, что пациенты с декомпенсацией заболевания ожидаемо имеют статистически более значимые нарушения фосфорно-кальциевого обмена по сравнению с группой суб- и компенсацией хронического гипопаратиреоза, предъявляют значимо большее суммарное количество жалоб (табл. 10). Различий по количеству осложнений заболевания между группами не найдено, однако отмечено наличие тенденции к большей частоте осложнений между группами компенсация/декомпенсация и компенсация/субкомпенсация ($p=0,026$, критерий Краскела-Уоллиса, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,032$) (прил., табл.13).

Таблица 10. Сравнительный анализ пациентов с различной степенью компенсации гипопаратиреоза

Показатель	Степень компенсации гипопаратиреоза						p, критерий Краскела-Уоллиса*	post-hoc анализ
	Компенсация, 1 Медиана [Q1; Q3],		Субкомпенсация, 2 Медиана [Q1; Q3],		Декомпенсация, 3 Медиана [Q1; Q3],			
Количество жалоб	183	2 [1; 2]	309	2 [1; 3]	184	2 [1; 3]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2=0,613 p2-3<0,001
Количество осложнений	183	0 [0; 1]	309	0 [0; 1]	184	0 [0; 2]	0,026	p1-3=0,084 p1-2=0,102 p2-3=1,000
Кальций общий, ммоль/л	183	2,26 [2,17; 2,34]	308	2,12 [2,00; 2,25]	184	1,79 [1,63; 1,91]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2<0,001 p2-3<0,001
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	47	2,22 [2,12; 2,33]	106	2,08 [1,96; 2,21]	81	1,77 [1,56; 1,90]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2=0,014 p2-3<0,001
Кальций ионизир., ммоль/л	135	1,11 [1,06; 1,17]	239	1,05 [0,98; 1,11]	133	0,86 [0,78; 0,91]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2<0,001 p2-3<0,001
Фосфор, ммоль/л	146	1,316 [1,22; 1,43]	257	1,50 [1,34; 1,65]	149	1,69 [1,53; 1,95]	<0,001	p1-3<0,001 p1-2<0,001 p2-3<0,001
Суточная кальциурия, ммоль/сут	57	5,99 [3,72; 7,59]	135	6,78 [3,96; 9,45]	72	3,59 [1,39; 6,08]	<0,001	p1-3=0,007 p1-2=0,404 p2-3<0,001
Длительность установленного диагноза, лет	183	7 [4; 12]	309	7 [4; 15]	184	7 [4; 12]	0,494	p1-3=1,000 p1-2=1,000 p2-3=0,709

*с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,032

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

Снижение качества жизни часто встречается у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, несмотря на получаемую стандартную терапию препаратами кальция и витамина D. В дополнительный анализ оценки качества жизни с помощью анкетирования с использованием стандартизированных опросников качества жизни SF-36 и MFI-20 включены 57 (89%) женщин и 7 (11%) мужчин с хроническим гипопаратиреозом (58 (90,6%) с послеоперационным, 2 (3,1%) с АПС 1 типа, 1 (1,6%) с АДГ, 3 (4,7%) – с идиопатическим гипопаратиреозом). Медиана возраста составила 47 лет [36; 59]. Длительность гипопаратиреоза - 4 года [3; 9]. Клинико-лабораторные характеристики пациентов, а также сведения об используемой лекарственной терапии и ее дозах представлены в таблице 11.

Таблица 11. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, сведения об используемой лекарственной терапии и ее дозах

Параметр	N	Медиана [Q1; Q3]
Кальций общий, ммоль/л	64	2,06 [1,89; 2,20]
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	64	1,98 [1,83; 2,14]
Магний, ммоль/л	62	0,75 [0,71; 0,80]
25(ОН)D, нг/мл	34	38,1 [27,1; 48,6]
Количество таблеток	64	7,0 [5,0; 10,0]
Параметр	N	Среднее (min; max)
Дигидротахистерол, капель/сут	1	23
Альфакальцидол, мкг/сут	55	1,95 (0,50; 6,00)
Кальцитриол, мкг/сут	5	1,15 (0,50; 2,50)
Кальция карбонат, мг/сут	59	2021,2 (500,0; 4500,0)
Колекальциферол, МЕ/нед	28	17953,6 (7500,0; 40000,0)
Соли магния, мг/сут	14	363,4 (200,0; 600,0)
Гидрохлоротиазид, мг/сут	11	36,9 (6,3; 75,0)
Параметр	N	Абсолютные частоты (относительные частоты, %)
Количество осложнений	64	0 – 23 (35,94) 1 – 33 (51,56) 2 – 5 (7,81) 3 – 1 (1,56) 4 – 2 (3,13)

Результаты опроса пациентов по каждому параметру анкеты SF-36 и MFI-20 представлены в таблице 12.

Таблица 12. Результаты опроса респондентов по формам SF-36 и MFI-20

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

По результатам проведенного анализа нами не обнаружено значимой взаимосвязи между показателями обоих опросников и уровнями кальция сыворотки крови. Однако, выявлено, что пациенты с гипомагниемией (менее 0,7 ммоль/л) по сравнению с лицами с нормомагниемией имели статистически значимо более высокие показатели по нескольким шкалам SF-36: BP ($p=0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,007$) и PH ($p=0,004$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,007$), на уровне тенденции по шкалам PF ($p=0,013$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,007$) и RE ($p=0,038$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,007$). Различий по уровню магния и показателям MFI-20 получено не было (прил., табл.15). При проведении корреляционного анализа отмечено, что уровень магния имел тенденцию к отрицательной корреляции с показателями

PF и ВР ($p=0,0469$; $r=-0,25$; $p=0,0102$; $r=-0,32$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) опросника SF-36 (прил., табл.16).

При проведении анализа влияния общего количества принимаемых лекарственных препаратов для лечения гипопаратиреоза на качество жизни пациентов отмечено, что респонденты, получающие 5 и более таблеток в сутки, имели тенденцию к снижению баллов по шкале PF ($p=0,006$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,003$) опросника SF-36 (прил., табл.13). Различий по данному параметру и показателям MFI-20 не получено. При проведении корреляционного анализа получено, что с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$ показатель PF обладает тенденцией к умеренной отрицательной корреляции с общим количеством таблеток в сутки ($p=0,0133$; $r=-0,31$, метод Спирмена), а также значимой умеренной отрицательной корреляцией с количеством таблеток кальция ($p=0,0002$; $r=-0,46$, метод Спирмена). Сходные результаты получены по шкалам опросника MFI-20: общая, физическая и психическая астения показали статистическую тенденцию к положительной корреляции с количеством таблеток кальция ($p=0,0466$; $r=0,26$; $p=0,0363$; $r=0,27$ и $p=0,0219$; $r=0,30$ соответственно, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$). Значимых результатов по показателям обоих опросников и кратности приема препаратов в сутки не получено (прил., табл.16).

В нашем исследовании значимых различий по качеству жизни и наличию/отсутствию осложнений гипопаратиреоза не отмечено, однако при проведении корреляционного анализа общее количество осложнений имело тенденцию к положительной корреляции с VT ($p=0,0496$; $r=0,25$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$), SF ($p=0,0013$; $r=0,39$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) опросника SF-36 и отрицательной - с пониженной активностью ($p=0,0204$; $r=-0,29$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) опросника MFI-20 (прил., табл.16).

Длительность заболевания имела тенденцию к положительной корреляции с VT ($p=0,0083$; $r=0,33$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) и МН ($p=0,2594$; $r=0,04$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) опросника SF-36, а также к отрицательной – с общей астенией ($p=0,015$; $r=-0,31$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$), снижением мотивации ($p=0,0088$; $r=-0,33$) и пониженной активностью ($p=0,0336$; $r=-0,27$, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,0003$) опросника MFI-20 (прил., табл.16).

1.3 Лабораторные показатели

Нами проведен анализ биохимических параметров крови (кальций общий, фосфор, магний) и мочи (кальций в суточной моче) на момент первого визита пациента, то есть при включении в регистр (табл.13).

Таблица 13. Лабораторные показатели минерального обмена у пациентов с гипопаратиреозом

Лабораторный показатель	N	n, (относительная частота, %)	Этиология гипопаратиреоза	
			Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом, N1	Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом, N2
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л				
< 2,1	675	331 (49,0)	302	29
2,1 – 2,3		222 (32,9)	200	22
> 2,3 – 2,55		103 (15,3)	88	15
> 2,55		19 (2,8)	10	9
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л				
< 0,74	552	0 (0,0)	0	0
0,74 – 1,52		307 (55,6)	278	29
> 1,52		245 (44,4)	209	36
> 2,0		43 (17,6)	24	19
Магний сыворотки крови, ммоль/л				
< 0,7	326	87 (26,7)	72	15

0,7 – 1,05		237 (72,7)	216	21
> 1,05		2 (0,6)	2	0
Кальций в суточной моче, ммоль/сут				
< 2,5 (для женщин)	228	41 (18,0)	38	3
2,5-6,25 (для женщин)		89 (39,0)	84	5
> 6,25 (для женщин)		98 (43,0)	94	4
< 2,5 (для мужчин)	36	4 (11,1)	0	4
2,5-7,5 (для мужчин)		20 (55,6)	11	9
> 7,5 (для мужчин)		12 (33,3)	9	3

Лабораторные показатели минерального обмена у пациентов с различной этиологией нехирургического гипопаратиреоза отдельно выделены в таблице 14.

Таблица 14. Лабораторные показатели минерального обмена у пациентов с нехирургической этиологией хронического гипопаратиреоза

Лабораторный показатель	Этиология нехирургического гипопаратиреоза					
	Аутоиммунный гипопаратиреоз		Прочие наследственные формы		Идиопатический гипопаратиреоз	
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]
ПТГ, пг/мл	19	2,9 [0,6; 4,1]	10	3,15 [1,80; 9,43]	48	5,2 [3,1; 8,7]
Кальций общий, ммоль/л	17	2,23 [1,80; 2,48]	10	2,10 [1,70; 2,33]	45	2,19 [1,97; 2,35]
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	11	2,15 [1,54; 2,55]	4	-	16	2,13 [1,97; 2,25]
Кальций ион., ммоль/л	12	0,90 [0,80; 1,01]	9	0,94 [0,82; 1,06]	28	1,03 [0,88; 1,14]
Фосфор, ммоль/л	17	1,95 [1,54; 2,36]	9	2,06 [1,43; 2,94]	37	1,46 [1,13; 1,66]

Магний, ммоль/л	13	0,73 [0,71; 0,75]	7	0,66 [0,61; 0,73]	15	0,69 [0,65; 0,81]
ЩФ, ед/л	9	124 [113; 142]	4	-	17	79 [55; 103]
pСКФ по EPI, мл/мин/1,73м ²	15	104,7 [94,2; 119,5]	7	106,7 [93,6; 149,2]	33	76,8 [63,4; 95,3]
25(ОН)D, нг/мл	2	-	0	-	8	25,6 [19,3; 36,6]
Кальциурия суточная, ммоль/сут	4	-	3	-	20	4,7 [2,5; 7,9]
КФК, ед/л	3	-	0	-	6	116 [78; 147]

Уровень общего кальция сыворотки крови был доступен для анализа у 675 (95,6%) пациентов, среди них у 222 (32,9%) показатели находились в пределах целевого интервала (ЦИ, 2,1-2,3 ммоль/л), а 19 (2,8%) имели истинную гиперкальцемию (уровень общего кальция сыворотки крови свыше 2,55 ммоль/л). Медиана общего кальция сыворотки крови составила 2,10 ммоль/л [1,90; 2,26]. Альбумин-скорректированный кальций крови был доступен для анализа у 234 (33,1%) пациентов (медиана 2,03 ммоль/л [1,82; 2,20]). Уровень ионизированного кальция сыворотки крови доступен для анализа у 507 (71,8%) пациентов, из них в 254 (50,1%) случаях данный показатель находился в пределах РИ, у 243 (47,9%) - ниже 1,03 ммоль/л (гипокальцемию), у 10 (2,0%) - выше 1,29 ммоль/л (гиперкальцемию). Медиана уровня ионизированного кальция сыворотки крови составила 1,03 ммоль/л [0,92; 1,11].

Уровень фосфора сыворотки крови был доступен у 552 (78,2%) пациентов, медиана 1,49 ммоль/л [1,31; 1,68]. Среди них только 307 (55,6%) пациентов имели уровень фосфора крови в РИ. Гиперфосфатемия зафиксирована у 245 (44,4%) пациентов, из них выраженную гиперфосфатемию (уровень фосфора сыворотки крови свыше 2,0 ммоль/л) имели 43 (17,6%).

Уровень магния сыворотки крови доступен у 326 (46,2%) пациентов в регистре гипопаратиреоза, медиана 0,74 ммоль/л [0,69; 0,80]. Уровень магния

крови в пределах РИ имело 237 (72,7%) пациентов, менее 0,7 ммоль/л – 87 (26,7%), более 1,05 ммоль/л – 2 (0,6%).

Уровень кальция в суточной моче был доступен у 33 (42,3%) мужчин старше 18 лет, медиана 5,61 ммоль/сут [3,34; 8,44], при этом у 10 (30,3%) он находился за пределами ЦИ (свыше 7,5 ммоль/сут). У женщин старше 18 лет данный показатель был доступен у 226 (39,6%) пациенток, медиана 5,61 ммоль/сут [3,26; 8,44] и в 98 (43,4%) случаев отмечено наличие гиперкальциурии (свыше 6,25 ммоль/сут).

Уровень 25(ОН)D был доступен у 122 (17,3%) пациентов, медиана 30,1 нг/мл [23,3; 42,3] в 61 (50%) случаев отмечено наличие дефицита/недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D <30 нг/мл).

Уровень КФК был оценен у 81 (11,5%) пациента с гипопаратиреозом по данным регистра, медиана составила 124 ед/л [81; 203].

1.4 Данные инструментальных методов исследования и осложнения гипопаратиреоза

Острая гипокальциемия

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

Патология почек

По данным всероссийского регистра гипопаратиреоза, УЗИ и/или КТ почек выполнялось у 246 (34,8%, 95% ДИ: 28,6%-40,9%) пациентов. Среди них нефролитиаз был выявлен у 85 (34,6%) больных (двустороннее поражение у 52 (61,2%)), нефрокальциноз – у 29 (11,7%, 95% ДИ: 8,0%-16,5%) (двустороннее

поражение у 27 (93,1%)). Наличие ХБП со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² отмечено у 128 (24,9%, 95% ДИ: 21,2%-28,8%) из 515 пациентов с имеющимися результатами креатинина крови. Частота структурных нарушений (нефролитиаз/нефрокальциноз) имела тенденцию к более частому выявлению среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом ($p=0,043$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,014$), а снижение рСКФ имело тенденцию к более частому выявлению у пациентов с послеоперационной этиологией заболевания ($p=0,020$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,014$) (прил., табл.8).

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

Верхненормальные показатели кальция крови также явились значимыми факторами риска развития функциональных нарушений почек. Так в группе пациентов со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² по сравнению с

группой с относительно сохранной функцией почек ($\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73м²) отмечено наличие значимо более высоких показателей кальциемии – 2,20 ммоль/л [2,01; 2,32] против 2,08 ммоль/л [1,90; 2,24] по общему кальцию и 2,15 ммоль/л [1,98; 2,30] против 1,98 ммоль/л [1,79; 2,16] по альбумин-скорректированному кальцию крови ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,025$). Также на снижение pСКФ значимо влияли показатели продолжительности заболевания – 11 лет [6; 21] против 7 лет [4; 11] ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,025$). При анализе лекарственной терапии отмечено, что пациенты с сохранной функцией почек принимали статистически значимо меньшие дозы альфакальцидола – 1,00 мкг/сут [0,75; 2,00] против 1,50 мкг/сут [1,00; 2,00] по сравнению с пациентами со снижением pСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² ($p = 0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,025$). Различий по дозам карбоната кальция не получено ($p = 0,270$, U-тест) (прил., табл.11).

При выполнении корреляционного анализа уровень общего, альбумин-скорректированного и ионизированного кальция крови имел отрицательную корреляцию с pСКФ ($p < 0,001$, $r = -0,17$; $p < 0,001$, $r = -0,3$; $p < 0,001$, $r = -0,25$; метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,025$), также как и длительность заболевания ($p < 0,001$, $r = -0,24$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$). Уровни фосфора и ПТГ на момент постановки диагноза имели положительную корреляцию с pСКФ ($p < 0,001$, $r = 0,19$; $p < 0,001$, $r = 0,22$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$) (прил., табл.1).

С помощью ROC-анализа были получены отрезные точки показателей фосфорно-кальциевого обмена, при превышении которых возрастает риск снижения pСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Так для показателей кальциемии она составила 1,97 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию (2,12 ммоль/л по общему кальцию и 1,08 ммоль/л по ионизированному кальцию). Операционные характеристики (рис.6, табл.15): для альбумин-

скорректированного кальция: AUC=0,651 (95% ДИ: 0,557; 0,745), ДЧ=80% (95% ДИ: 65%-90%), ДС=49% (95% ДИ: 45%-51%), ПЦПР=27% (95% ДИ: 22%-31%), ПЦОР=91% (95% ДИ: 84%-96%), ОШ=3,77 (95% ДИ: 1,64; 8,66); для общего кальция: AUC=0,610 (95% ДИ: 0,554; 0,665), ДЧ=64% (95% ДИ: 56%-71%), ДС=56% (95% ДИ: 54%-59%), ПЦПР=33% (95% ДИ: 29%-37%), ПЦОР=82% (95% ДИ: 79%-96%), ОШ=2,30 (95% ДИ: 1,52; 3,48); для ионизированного кальция: AUC=0,637 (95% ДИ: 0,572; 0,703), ДЧ=56% (95% ДИ: 47%-65%), ДС=72% (95% ДИ: 70%-75%), ПЦПР=39% (95% ДИ: 33%-45%), ПЦОР=84% (95% ДИ: 81%-87%), ОШ=3,37 (95% ДИ: 2,08; 5,45).

Таблица 15. Матрица классификации в результате применения отрезных точек кальциемии для диагностики функциональных нарушений почек

		Функциональные нарушения почек (снижение рСКФ)	
		< 60 мл/мин/1,73м ²	≥ 60 мл/мин/1,73м ²
Альбумин-скорректированный кальций крови, ммоль/л			
Результат диагностики с помощью отрезной точки	≥1,97	32	85
	<1,97	8	80
Общий кальций крови, ммоль/л			
Результат диагностики с помощью отрезной точки	≥2,12	82	166
	<2,12	46	214
Ионизированный кальций крови, ммоль/л			
Результат диагностики с помощью отрезной точки	≥1,08	52	81
	<1,08	41	215

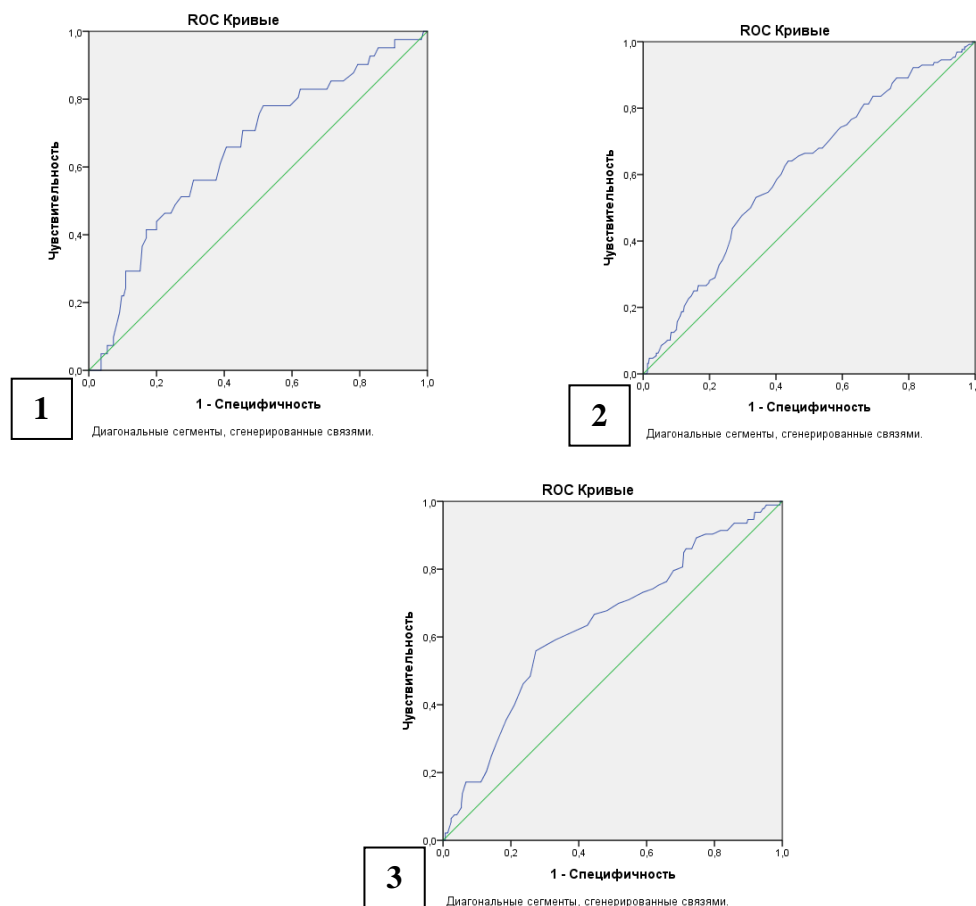


Рисунок 6. ROC-анализ показателей кальциемии для определения манифестации снижения pСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Операционные характеристики: для альбумин-скорректированного кальция (1): AUC=0,651 (95% ДИ: 0,557; 0,745), p=0,003 (n=205); для общего кальция (2): AUC=0,610 (95% ДИ: 0,554; 0,665), p<0,001 (n=508); для ионизированного кальция (3): AUC=0,637 (95% ДИ: 0,572; 0,703), p<0,001 (n=389)

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что превышение суточной концентрации кальция в моче более 4,02 ммоль/сут связано с увеличением риска структурных нарушений почек. Операционные характеристики (рис.7, табл. 16): AUC=0,594 (95% ДИ: 0,511; 0,677), ДЧ=79% (95% ДИ: 69%-86%), ДС=44% (95% ДИ: 38%-49%), ПЦПР=47% (95% ДИ: 41%-52%), ПЦОР=76% (95% ДИ: 66%-85%), ОШ=2,84 (95% ДИ: 1,43; 5,63).

Таблица 16. Матрица классификации в результате применения отрезной точки суточной кальциурии равной 4,02 ммоль/сут для диагностики структурных нарушений почек

		Структурные нарушения почек	
		Есть	Нет
Результат диагностики с помощью отрезной точки	$\geq 4,02$ ммоль/сут	55	62
	$< 4,02$ ммоль/сут	15	48

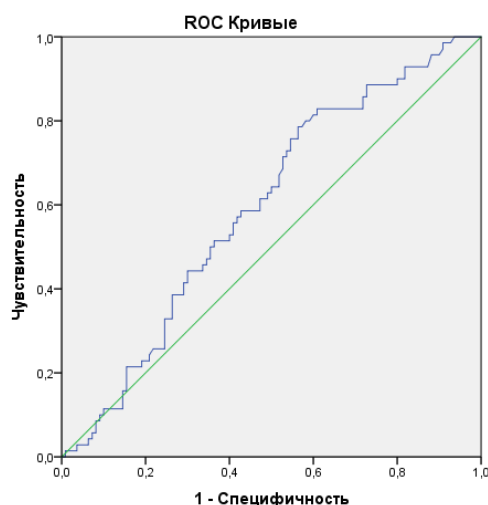


Рисунок 7. ROC-анализ суточной кальциурии для определения манифестации структурных нарушений почек. AUC=0,594 (95% ДИ: 0,511; 0,677), $p=0,033$ (n=180)

С помощью ROC-анализа была получена отрезная точка длительности заболевания в 14,5 лет, после которой значимо ($p<0,001$, критерий χ^2) возрастают риски снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² - в 3,58 раз (ОШ = 3,58 (95% ДИ: 2,31; 5,56) (рис.8, табл.17), операционные характеристики: AUC=0,641 (95% ДИ: 0,583; 0,700), ДЧ = 43% (95% ДИ: 36%; 50%), ДС = 83% (95% ДИ: 80%; 85%), ПЦПР = 46% (95% ДИ: 38%; 53%), ПЦОР = 81% (95% ДИ: 79%; 84%). После поправки фактора длительности гипопаратиреоза более 14,5 лет на возраст пациентов риск снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² увеличивается в 1,58-4,09 раза (ОШ = 2,54 (95% ДИ: 1,58-4,09)).

Таблица 17. Матрица классификации для использования отрезной точки длительности заболевания равной 14,5 лет для диагностики функциональных нарушений почек

		Функциональные нарушения почек	
		рСКФ < 60 мл/мин/1,73м ²	рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²
Результат диагностики с помощью отрезной точки	≥14,5 лет	55	66
	<14,5 лет	73	314

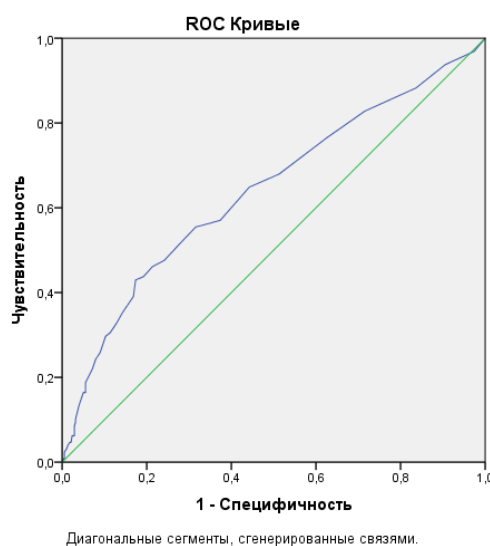


Рисунок 8. ROC-анализ длительности заболевания для определения манифестации снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². AUC=0,641 (95% ДИ: 0,583; 0,700), p<0,001 (n=508)

Патология органов зрения

Офтальмологический осмотр выполнен 132 (18,7%) пациентам, из них катаракта диагностирована у 62 (47%, 95% ДИ: 38,2%-55,9%, 51 пациент с послеоперационным, 11 - с нехирургическим гипопаратиреозом) и в 60 (97%) случаев носила двусторонний характер. У пациентов с развившейся катарактой отмечено наличие статистически значимо большей длительности заболевания — медиана 10,5 лет [6,0; 17,0] против 6 лет [4,0; 9,0] (p<0,001, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,004) и не зависела от медикаментозной терапии в целом и доз препаратов в частности (прил., табл.18).

Установлено также, что пациенты с развившейся на фоне гипопаратиреоза катарактой имели тенденцию к более низким показателям кальциемии – медиана 0,98 ммоль/л [0,83; 1,02] против 1,02 ммоль/л [0,92; 1,08] по ионизированному кальцию крови ($p=0,009$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) (прил., табл.18). С помощью ROC-анализа установлена отрезная точка кальциемии в 1,03 ммоль/л по ионизированному кальцию, при недостижении которой повышается риск развития катаракты у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, операционные характеристики (рис.9, табл.18): AUC=0,652 (95% ДИ: 0,545; 0,758), ДЧ=79% (95% ДИ: 69%-88%), ДС=42% (95% ДИ: 32%-50%), ПЦПР=55% (95% ДИ: 48%-61%), ПЦОР=69% (95% ДИ: 53%-82%), ОШ=2,70 (95% ДИ: 1,11; 6,54).

Таблица 18. Матрица классификации в результате применения отрезной точки ионизированного кальция крови равной 1,03 ммоль/л для диагностики катаракты

		Катаракта	
		Есть	Нет
Результат диагностики с помощью отрезной точки	$\leq 1,03$ ммоль/л	38	31
	$> 1,03$ ммоль/л	10	22

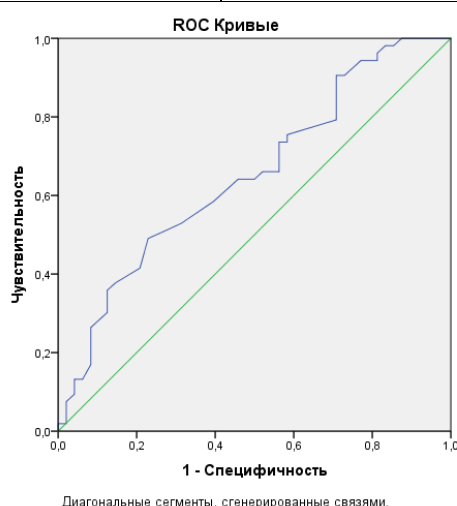


Рисунок 9. ROC-анализ уровня ионизированного кальция крови для определения манифестации катаракты. AUC=0,652 (95% ДИ: 0,545; 0,758), $p=0,009$ ($n=101$)

В нашем исследовании не было обнаружено различий по частоте возникновения катаракты у мужчин и женщин, а также различий по этиологии гипопаратиреоза ($p=0,222$; $p=0,595$ соответственно, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) (прил., табл.18).

С помощью ROC-анализа была получена отрезная точка длительности заболевания в 10,5 лет, после которой возрастает ($p<0,001$, критерий χ^2) риск манифестации катаракты в 4,39 раза (ОШ = 4,39 (95% ДИ: 2,01; 9,58), операционные характеристики (рис.10, табл.19): AUC=0,680 (95% ДИ: 0,588; 0,771), ДЧ = 50% (95% ДИ: 41%; 58%), ДС = 81% (95% ДИ: 73%; 88%), ПЦПР = 71% (95% ДИ: 57%; 81%), ПЦОР = 65% (95% ДИ: 58%; 70%).

Таблица 19. Матрица классификации для использования отрезной точки длительности заболевания равной 10,5 лет для диагностики катаракты

		Катаракта	
		Есть	Нет
Результат диагностики с помощью отрезной точки	$\geq 10,5$ лет	31	13
	$< 10,5$ лет	31	57

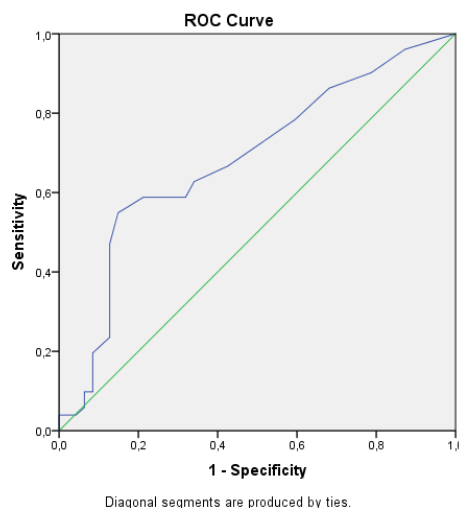


Рисунок 10. ROC-анализ длительности заболевания для определения манифестации катаракты. AUC=0,680 (95% ДИ: 0,588; 0,771), $p<0,001$ ($n=132$)

Патология головного мозга

По данным регистра нативное КТ головного мозга было выполнено 47 пациентам (6,7%), среди них кальцификация базальных ганглиев и других

структур головного мозга была отмечена в более половины случаев (25, 53,2% [95% ДИ: 38,1%-67,9%], 11 пациентов с послеоперационным, 8 - с идиопатическим гипопаратиреозом, 3 пациента с аутоиммунным гипопаратиреозом в результате АПС 1 типа и 3 - с другими формами нехирургического гипопаратиреоза). При этом треть больных с синдромом Фара, 10 (40%), страдали от различных психоневрологических расстройств. Значимых связей с принимаемыми лекарственными препаратами и их дозами не обнаружено.

При анализе лабораторных показателей и риска развития кальцификаций различных структур головного мозга, статистически значимые различия были получены только по уровню ПТГ на момент постановки диагноза – медиана 3,00 пг/мл [1,40; 5,00] против 4,90 пг/мл [3,00; 8,75] ($p=0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,008$) (прил., табл.17).

Отмечено также, что пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом значимо чаще имеют кальцификацию головного мозга по сравнению с послеоперационным гипопаратиреозом ($p=0,003$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,008$) (прил., табл.17).

Психоневрологические нарушения

Психоневрологические диагнозы имели 35 пациентов (5%, 27 пациентов с послеоперационным, 5 - с идиопатическим гипопаратиреозом, 1 пациент с аутоиммунным гипопаратиреозом в результате АПС 1 типа и 2 - с другими формами нехирургического гипопаратиреоза). Среди психоневрологических диагнозов описаны дисциркуляторная энцефалопатия (9, 25,7%), эпилепсия (8, 22,9%) и депрессия (6, 17,14%).

Отмечено, что в данной группе больных проведение визуализирующих методов, а именно КТ головного мозга, было выполнено 13 (37%) пациентам, и у 6 из них (46%) отмечено наличие кальцификации базальных ганглиев.

При анализе лабораторных показателей и риска развития психоневрологических заболеваний значимых различий получено не было, однако установлено наличие тенденции к более частому развитию данного осложнения у пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом по отношению к послеоперационной этиологии заболевания ($p=0,008$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,006$) (прил., табл.19).

Патология сердечно-сосудистой системы

По данным регистра, те или иные нарушения ритма сердца были зафиксированы у 46 (8,9%) из 517 пациентов с наличием заполненного поля кардиологических осложнений. Все пациенты не имели лабораторной компенсации гипопаратиреоза на момент манифестации нарушения сердечного ритма – большинство (45 пациентов, 97,8%) имели гипокальциемию – медиана альбумин-скорректированного кальция крови составила 1,93 ммоль/л [1,64; 2,04], у 1 пациента нарушение ритма зафиксировано на фоне выраженной гиперкальциемии, до 3,52 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию (данные о лекарственной терапии, на фоне которой произошла передозировка в регистре отсутствуют). У 2 (0,4%) пациентов при кардиологическом обследовании была выявлена дилатационная кардиомиопатия.

Изменения со стороны костной ткани

DXA с расчетом TBS была выполнена 122 пациентам (17,3%) старше 18 лет. В целом МПК в 3 областях скелета (позвоночник, тазобедренный сустав и лучевая кость) соответствовала возрастным значениям и не было выявлено феномена высокой плотности костной ткани (табл. 20). TBS соответствовал нормальной микроархитектонике кости. У 26 (3,7%) пациентов отмечено наличие низкотравматичных переломов различных отделов скелета в анамнезе: у 8 больных выявлялись компрессионные переломы позвонков, у 5 - лодыжек, у 10 - костей верхней конечности и у 3 - таза.

Уровень ЩФ был известен у 197 (27,9%) от общей когорты больных, ОК и СТХ у 89 (12,6%) и 82 (11,6%) соответственно. Отмечено, что уровень ЩФ

значимо выше среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,014$), а ОК имел сходную тенденцию ($p = 0,033$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,014$) (прил., табл.8). При проведении корреляционного анализа отмечено наличие тенденций к отрицательной умеренной корреляции между уровнем ЩФ и МПК в шейке бедра ($p = 0,005$, $r = -0,29$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$), а также TBS ($p = 0,039$, $r = -0,34$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$) (прил., табл.1).

Длительность заболевания имела статистически значимую положительную корреляцию с МПК всего бедра ($p = 0,004$, $r = 0,35$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$) и тенденцию к положительной корреляции с МПК в шейке бедра ($p = 0,034$, $r = 0,15$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$) и поясничного отдела позвоночника ($p = 0,026$, $r = 0,17$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,005$) (прил., табл.1).

При сравнении внутри группы пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, отмечено, что больные старше 50 лет имели значимо более высокие показатели маркеров костного обмена – ЩФ и СТХ ($p < 0,001$ и $p = 0,007$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,023$), но не ОК ($p = 0,083$), а также более низкие показатели МПК в L2-L4 ($p = 0,012$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,023$), в шейке бедра ($p = 0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,023$) и лучевой кости (Radius 33%, $p = 0,021$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,023$), однако более высокие – во всем бедре ($p = 0,021$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0 = 0,023$) (прил., табл.9). Внутри группы послеоперационного гипопаратиреоза также сохранялись сходные корреляции длительности заболевания и показателей МПК в осевом скелете (прил., табл.2). Также в группе больных с послеоперационным гипопаратиреозом выявлена

тенденция к отрицательной умеренной корреляции уровня ОК и МПК в шейке бедренной кости ($p=0,007$, $r=-0,36$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,001$) (прил., табл.2), сохраняющаяся в более молодой подгруппе пациентов, достигая уровня статистической значимости ($p<0,001$, $r=-0,57$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,001$) (прил., табл.4). При дополненном анализе в подгруппах пациентов по возрастам (18-50 лет / старше 50 лет) отмечено наличие тенденции к положительной корреляции продолжительности заболевания и TBS ($p=0,041$, $r=0,49$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,001$) и отрицательной корреляции с показателем МПК в лучевой кости (Radius 33%, $p=0,039$, $r=-0,44$, метод Спирмена, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,001$) в более молодой подгруппе (прил., табл.4). Внутри группы нехирургического гипопаратиреоза значимых корреляций получено не было.

Таблица 20. Маркеры костного обмена и состояние костной ткани по данным DXA у пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом

Маркеры костного обмена	Пациенты с послеоперационном гипопаратиреозом		Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом		p, U-тест
	N	Медиана [Q1; Q3]	N	Медиана [Q1; Q3]	
Маркеры костного обмена					
ЩФ (ед/л)	16 5	61 [49; 79]	32	94,5 [66,0; 138,0]	<0,001
ОК (нг/мл)	78	13,51 [9,80; 17,52]	11	15,89 [13,46; 26,26]	0,033
СТХ (нг/мл)	73	0,20 [0,14; 0,31]	9	0,36 [0,24; 0,38]	0,053
МПК по Z-критерию, TBS					
Параметр	Пациенты с послеоперационном гипопаратиреозом N, Медиана [Q1; Q3]		Пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом N, Медиана [Q1; Q3]		

Годы	24 6	18-50 лет	349	>50 лет	53	≥18 лет
Длительность установлен ного диагноза, лет	24 6	6,0 [4,0; 10,0]	349	9,0 [5,0; 17,0]	53	6,0 [3,0; 13,0]
ЩФ (ед/л)	82	55,5 [40,0; 71,0]	82	67,5 [54,0; 82,0]	22	71,5 [55,0; 103,0]
ОК (нг/мл)	46	12,60 [8,73; 16,06]	32	14,91 [11,21; 19,44]	11	15,89 [13,46; 26,26]
СТХ (нг/мл)	45	0,18 [0,12; 0,25]	28	0,26 [0,18; 0,38]	9	0,36 [0,24; 0,38]
L2-L4 МПК	24	1,305 [1,216; 1,393]	37	1,194 [0,898; 1,384]	2	-
L2-L4 SD	41	-0,5 [-2,1; 1,2]	29	-1,1 [-2,6; -0,3]	6	-0,8 [-2,7; 0,9]
Femur Neck МПК	24	1,029 [0,942; 1,139]	40	0,973 [0,892; 1,109]	2	-
Femur Neck SD	38	-1,0 [-1,8; 0,0]	29	-1,6 [-2,5; -0,5]	6	-0,4 [-1,8; 0,7]
Total hip МПК	24	1,084 [0,984; 1,241]	25	1,120 [1,002; 1,231]	2	-
Total hip SD	34	0,6 [-0,3; 1,5]	25	1,5 [0,8; 2,1]	6	0,4 [0,0; 1,9]
Radius Total МПК	22	0,698 [0,677; 0,754]	19	0,716 [0,580; 0,774]	2	-
Radius Total SD	33	0,2 [-0,2; 0,9]	21	0,7 [-0,4; 2,2]	3	-

Radius 33% МПК	22	0,897 [0,841; 0,938]	27	0,902 [0,723; 0,978]	2	-
Radius 33% SD	31	-0,3 [-3,0; 0,4]	24	-3,0 [-4,2; -0,7]	6	-1,1 [-4,4; -0,1]
TBS	18	1,52 [1,42; 1,58]	19	1,38 [1,29; 1,54]	4	-

1.5 Схемы терапевтического лечения

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

Дополнительная терапия (препараты магния и калия, тиазидные диуретики и рЧПТГ) была назначена 101 (16,4%) пациенту. Препараты магния принимали 52 (8,5%); калия – 5 (0,8%); тиазидные диуретики – 39 (6,4%) пациентов (средняя доза 25 мг/сут (6,25; 75)).

Также при анализе выявлены нерациональные комбинации лекарственных препаратов, используемые для терапии гипопаратиреоза. Так 57 пациентов (9,3%) получили монотерапию активными формами витамина D (альфакальцидолом, кальцитриолом), 19 (3,1%) – монотерапию солями кальция. Колекальциферол в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами кальция был назначен 44 пациентам (7,2%).

По данным регистра 21 больной (3,9%) лечился дигидротахистеролом на момент его включения. Большинство из них, 20 (95%), не имели компенсации гипопаратиреоза. Во всех случаях терапия дигидротахистеролом, в связи с его нефротоксичностью и риском тяжелых гиперкальциемий, была заменена на лечение альфакальцидолом.

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

Клинические случаи

Клинический случай 1. Гипопаратиреоз и миопатия.

Пациентка В., 66 лет, поступила в ОПОЦЖ и НМО с жалобами на выраженную одышку в покое, общую и мышечную слабость, неустойчивость при ходьбе, эпизоды судорог и парестезий верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что в 1997 году, в возрасте 46 лет, пациентке выполнена ТЭ по поводу МУЗ, с развитием послеоперационного гипопаратиреоза (уровень ПТГ менее 3 пг/мл) с генерализованными судорогами и выраженной общей и мышечной слабостью. После операции назначена терапия витамином D и препаратами кальция, проводились периодические инфузии глюконата кальция. На момент поступления в отделение пациентка принимала только препараты кальция по 3000-4500 мг/сут, до 4-5 раз в неделю требовалось внутривенное введение глюконата кальция.

В связи с выраженной одышкой в покое при поступлении исключалась острая сердечно-легочная патология: на ЭКГ ритм синусовый, умеренная тахикардия с ЧСС 90-91 уд/мин; интервал QT 440 миллисекунд, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; комплексы QRST в III и aVF отведениях меняются на вдохе; признаки перегрузки и гипертрофия левого желудочка. Тропонин Т в пределах РИ – 0,023 нг/мл (0-0,03). При проведении рентгенографии грудной клетки: лёгкие умеренно эмфизематозны; корни расширены, уплотнены, с элементами застоя кровообращения; диафрагма с приподнятым правым и левым куполом, синусы относительно свободны; сердце с широко увеличенным левым желудочком, аорта расширена, уплотнена. При проведении лабораторного обследования была зафиксирована выраженная гипокальциемия (альбумин-скорректированный кальций 1,28 ммоль/л, ионизированный кальций 0,62 ммоль/л), гиперфосфатемия до 2,11 ммоль/л, а также повышение уровня КФК более чем в 6 раз до 1145 ед/л.

Купирование гипокальциемического криза с использованием в/в введения глюконата кальция, назначение активных метаболитов/аналогов витамина D и достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена (альбумин-скорректированный кальций 2,16 ммоль/л, фосфор 1,6 ммоль/л) позволило значительно улучшить состояние больной (исчезновение одышки в покое, уменьшение общей и мышечной слабости), что лабораторно сопровождалось нормализацией уровня КФК (34 ед/л).

Поражение мышц (миопатия) - редкое проявление выраженной гипокальциемии, характеризующееся наличием гистологических изменений в биопсийном материале (при световой и электронной микроскопии выявляется атрофия волокон 2-го типа, перинуклеарное накопление митохондрий и фокальную миофибрилярную дегенерацию; атрофические мышечные волокна, в отличие от нормальных, имеют отрицательную окраску на миоглобин), с развитием выраженной мышечной слабости. Также может проявлять повышением уровня КФК в сыворотке крови. В данном клиническом

случае, основываясь на результатах определения уровня КФК, а также клинической картины, можно предположить, что выраженная одышка развилась на фоне слабости диафрагмальных мышц с восстановлением их функции на фоне достижения нормокальциемии.

Клинический случай 2. Гипопаратиреоз и психоневрологические нарушения.

Пациентка Ш., 50 лет, поступила в ОПОЦЖ и НМО с ярко выраженным судорожным синдромом – мышечным спазмом верхних и нижних конечностей, тризмом жевательных мышц, затрудненным дыханием (рис.11). Учитывая ранее диагностированный гипопаратиреоз (вследствие ТЭ по поводу МУЗ три года назад) и неоднократные гипокальциемические кризы в анамнезе, до получения результатов анализа крови на кальций по *Cito* в/в болюсно было введено 40 мл 10% р-ра глюконата кальция. Однако, устранения генерализованных судорог и спазма удалось достичь лишь последующим введением диазепама. Уровень ионизированного кальция по *Cito* составил 1,1 ммоль/л. На момент госпитализации пациентка получала терапию альфакальцидолом 2 мкг/сут, карбонатом кальция 3000 мг/сут, солями магния до 200 мг/сут, гидрохлоротиазидом 25 мг/сут, левотироксином натрия 75 мкг/сут.



Рисунок 11. Судорожный синдром: «рука акушера», «конская стопа»

Во время госпитализации по решению врачебной комиссии предпринималась попытка назначения терапии рчПТГ (ПТГ (1-34)) для улучшения контроля над основным заболеванием (рис.12). Однако, несмотря на то, что по данным лабораторных анализов крови на фоне инъекции рчПТГ была зафиксирована гиперкальциемия с повышением уровня альбумин-скорректированного кальция до 3,13 ммоль/л, у пациентки развился судорожный приступ, который также удалось купировать только введением диазепама.

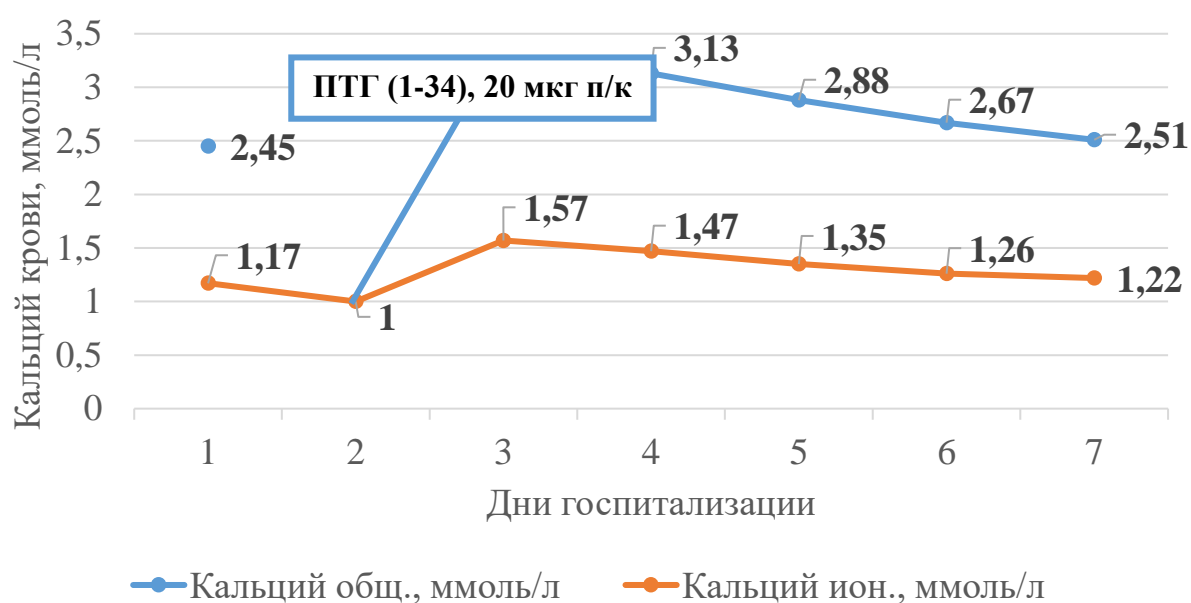


Рисунок 12. Динамика кальциемии на фоне проводимой терапии

В последующем, во время госпитализации у пациентки ежедневно развивались эпизоды судорожной активности на фоне стабильно нормальных показателей кальция крови (ионизированный кальций 1,00-1,26-1,22 ммоль/л). Каждый раз приступ купировался введением диазепама.

В рамках дифференциальной диагностики были исключены другие возможные причины судорожного синдрома: кальцификация базальных ганглиев головного мозга, эпилептиформная активность головного мозга, электролитные нарушения, патология сердечно-сосудистой системы, фебрильные судороги и прочее. Пациентка была проконсультирована

психоневрологом, где диагностировано соматогенно спровоцированное диссоциативное расстройство, протекающее с депрессивными, соматизированными, двигательными конверсионными, соматовегетативными, астеническими проявлениями. Назначена терапия кломипрамином 12,5-50 мг/сут, миртазапином 15 мг/сут, клоназепамом 1,5 мг/сут в течение месяца, далее по 0,5 мг в случае развития приступа, на фоне которой отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения частоты развития судорожных приступов.

Таким образом, длительно некомпенсированный гипопаратиреоз может стать причиной развития психического расстройства как экзогенного типа, возникающего в связи с воздействием на центральную нервную систему тяжелого соматического состояния, так и психогенного типа, возникающего в связи с реакцией личности на свое соматическое заболевание.

Обсуждение полученных результатов

Распространенность хронического гипопаратиреоза в Москве, рассчитанная по обращаемости в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в 2021 году составила 1,9 на 100 000 населения, что не соответствует имеющимся литературным данным со средней распространенностью гипопаратиреоза 23-37 на 100 000 населения [7,11–13,126]. Стоит отметить, что данный показатель не отражает истинную распространенность хронического гипопаратиреоза, так как регистр содержит сведения только по обращаемости граждан в медицинские учреждения по поводу данного заболевания и не все медицинские учреждения осуществляют ведение регистра. Для получения объективных данных необходимо расширение присутствия в регистре регионов РФ, увеличение количества медицинских учреждений, осуществляющих ввод данных в регистр гипопаратиреоза.

Преобладание послеоперационной этиологии в структуре гипопаратиреоза согласуется с результатами исследований, проведенных в США, странах Европы и Азии, также, как и преобладание женщин среди

пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом [127–129]. Данный факт скорее всего связан с большей выявляемостью заболеваний ЩЖ у женщин, что приводит к более частым хирургическим вмешательствам на области шеи с рисками развития гипопаратиреоза, как одного из самых распространенных осложнений подобных операций, особенно в условиях выполнения вмешательства в неспециализированных центрах. Объем хирургического вмешательства рассматривается как независимых фактор риска развития хронического гипопаратиреоза, в связи с чем в структуре предоперационной патологии чаще всего встречается рак ЩЖ и большие объемы МУЗ и ДТЗ [7,130,131].

Одной из задач при работе с пациентами с хроническим гипопаратиреозом остается поиск критериев для оценки степени компенсации заболевания и определение «неконтролируемого» гипопаратиреоза. Рядом авторов установлено, что степень компенсации гипопаратиреоза должна оцениваться не только по факту достижения или недостижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена, но и наличия осложнений заболевания, жалоб, снижающих качество жизни пациентов с гипопаратиреозом (рис.13) [107].



Рисунок 13. Характеристика групп пациентов с гипопаратиреозом в зависимости от степени компенсации заболевания и наличия сопутствующих коморбидных заболеваний (по материалам Iqbal K. et al., 2019 [3])

В нашем исследовании степень компенсации гипопаратиреоза оценивалась лечащими врачами-эндокринологами в субъектах РФ и, также, как и в зарубежных работах, включала не только достижение целевых показателей минерального обмена, но и клинические данные о самочувствии пациента, его жалобах и общем состоянии здоровья. При анализе полученных результатов определено, что пациенты с суб- и декомпенсацией заболевания предъявляли значимо больше жалоб на плохое самочувствие и имели худшие лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена по сравнению с группой компенсированного гипопаратиреоза. Обращает на себя внимание, что наличие осложнений заболевания не явилось фактором, ухудшающим компенсацию гипопаратиреоза.

Интересные данные были получены при дополнительном анализе небольшой когорты пациентов, анкетированных с помощью опросников SF-36 и MFI-20. Общие результаты продемонстрировали сниженные показатели качества жизни по опроснику SF-36 и большую склонность к развитию астении по опроснику MFI-20. По данным анализа было установлено, что на качество жизни пациентов с хроническим гипопаратиреозом влияет количество принимаемых таблеток в сутки, что согласуется с результатами других исследований, посвященных влиянию различных факторов на качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями [107,132,133]. Также было отмечено, что длительность заболевания сама по себе не способствовала снижению качества жизни, а напротив, была ассоциирована с хорошими показателями, что может быть объяснено большей осведомленностью о течении заболевания и формированием адаптации пациентов к нему.

В нашем исследовании целевые уровни кальция крови (2,1-2,3 ммоль/л) имели 32,9% пациентов (дополнительно 15,3% с уровнями 2,3-2,55 ммоль/л), нормофосфатемию – 55,6%. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии лабораторной компенсации заболевания практически у половины больных, что требует оптимизации медикаментозного лечения и наблюдения.

При анализе лабораторных показателей у пациентов с различной этиологией хронического гипопаратиреоза установлено, что, хотя пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом имеют более низкие показатели кальциемии, уровень фосфора выражено повышен среди пациентов с нехирургической этиологией заболевания (до 1,95-2,06 ммоль/л).

Нами выявлена низкая частота обследования на определение уровня 25(OH)D (17,3%) и высокая частота выявления дефицита/недостаточности витамина D. В соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по гипопаратиреозу, пациенты нуждаются в поддержании нормального уровня витамина D не только для реализации его неклассических «внескелетных» эффектов, но и поддержания более стабильного профиля кальциемии [10].

Существующие зарубежные и отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с гипопаратиреозом не имеют четких критериев назначения, сроков и частоты инструментального обследования для выявления осложнений заболевания. Результаты анализа больших баз данных, особенно с длительным динамическим наблюдением, служат основой для определения данных критериев.

Одним из самых частых осложнений длительного течения гипопаратиреоза является поражение почек [134,135]. По последним данным частота развития нефролитиаза/нефрокальциноза в данной популяции пациентов варьирует от 12% до 57%, при этом риски манифестации в 5 раз выше общепопуляционных показателей [2,136]. Сходные результаты отмечены в отношении функции почек. В крупном ретроспективном исследовании Массачусетского госпиталя было продемонстрировано, что частота снижения рСКФ с развитием ХБП 3-5 стадий от 2 до 35 раз выше в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом по сравнению с группой здорового контроля, сопоставимых по полу и возрасту. Почечная недостаточность со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² регистрировалась в 12-41% случаев. В другом

крупном исследовании, выполненном в Дании, показано 3-кратное повышение риска почечной недостаточности в группе пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом и 6-кратное увеличение риска в группе пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом. По имеющимся данным, частота нефролитиаза больше среди пациентов с послеоперационной этиологией заболевания с сохранением значимости после коррекции результатов на наличие в анамнезе сахарного диабета и поражений почек [137]. В нашем исследовании только 34,8% пациентов имели результаты проведенного визуализирующего инструментального обследования (УЗИ и/или КТ почек). Среди них нефролитиаз/нефрокальциноз был выявлен у 34,6% и 11,7% случаев соответственно, тогда как снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² – в 24,9% наблюдений. Частота структурных (нефролитиаз/нефрокальциноз) нарушений имела тенденцию к более частому выявлению среди пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом, а частота снижения рСКФ – среди пациентов с послеоперационной этиологией заболевания. По нашим данным длительность гипопаратиреоза играет ключевую роль в развитии осложнений со стороны почек, вне зависимости от этиологии заболевания (послеоперационный/нехирургический). С помощью ROC-анализа нами была получена отрезная точка манифестации снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в 14,5 лет с повышением риска в 3,58 раза. В свою очередь известно, что риск развития ХБП со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² значимо увеличивается с возрастом пациентов [20,138–140]. В нашем исследовании, после поправки фактора длительности гипопаратиреоза более 14,5 лет на возраст пациентов риск снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² увеличивается в 1,58-4,09 раза, что демонстрирует вклад возрастных изменений в развитие функциональных нарушений почек у пациентов с гипопаратиреозом.

Гиперкальциурия – один из наиболее значимых факторов риска развития нефролитиаза. Оксалаты и/или фосфаты кальция составляют до 80-

90% в составе почечных конкрементов [141]. Пациенты с гипопаратиреозом, в связи с отсутствием реабсорбирующего действия ПТГ, часто имеют повышенный уровень кальция в моче. При этом гиперкальциурия ассоциирована с повышенным уровнем кальция крови (концентрация кальция в моче увеличивается в среднем на 50 мг/сут на каждое повышение уровня кальция в сыворотке крови на 1 мг/дл, $P < 0,001$ [2]). В другом исследовании было показано, что уровень экскреции кальция с мочой имеет положительную корреляцию с кальцием крови ($P = 0,04$, $r = 0,36$) и дозой кальцитриола ($P < 0,01$, $r = 0,86$) [136]. В этой же и в ряде других работ отмечен вклад даже относительной гиперкальциемии в развитие патологии почек - уровень общего кальция более 9,6 мг/дл (2,39 ммоль/л) ассоциирован с большей частотой развития нефрокальциноза и снижения рСКФ у пациентов с гипопаратиреозом [2,27,136]. В нашей работе подтверждена связь верхненормальных показателей кальция крови с выраженностью гиперкальциурии, а также с большей частотой выявления сниженной рСКФ. Таким образом, по результатам исследования установлена необходимость в поддержании низконормальных показателей кальциемии (до 2,12 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию) для профилактики гиперкальциурии и развития нефролитиаза/нефрокальциноза, а также снижения почечной функции. Выявленная корреляция с уровнем ПТГ на момент постановки диагноза вероятно свидетельствует о сохранении реабсорбирующей функции ПТГ, несмотря на низкие его уровни в крови [142].

Высокая частота развития катаракты, чаще всего заднекапсулярной, описана для группы пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом, в том числе в работе Underbjerg и соавт. с более молодым возрастом манифестации данного осложнения (53 против 60 лет). В этом исследовании не было выявлено различий между пациентами с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом и здоровым контролем, включая возраст манифестации катаракты [12,17]. В настоящем исследовании катаракта была диагностирована у 47% пациентов, частота не различалась в зависимости от этиологии

гипопаратиреоза (послеоперационный/нехирургический). По нашим данным ключевую роль в развитии катаракты играла продолжительность заболевания и низкие показатели кальция крови (гипокальциемия), что согласуется с литературными данными [143–145]. Описано, что одним из механизмов развития катаракты при гипокальциемии является агрегация белков и нарушение клеточной структуры хрусталика [146]. Точка отсечения для данного осложнения по нашим результатам составила 10,5 лет, с повышением риска в 4,39 раза.

Кальцификация базальных ганглиев и других отделов головного мозга остается одним из самых сложных и недостаточно изученных осложнений длительного течения гипопаратиреоза и выявляется у 52-74% пациентов [82,147,148]. В настоящем исследовании только 6,7% больных имели результаты нативного КТ головного мозга, при этом кальцификаты визуализировались в более половины случаев (53,2%). В нашей работе отмечено, что пациенты с нехирургическим гипопаратиреозом значимо чаще имеют кальцификацию головного мозга по сравнению с послеоперационным гипопаратиреозом. По данным литературы наиболее вероятным фактором риска развития кальцификации головного мозга при гипопаратиреозе является гиперфосфатемия [148]. В свою очередь, снижение уровня ПТГ также может играть важную роль в развитии кальцификаций головного мозга. Известно, что рецепторы к ПТГ 2 типа и ПТГ/ПТГпП есть в базальных ганглиях и мозжечке [149], где происходит ПТГ-опосредованная регуляция притока/оттока кальция в клетки полосатого ядра [150] и активности ПТГ-чувствительного фермента карбоангидразы-II (CA-II) в базальных ганглиях [151], что указывает на активную роль ПТГ в физиологии базальных ганглиев головного мозга. Снижение активности фермента CA-II приводит к снижению H^{+} -опосредованной деминерализации, что лежит в основе высокой распространенности (до 77%) кальцификации базальных ганглиев у пациентов с остеопетрозом [152]. Кроме того, ПТГ-зависимый Na^{+}/P_i транспортер

экспрессируется в базальных ганглиях и снижение уровня ПТГ может способствовать внутриклеточному отложению фосфора и формированию кальцификаций [153]. В настоящем исследовании значимых различий по уровню фосфора установлено не было, однако найденная связь развития кальцификации с уровнем ПТГ на момент постановки диагноза может указывать на протективную роль остаточной секреции ПТГ на развитие данного осложнения.

Риски развития психоневрологических заболеваний, по данным литературы, у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в 2,01-2,45 раз выше, чем в общей популяции [17,21,154]. Прямой связи между наличием кальцификатов в головном мозге и психоневрологическими расстройствами в настоящий день не установлено. Среди пациентов всероссийского регистра гипопаратиреоза только 5% имели тот или иной психоневрологический диагноз, что более вероятно связано с небольшим охватом психоневрологической помощи данной когорты больных. При анализе лабораторных показателей и риска развития психоневрологических заболеваний значимых различий получено не было, однако установлено наличие тенденции к более частому развитию данного осложнения у пациентов с нехирургическим гипопаратиреозом по отношению к послеоперационной этиологии заболевания.

Как гипо-, так гиперкальциемия может провоцировать различные нарушения сердечного ритма [73,155–159]. В случае пациентов с гипопаратиреозом, нарушения ритма чаще всего развиваются при острой гипокальциемии, в частности по причине удлинения интервала QT, и обратимы при ее купировании. По данным российского регистра, нарушения сердечного ритма были зафиксированы в 8,9% случаев. Кроме того, в редких случаях хроническая гипокальциемия может приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии [160]. В нашей работе данное осложнение было описано только у двух пациентов.

Продолжаются фундаментальные и клинические исследования, посвященные состоянию костной ткани при гипопаратиреозе. Патогенетически, отсутствие адекватной секреции ПТГ приводит к замедлению как костной резорбции, так и костного синтеза. В исследовании Mitchell DM и соавт. оценивались структурные и динамические особенности костной ткани при гипопаратиреозе путем анализа материала чрескожной биопсии гребня подвздошной кости после двойного мечения тетрациклином, что позволяет в том числе охарактеризовать скорость костного обмена. В данном исследовании продемонстрированы следующие изменения:

- объем губчатой кости, ширина трабекул и кортикального слоя больше у пациентов с гипопаратиреозом, чем в группе контроля ($p < 0,05$);
- поверхность минерализации, скорость формирования и резорбции кости значимо ниже при гипопаратиреозе ($p < 0,05$);
- длительность гипопаратиреоза положительно коррелирует как с шириной трабекулярного ($p = 0,02$), так и кортикального слоя кости ($p = 0,02$);
- отсутствие двойных тетрациклиновых меток в биопсийном материале у пациентов с гипопаратиреозом свидетельствует о низкой скорости обновления кости [161].

Среди неинвазивных методов оценки МПК наибольшее распространение получила двухэнергетическая DXA. По результатам сравнительного анализа МПК у пациентов с гипер- и гипопаратиреозом установлено, что при гипопаратиреозе показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра значимо выше, чем в сопоставимой по возрасту группе контроля, в лучевой кости таких изменений отмечено не было. Показатели МПК коррелировали с продолжительностью заболевания [162].

Клиническое значение повышения МПК при гипопаратиреозе остается предметом исследований [163,164]. Тем не менее в проведенном недавнем метаанализе, где была суммирована информация 7 наблюдательных исследований с более чем 1400 пациентами с гипопаратиреозом, установлено, что нехирургический гипопаратиреоз почти в 2 раза повышает риски компрессионных переломов позвонков, что не было отмечено для послеоперационного гипопаратиреоза [93].

В нашей работе значения МПК в целом оставались в пределах нормы во всех отделах скелета, что, вероятно, связано с исходной неоднородностью исследуемой группы на момент первого внесения данных в регистр – различная длительность заболевания, пол, возраст, обеспеченность витамином D, ИМТ и др. В настоящем исследовании не анализировались другие факторы, которые могут влиять на МПК, такие как прием глюкокортикоидов, сахарный диабет, курение, что является ограничением данного исследования.

Нами установлено, что продолжительность заболевания имела положительную корреляцию с Z-критерием в осевом скелете - L2-L4, шейке бедренной кости и бедре в целом, но не в лучевой кости. Также отмечено, что пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом старшей возрастной группы (старше 50 лет) демонстрировали более высокие показатели маркеров костного обмена и более низкие значения МПК в L2-L4, шейке бедра и лучевой кости по сравнению с более молодой группой с той же этиологией гипопаратиреоза, что может быть связано с большим влиянием возрастных изменений (в том числе влиянием менопаузы) на состояние костной ткани, перевешивавшим вклад дефицита ПТГ.

TBS – неинвазивный метод непрямого описания костной микроархитектоники на основании данных, полученных в ходе стандартной DXA поясничного отдела позвоночника. TBS позволяет установить нарушение костной микроархитектоники даже при нормальных показателях МПК. Так,

высокий TBS отражает прочную, устойчивую к переломам микроархитектуру, тогда как низкий TBS отражает слабую микроархитектуру, подверженную переломам [165].

Cirgiani и соавт. оценили TBS пациентов с различной этиологией хронического гипопаратиреоза. Средние значения TBS в их популяции оставались в пределах нормы, $1,44 \pm 0,12$, в том числе при разделении женщин на группы (пре-/постменопауза) [91]. В исследовании Sakane и соавт. среднее значение TBS составило $1,386 \pm 0,140$, 32,2% результатов были ниже 1,310. Значения TBS отрицательно коррелировали с ИМТ, возрастом и гликемией, тогда как аномальные значения TBS были ассоциированы с остеопенией, сахарным диабетом 2 типа, низко травматическими переломами и менопаузой. Таким образом, авторы пришли к выводу, что факторы, связанные с потерей костной массы в общей популяции, также могут влиять на микроархитектуру кости при гипопаратиреозе [166]. В нашей работе значения TBS соответствовали сохраненной микроархитектонике костной ткани, что согласуется с литературными данными. Также было отмечено наличие положительной корреляции продолжительности заболевания и значений TBS в группе пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом.

Маркеры костного обмена при гипопаратиреозе, как правило, снижаются [164,166]. В нашем исследовании средние значения маркеров костного метаболизма оставались низкими или нормальными, что согласуется с результатами других исследований [167]. При сравнении внутри группы пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, отмечено, что больные старше 50 лет имели значимо более высокие показатели маркеров костного обмена – ЩФ и СТХ, но не ОК, что вкупе с результатами анализа МПК скорее всего демонстрируют ускорение костного ремоделирования у пациентов с гипопаратиреоза при достижении менопаузы и связанной с ней повышенной скоростью обмена костной ткани.

Стандартная терапия гипопаратиреоза включает назначение препаратов витамина D (активных метаболитов либо аналогов) и солей кальция. Данной схемы придерживаются до 83-93% пациентов с гипопаратиреозом, со средними суточными дозами препаратов в 0,5-3,0 мкг альфакальцидола/кальцитриола и 1000-2000 мг солей кальция [109]. В нашем исследовании большинство пациентов (80,1%) также находилось на стандартной терапии. Около 16% пациентов получали более 2500 мг/сут элементарного кальция и 6,7% - более 3,0 мкг/сут альфакальцидола.

Части пациентам был дополнительно назначен препарат нативной формы витамина D (колекальциферол). Обоснованием для назначения пациентам с гипопаратиреозом нативной формы витамина D (особенно в группе с его недостаточностью/дефицитом) служат данные о наличии внепочечной конверсии 25(OH)D в его активную форму 1,25(OH)₂ витамин D под действием тканевой 1 α -гидроксилазы в большинстве клеток и тканей организма, за счет чего реализуются его множественные «внескелетные» эффекты на иммунную систему, метаболизм, репродуктивную функцию и др. [168]. В нашем исследовании колекальциферол получали только 42,2% пациентов со средними суточными дозами в 2800МЕ, что является недостаточным в том числе учитывая полученные результаты анализа уровня 25(OH)D.

Другой препарат витамина D, дигидротахистерол, не должен использоваться для лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом, в первую очередь по причине высокого риска развития гиперкальциемических эпизодов (вплоть до гиперкальциемических кризов) [169,170]. При длительном применении дигидротахистерол также способствует развитию нефрокальциноза с прогрессирующим снижением почечной функции. Среди других нерациональных комбинаций, выявленных при анализе регистра, отмечено назначение монотерапии солями кальция в 3,1% случаев и терапии

колекальциферолом при отсутствии назначения активных метаболитов витамина D в 7,2% случаев.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества эндокринологов терапия рчПТГ при хроническом гипопаратиреозе рекомендуется чаще всего при плохом контроле над заболеванием – сохранении выраженной гипокальциемии несмотря на использование больших доз препаратов кальция и витамина D, однако в качестве важного показания также рассматривается и низкое качество жизни больных [5,6]. В 2015 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) впервые была одобрена терапия ПТГ (1-84) для лечения гипопаратиреоза, несколько позже препарат был одобрен и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA). К сожалению, с 2019 года разрешение на использование в клинической практике ПТГ (1-84) было отозвано из-за технических сложностей с устройством доставки препарата, его повторная регистрация не ожидается вплоть до середины 2022 года. В РФ доступен другой препарат рчПТГ, а именно укороченная формула ПТГ (1-34). Данный препарат зарегистрирован только для терапии тяжелого остеопороза, но не для хронического гипопаратиреоза. В литературе имеется довольно много описаний использования ПТГ (1-34) в клинической практике для лечения тяжелого гипопаратиреоза, одно из самых продолжительных – 10-летнее использование препарата у детей с гипопаратиреозом [171]. Терапия рчПТГ приводит к значимому снижению потребности в препаратах кальция и витамина D при сохранении целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Однако, на сегодняшний день нет крупных рандомизированных исследований, доказывающих эффективность, а главное безопасность использования данного препарата для пациентов с хроническим гипопаратиреозом, особенно в долгосрочной перспективе. По нашим данным в регистр гипопаратиреоза РФ включено 5 пациентов, получающих лечение ПТГ

(1-34). Во всех случаях препарат был назначен при причине отсутствия компенсации гипопаратиреоза на фоне использования больших доз стандартной пероральной терапии. В РФ решение о назначении препаратов “off-label” регламентируется приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. N 494 "О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям".

Ограничения исследования

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции (за исключением пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) были проведены на базе нескольких учреждений субъектов РФ (в том числе, по месту жительства пациента). Поиск предикторов развития осложнений гипопаратиреоза проводился в подгруппах пациентов с имеющимися результатами инструментального обследования. Единых критериев оценки степени компенсации гипопаратиреоза не установлено, в связи с чем при внесении данных в регистр степень компенсации гипопаратиреоза оценивалась лечащими врачами-эндокринологами субъектов РФ на основании клинических и лабораторных показателей, основываясь на личном опыте ведения больных с данной патологией. Результаты кардиологических, офтальмологических и психоневрологических исследований вносились в регистр на основании консультаций соответствующих специалистов (кардиолога, офтальмолога и психиатра). В настоящем исследовании не анализировались другие факторы, которые могут влиять на МПК, такие как прием глюкокортикоидов, сахарный диабет, курение.

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

Полученные результаты о низкой частоте проведения необходимого обследования для выявления осложнений заболевания, а также недостижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена у более чем половины пациентов с гипопаратиреозом несмотря на проводимое лечение, определило актуальность разработки и внедрения алгоритма СППВР.

В разработанном алгоритме СППВР анализируются показатели фосфорно-кальциевого обмена, их отклонение от РИ (внесенного специалистом или преднастроенного*, если данные не внесены), на основании чего формируются «подсказки» по коррекции терапии и дообследованию (рис.14).

**Преднастроенные границы РИ установлены в соответствии с клиническими рекомендациями по гипопаратиреозу и применяются в случае, если не внесены значения минимальных и максимальных границ РИ при заполнении визитов пациента.*

В алгоритм СППВР также вложены «подсказки» по установлению статуса заболевания – компенсация/субкомпенсация/декомпенсация. Так, лабораторная компенсация заболевания предусматривает целевые показатели по основным лабораторным параметрам – кальцию, фосфору крови и кальцию суточной мочи. При наличии отклонения одного или всех ключевых показателей СППВР будет обращать внимание специалиста на возможное наличие суб- или декомпенсации заболевания.

СППВР призван также оценивать полноту внесения данных в регистр и в этом качестве система будет выдавать напоминание о необходимости дообследования пациента, если один или несколько ключевых показателей фосфорно-кальциевого обмена не заполнены.

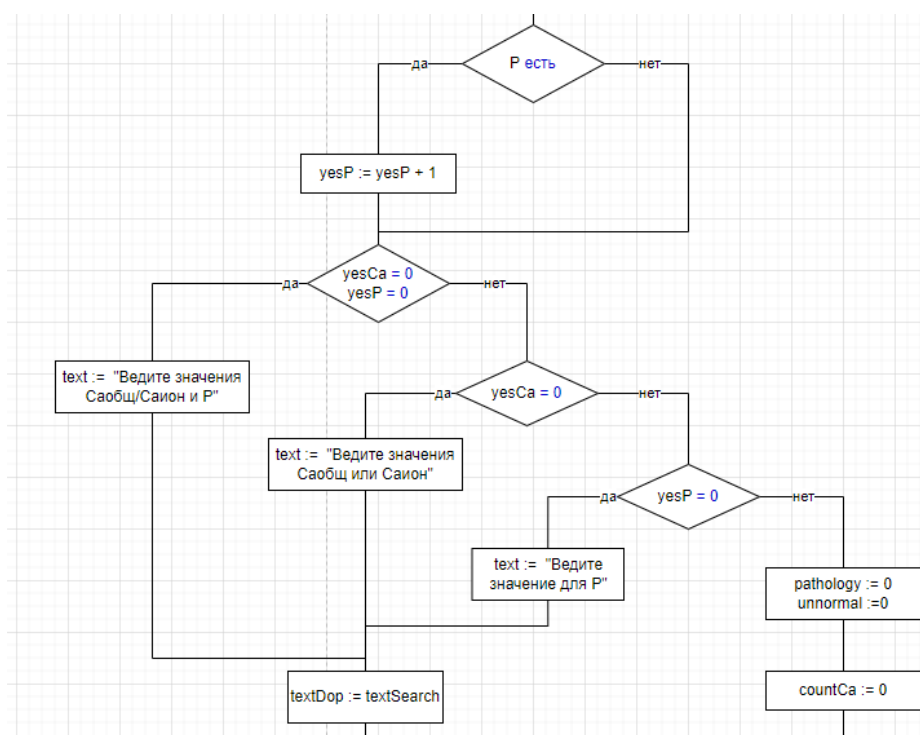
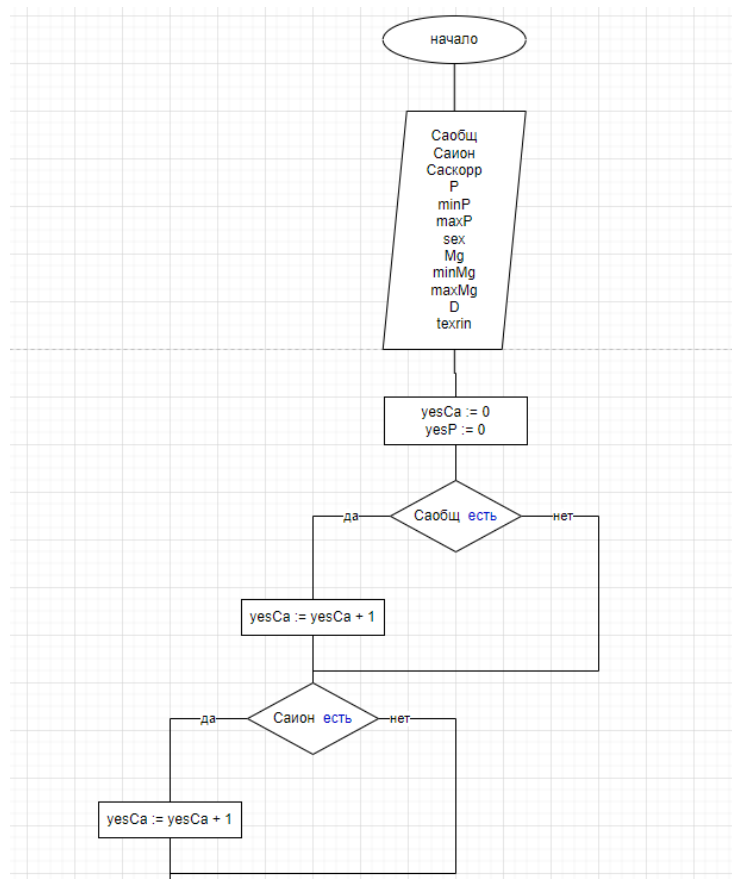


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза

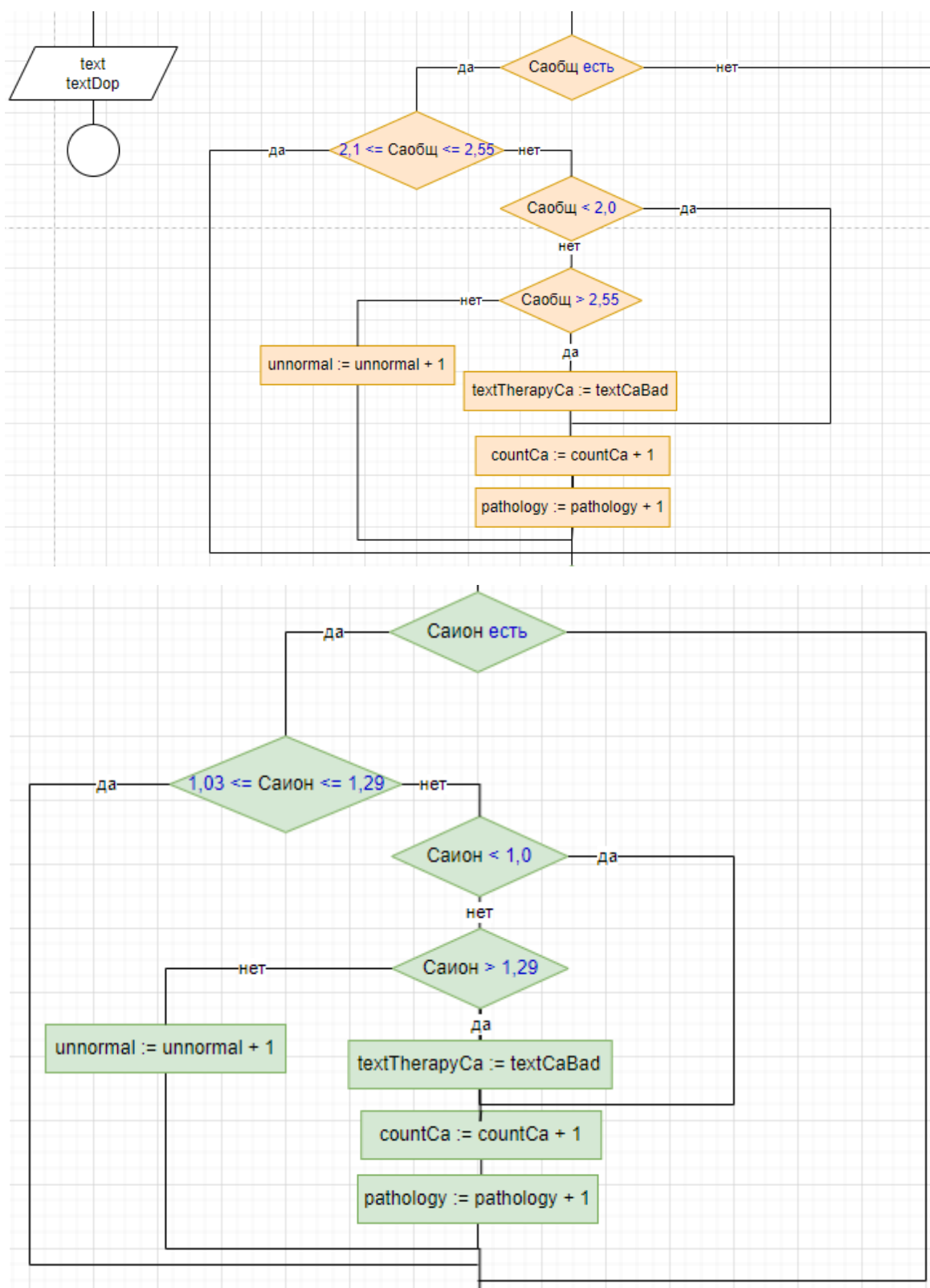


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

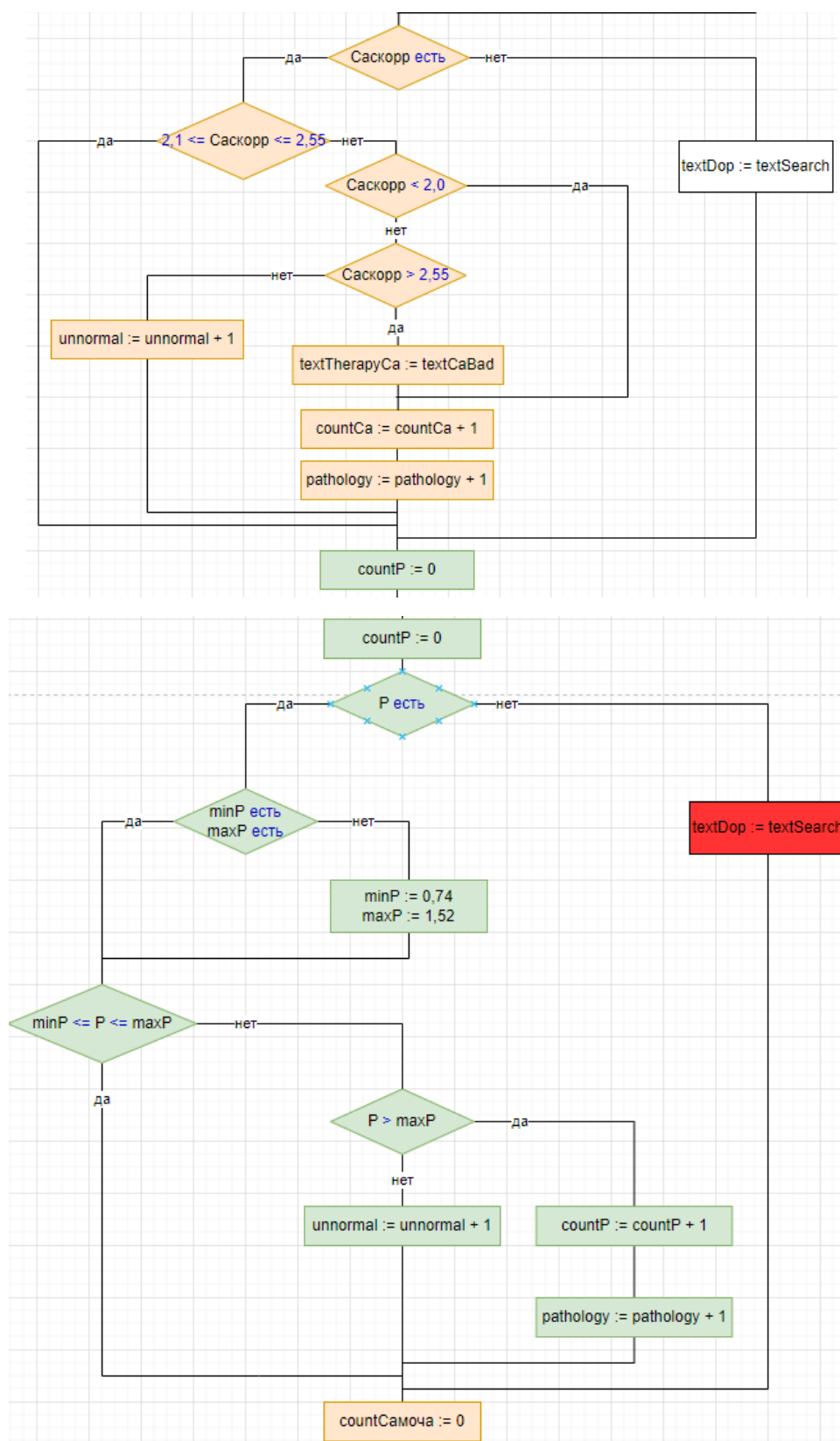


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

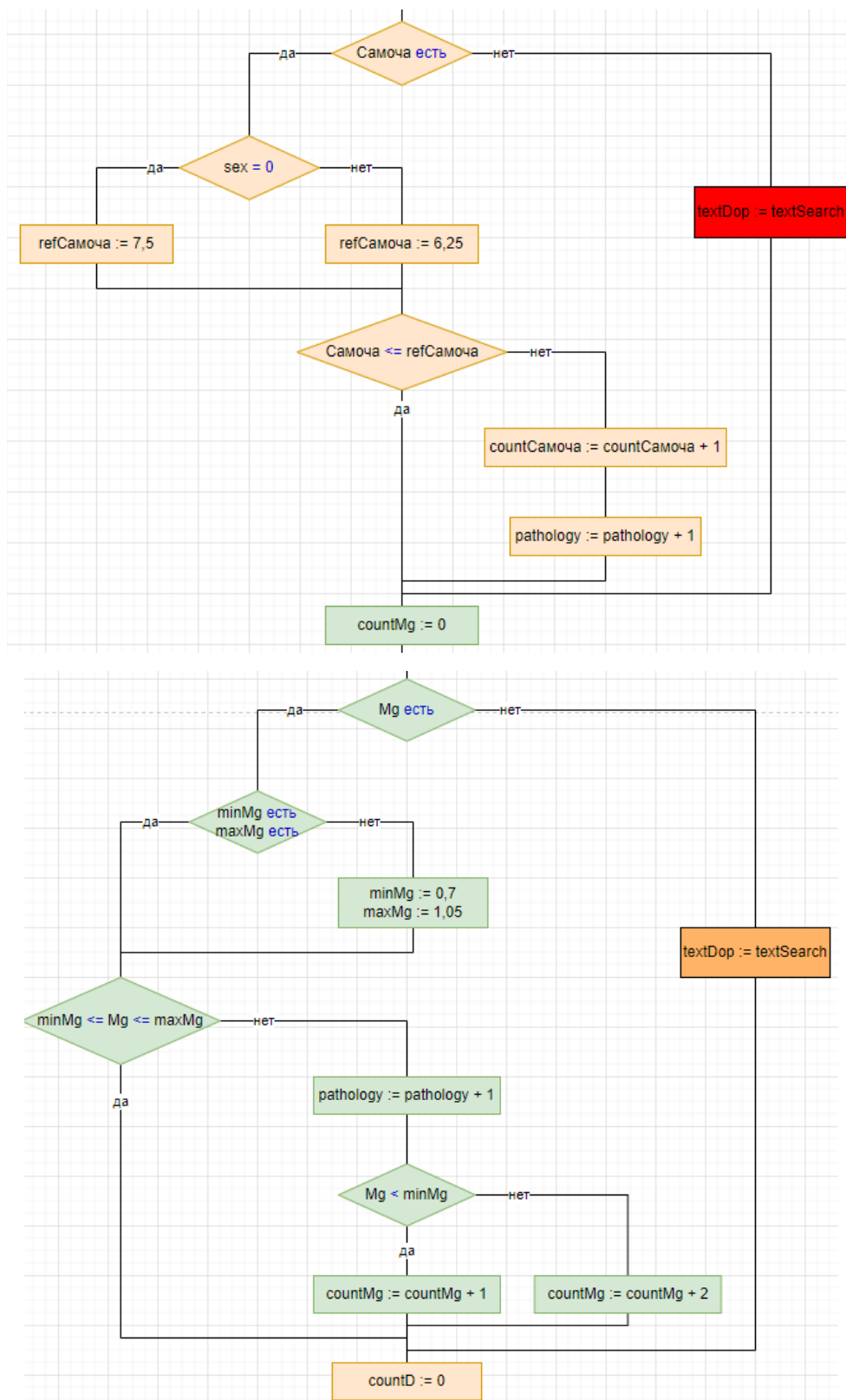


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

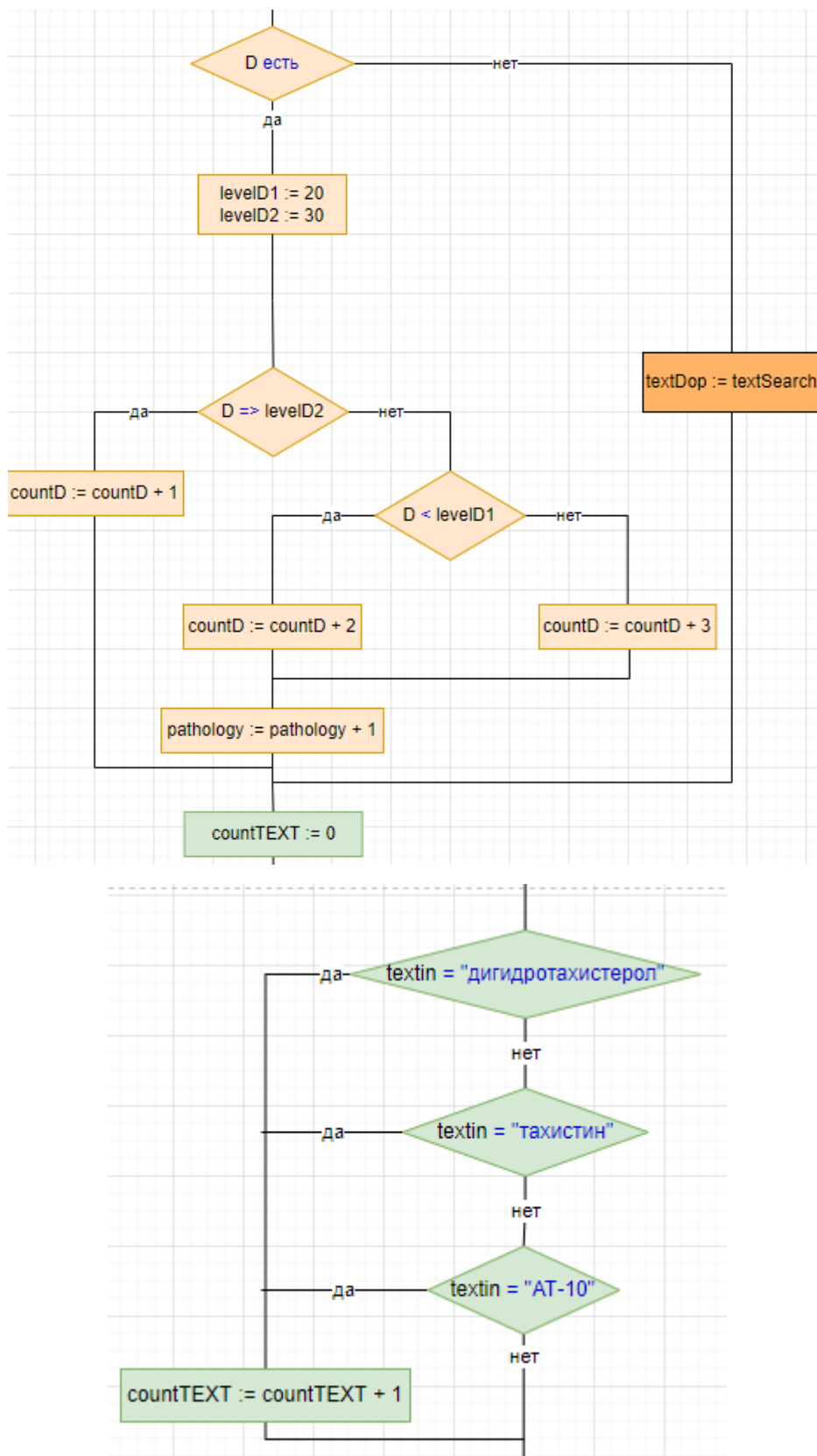


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

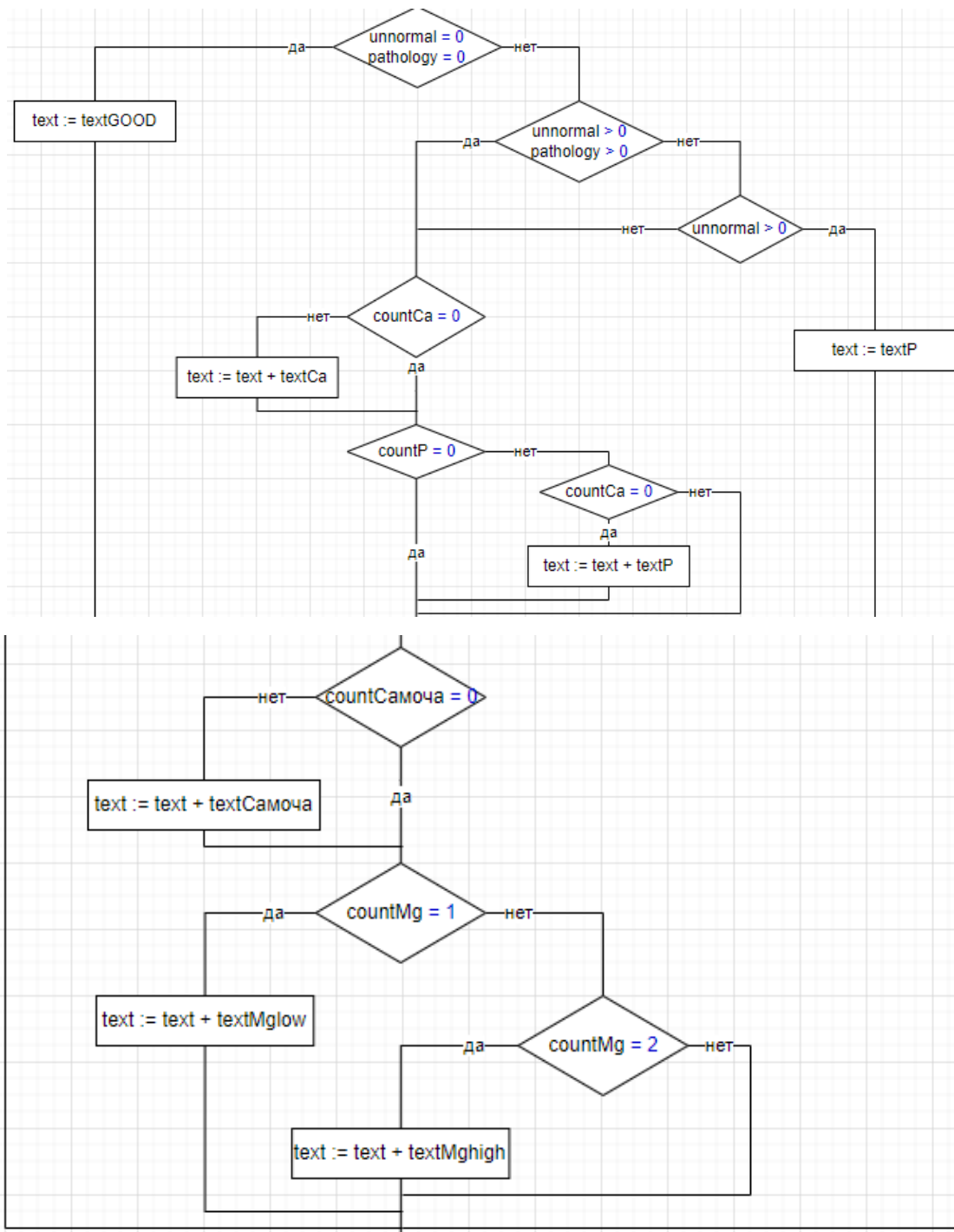


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

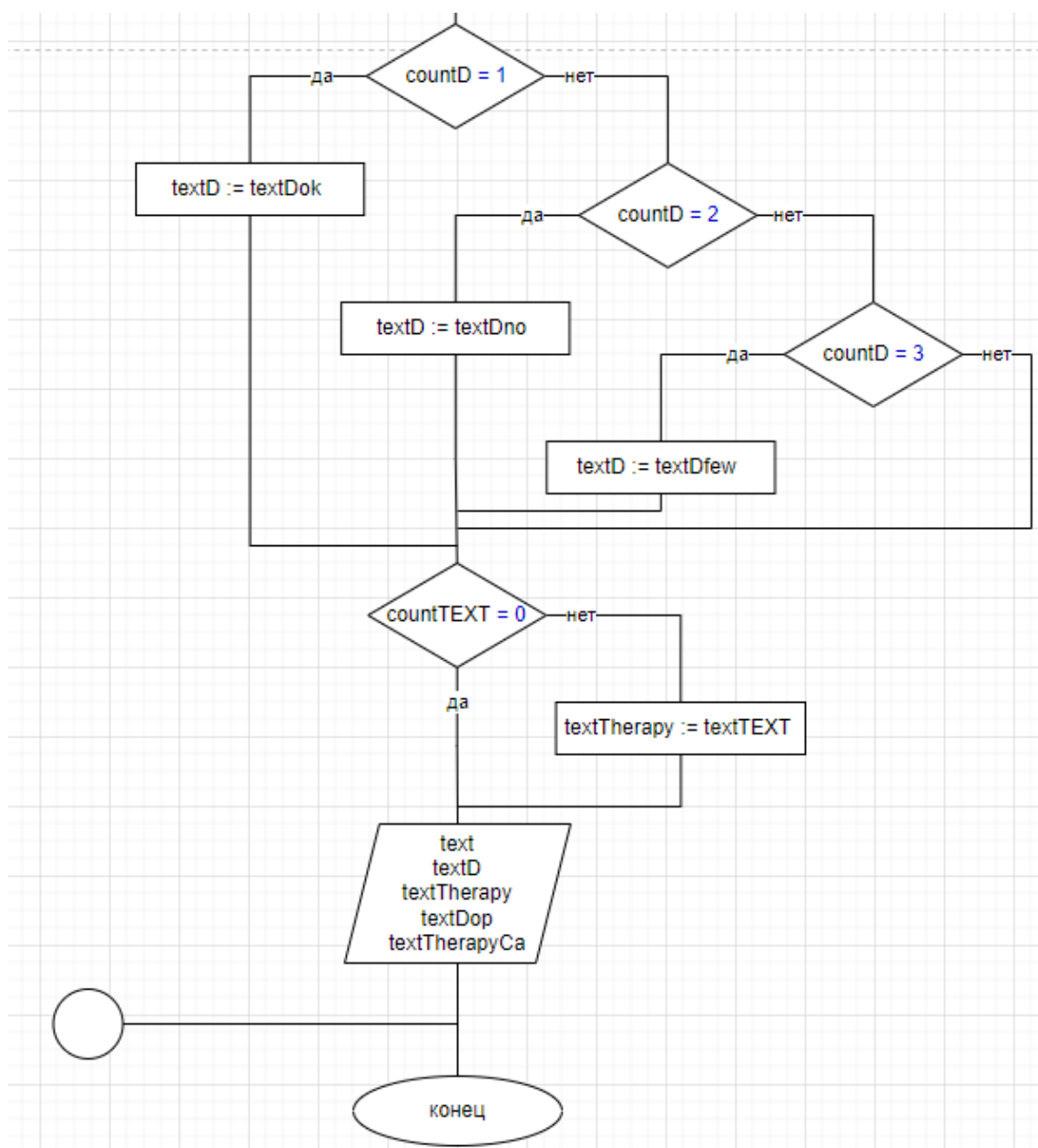


Рисунок 14. Алгоритм СППВР в регистре гипопаратиреоза (продолжение)

Заключения и рекомендации в алгоритме СППВР

Нет данных в поле «Фосфор» – в заключении фраза «Рекомендовано дообследование Фосфора».

Нет данных в поле «Магний» – в заключении фраза «Рекомендовано дообследование Магния».

Нет данных в поле «25(OH)D» – в заключении фраза «Рекомендовано дообследование 25(OH)D».

Нет данных в поле «Кальциурия суточная» – в заключении фраза «Рекомендовано дообследование Кальциурии суточная»

Анализ значений 6-ти показателей (2, 4 и 5 показатели могут быть пустыми):

1. уровень общего или альбумин-скорректированного кальция крови в пределах указанного РИ (или в пределах 2,1-2,5 ммоль/л);
2. уровень ионизированного кальция крови в пределах указанного РИ (или в пределах 1,03-1,2 ммоль/л);
3. уровень фосфора крови в пределах указанного РИ (или в пределах 0,74-1,52 ммоль/л);
4. уровень магния крови в пределах указанного РИ (или в пределах 0,7-1,05 ммоль/л);
5. уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л);
6. кальциурия суточная для женщин до 6,25 ммоль/сут, для мужчин не более 7,5 ммоль/сут (или в пределах РИ при других единицах измерения).

В заключении фраза: «**Лабораторная компенсация заболевания**»

В рекомендации фраза:

Контроль показателей в динамике с периодичностью:

- контроль кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови), фосфора, магния и креатинина (с расчетом СКФ) крови не реже 1 раза в 6 месяцев (оптимальная частота 1 раз в 3 месяца);
- контроль кальция в суточной моче не реже 1 раза в 12 месяцев (оптимальная кратность 1 раз в 6 месяцев);
- проведение УЗИ почек 1 раз в год.

При выявлении нормального уровня кальция крови и высокого уровня фосфора крови:

1. уровень общего или альбумин-скорректированного кальция крови в пределах указанного РИ (или в пределах 2,1-2,5 ммоль/л);

ИЛИ

2. уровень ионизированного кальция крови в пределах указанного РИ (или в пределах 1,03-1,2 ммоль/л);

И

3. уровень фосфора крови выше указанного РИ (или $>1,52$ ммоль/л).

В заключении фраза: **«Субкомпенсация заболевания»**

В рекомендации фраза:

- диета с ограничением фосфорсодержащих продуктов;
- рассмотрение вопроса о необходимости коррекции доз стандартной терапии;
- контроль лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена - кальций общий, альбумин (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови), фосфор через 7-10 дней.

В дополнении при выявлении нормального уровня кальция крови и высокого уровня фосфора крови:

Если есть альфакальцидол или кальцитриол и препараты кальция, то в рекомендацию фраза: **ПО ВОЗМОЖНОСТИ** - рассмотрение вопроса о коррекции терапии со снижением дозы активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол), увеличением дозы препаратов кальция.

Если есть альфакальцидол или кальцитриол, то в рекомендацию фраза: **ПО ВОЗМОЖНОСТИ** - рассмотрение вопроса о коррекции терапии со

снижением дозы активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол), добавление препаратов кальция.

Если есть только препараты кальция (без альфакальцидол или кальцитриол), то в рекомендацию фраза: ПО ВОЗМОЖНОСТИ - рассмотрение вопроса о коррекции терапии с увеличением дозы препаратов кальция.

Если нет альфакальцидол или кальцитриол или препаратов кальция, то в рекомендацию фраза: ПО ВОЗМОЖНОСТИ - рассмотрение вопроса о коррекции терапии с добавлением препаратов кальция.

При выявлении низкого уровня кальция:

1. уровень общего и/или альбумин-скорректированного кальция крови ниже указанного РИ (или $<2,1$ ммоль/л);

И/ИЛИ

2. уровень ионизированного кальция крови ниже указанного РИ (или $<1,03$ ммоль/л).

В заключении фраза: «Декомпенсация заболевания»

В рекомендации фраза:

- коррекция доз стандартной терапии,
- контроль лабораторных показателей (кальций общий, альбумин (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови), фосфор, магний, креатинин) не реже 1 раза в 7-10 дней до достижения целевых показателей кальция.

В дополнении при выявлении низкого уровня кальция:

если есть альфакальцидол или кальцитриол и препараты кальция, то в рекомендацию фраза: коррекция терапии – рассмотрение вопроса об увеличении дозы активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) И/ИЛИ препаратов кальция.

Если есть альфакальцидол или кальцитриол, то в рекомендацию фраза, но нет препаратов кальция: коррекция терапии – рассмотрение вопроса об увеличении дозы активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) И добавление препаратов кальция.

Если есть только препараты кальция (без альфакальцидол или кальцитриол), то в рекомендацию фраза: коррекция терапии – рассмотрение вопроса о назначении активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) И увеличении дозы препаратов кальция.

Если нет альфакальцидол или кальцитриол или препаратов кальция, то в рекомендацию фраза: коррекция терапии – рассмотрение вопроса о назначении активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) И препаратов кальция.

При выявлении высокого уровня кальция в суточной моче:

кальциурия суточная для женщин больше 6,25 ммоль/сут, для мужчин больше 7,5 ммоль/сут (или в пределах РИ при других единицах измерения).

В заключении фраза: **«Превышение целевых показателей кальция в моче»**

В рекомендации фраза:

- рекомендована коррекция терапии:
 - питьевой режим не менее 1,5-2 литров воды в сутки;
 - ограничение потребления поваренной соли.

В дополнении при **выявлении высокого уровня кальция в суточной моче:**

если есть Витамин D и препараты кальция и гидрохлоротиазид, то в рекомендацию фразы:

- в качестве 1-го этапа - рассмотрение вопроса об уменьшении дозы препаратов кальция И/ИЛИ препаратов витамина D. Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней;
- при неэффективности 1-го этапа – 2 этап, рассмотрение вопроса об увеличении дозы тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид). Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней. Прием тиазидных диуретиков с обязательным контролем уровня калия и магния.

Если есть Витамин D и препараты кальция, но нет гидрохлоротиазида, то в рекомендацию фразы:

- в качестве 1-го этапа - рассмотрение вопроса об уменьшении дозы препаратов кальция И/ИЛИ препаратов витамина D. Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней;
- при неэффективности 1-го этапа – 2 этап, рассмотрение вопроса об инициации приема тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид). Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней. Прием тиазидных диуретиков с обязательным контролем уровня калия и магния.

Если нет Витамина D или препаратов кальция и нет гидрохлоротиазид, то в рекомендацию фраза: рассмотрение вопроса об инициации тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид). Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней. Прием тиазидных диуретиков с обязательным контролем уровня калия и магния.

Если нет Витамина D или препаратов кальция и есть гидрохлоротиазид, то в рекомендацию фраза: рассмотрение вопроса об увеличении дозы тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид). Оптимальные сроки для контроля уровня кальция в суточном анализе мочи и кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 14 дней. Прием тиазидных диуретиков с обязательным контролем уровня калия и магния.

При выявлении уровня 25(OH)D > 30 нг/мл:

В заключении фраза: «Целевой уровень 25(OH)D»

В рекомендации фраза: Контроль 25(OH)витамина D 1 раз в 12 месяцев.

В дополнении при **выявлении уровня 25(OH)D > 30 нг/мл:**

Если заполнен колекальциферол: продолжение поддерживающей дозы колекальциферола в 1000-2000МЕ в сутки длительно.

Если не заполнен колекальциферол: назначение поддерживающей дозы колекальциферола в 1000-2000МЕ в сутки длительно.

При выявлении снижения уровня 25(OH)D < 30 нг/мл, но > 20 нг/мл:

В заключении фраза: «Недостаточность витамина D»

В рекомендации фраза: контроль 25(OH)витамина D через 3-4 месяца после начала терапии колекальциферолом.

В дополнении при **выявлении снижения уровня 25(OH)D < 30 нг/мл, но > 20 нг/мл:**

Если заполнен колекальциферол: коррекция дозы колекальциферола в суммарной насыщающей дозе 400 000 МЕ с использованием одной из схем насыщения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по витамину D.

Если не заполнен колекальциферол: назначение колекальциферола в суммарной насыщающей дозе 400 000 МЕ с использованием одной из схем насыщения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по витамину D.

При выявлении снижения уровня 25(OH)D < 20 нг/мл:

В заключении фраза: «**Дефицит витамина D**»

Рекомендуется: контроль 25(OH)D через 3-4 месяца после начала терапии колекальциферолом.

В дополнении при **выявлении снижения уровня 25(OH)D < 20 нг/мл:**

Если заполнен колекальциферол: коррекция дозы колекальциферола в суммарной насыщающей дозе 200 000 МЕ с использованием одной из схем насыщения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по витамину D.

Если не заполнен колекальциферол: назначение колекальциферола в суммарной насыщающей дозе 200 000 МЕ с использованием одной из схем насыщения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по витамину D.

При выявлении снижения уровня магния крови ниже указанного РИ (или ниже 0,7 ммоль/л):

В заключении фраза: «**Гипомагниемия**»

В рекомендации фраза:

Если заполнен Препараты магния в дозе до 300 мг/сут:

- рассмотреть вопрос о коррекции дозы препаратов магния (средне-терапевтические дозы до 300-400 мг в сутки, курсами в 1-3 месяца). Прием препаратов магния и кальция строго с интервалом в 1,5-2 часа!
- контроль уровня магния после завершения курсового приема препарата.

Если не заполнен Препараты магния:

- рассмотреть вопрос о назначении препаратов магния до 300-400 мг в сутки, прием курсами в 1-3 месяца (средне-терапевтические дозы до 300-400 мг в сутки, курсами в 1-3 месяца). Прием препаратов магния и кальция строго с интервалом в 1,5-2 часа!
- контроль уровня магния после завершения курсового приема препарата.

При выявлении повышенного уровня магния крови: выше указанного РИ (или $>1,05$ ммоль/л):

В заключении фраза: «Гипермагниемия»

Рекомендуется:

- рекомендовано дообследование для определения причин гипермагниемии!
- контроль магния сыворотки крови через 7-10 дней.

В дополнение, если заполнен Препараты магния:

- отмена препаратов магния.

При внесении данных о наличии в терапии «дигидротахистерола, тахистина или АТ-10 (поле прочие содержит тахист или АТ-10):

В заключении фраза: **Небезопасная терапия!**

Рекомендуется:

Если есть витамин D:

- требуется отмена дигидротахистерола;
- рассмотрение вопроса о коррекции доз препаратов витамина D (альфакальцидола или кальцитриола). Оптимальные сроки для контроля уровня кальция общего, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция крови) через 7-10 дней.

Если нет витамина D:

- требуется отмена дигидротахистерола с переводом пациента на стандартную схему лучения (терапию альфакальцидолом или кальцитриолом в комбинации с препаратами кальция).

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

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

Суточные профили кальциемии у здоровых добровольцев при различном уровне 25(OH)D

В исследуемую группу вошли 10 здоровых добровольцев (женщины/мужчины - 9/1). Медиана возраста составила 39 лет [31; 48].

По полученным результатам во всей исследуемой группе на фоне приема насыщающих доз колекальциферола был достигнут нормальный уровень 25(OH)D (медиана 40,9 нг/мл). По данным анализа уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови и кальция в суточной моче до и после достижения нормального уровня 25(OH)D различий выявлено не было (табл. 21).

Таблица 21. Характеристика лабораторных показателей до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D в группе здоровых добровольцев

Параметры	25(OH)D<30 нг/мл		25(OH)D≥30 нг/мл		p, критерий Вилкоксона
	N	Медиана [Q1; Q3]	N	Медиана [Q1; Q3]	
25(OH)D, нг/мл	10	19,2 [16,4; 23,6]	10	40,9 [33,9; 45,5]	0,005
Кальций общий, ммоль/л	120	2,39 [2,33; 2,45]	120	2,35 [2,30; 2,39]	0,126

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

Характеристика суточных профилей кальциемии до и на фоне насыщения колекальциферолом, в том числе количество измерений в РИ, представлена в таблице 22.

Таблица 22. Характеристика суточных профилей кальциемии у здоровых добровольцев до и на фоне насыщения колекальциферолом

Показатель	N	Количество измерений в РИ, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений <2,1 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений ≥2,55 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]
Показатели кальциемии до насыщения колекальциферолом (при уровне 25(ОН)D<30 нг/мл)				
Кальций общий, ммоль/л	120	109 (90,8%) [84,2%; 95,3%]	4 (3,3%), [0,9%; 8,3%]	7 (5,8%), [2,4%; 11,7%]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	120	113 (94,2%), [88,4%; 97,6%]	7 (5,8%), [2,4%; 11,7%]	0 (0%), [0%; 3%]
Показатели кальциемии после насыщения колекальциферолом (при уровне 25(ОН)D≥30 нг/мл)				
Кальций общий, ммоль/л	120	120 (100%), [97%; 100%]	0 (0%), [0%; 3%]	0 (0%), [0%; 3%]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	120	116 (96,7%), [92,7%; 99,1%]	4 (3,3%), [0,9%; 8,3%]	0 (0%), [0%; 3%]

Характеристика уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови при уровне 25(ОН)D<30 нг/мл и 25(ОН)D≥30 нг/мл в группе здоровых добровольцев представлены на рисунках 15 и 16. При сравнении частот достижения показателей кальциемии в РИ получены значимые различия

по общему ($p < 0,001$, критерий Фишера, $P_0 = 0,010$), но не по альбумин-скорректированному кальцию крови ($p = 0,539$, критерий Фишера) (прил., табл.20).

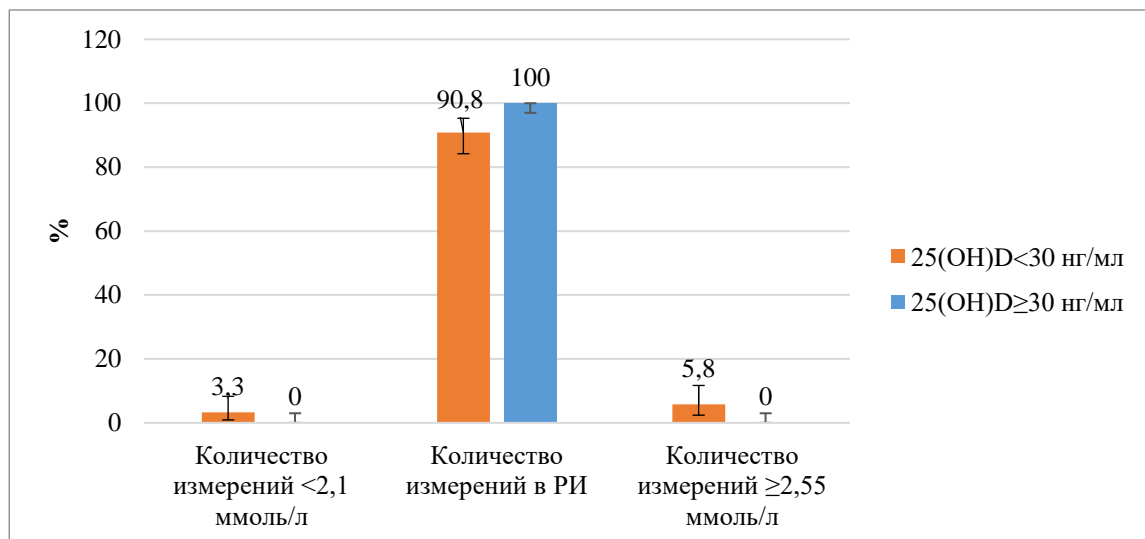


Рисунок 15. Характеристика уровня общего кальция крови при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл в группе здоровых добровольцев

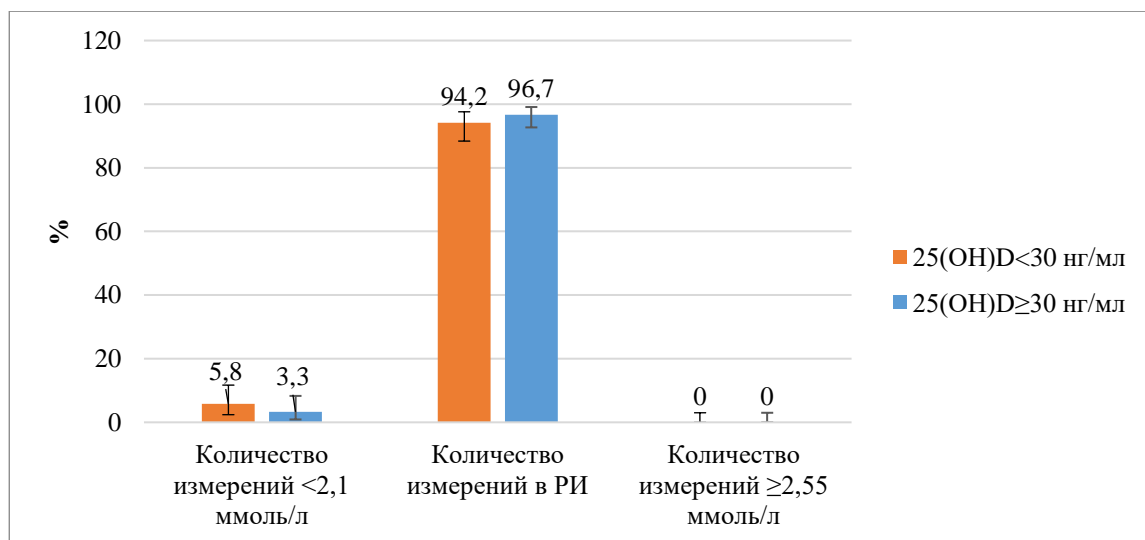


Рисунок 16. Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровне 25(OH)D < 30 нг/мл и 25(OH)D ≥ 30 нг/мл в группе здоровых добровольцев

Для оценки вариабельности кальциемии использовалось определение стандартных отклонений и коэффициентов вариации суточного профиля

каждого пациента (табл.23). Все распределения общего и альбумин-скорректированного кальция подчиняются закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка) за исключением 2 наблюдений, для которых стандартные отклонения и коэффициенты вариации не рассчитывались.

Таблица 23. Характеристика вариабельности суточного профиля кальциемии до $(25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл})$ и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D $(25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ нг/мл})$ в группе здоровых добровольцев

Показатель	Показатели до насыщения колекальциферолом (при уровне $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ нг/мл}$			Показатели после насыщения колекальциферолом (при уровне $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ нг/мл}$		
	N	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	N	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации
По общему кальцию						
1	12	0,050	2,098	12	0,052	2,221
2	12	0,097	3,860	12	0,064	2,645
3	12	0,064	2,805	12	0,068	2,977
4	12	0,063	2,536	12	0,079	3,398
5	12	0,045	1,834	12	0,061	2,551
6	12	0,057	2,444	12	-	-
7	12	0,051	2,145	12	0,061	2,557
8	12	0,113	5,168	12	0,064	2,843
9	12	0,044	1,826	12	0,058	2,490
10	12	0,055	2,305	12	0,060	2,586
По альбумин-скорректированному кальцию						
1	12	0,050	2,116	12	0,080	3,482
2	12	0,097	4,020	12	0,064	2,735
3	12	0,064	2,908	12	0,068	3,141
4	12	0,063	2,665	12	0,079	3,519
5	12	0,045	1,912	12	0,061	2,709
6	12	0,057	2,530	12	-	-
7	12	0,051	2,344	12	0,061	2,717
8	12	0,113	5,365	12	0,064	2,920
9	12	0,044	1,905	12	0,058	2,578
10	12	0,055	2,384	12	0,060	2,682

При оценке суточного профиля кальциемии нами были выделены временные периоды с минимальными (с 23:40 до 07:40) и максимальными (09:40-17:40) значениями кальция сыворотки крови. Значимость различий показателей в эти временные промежутки подтверждена статистически (для

общего и альбумин-скорректированного кальция. $p=0,005$, критерий Вилкоксона). Сравнительный анализ медиан общего и альбумин-скорректированного кальция крови до и после лечения колекальциферолом во временные периоды с максимальными и минимальными значениями кальциемии представлен в таблице 24. Медиана общего кальция имеет тенденцию к значениям выше во временной период максимальных значений у пациентов с недостаточным уровнем витамина D, чем у пациентов с $25(\text{ОН})\text{D} \geq 30$ нг/мл ($p=0,044$, критерий Вилкоксона, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,010$) (прил., табл.20).

Таблица 24. Характеристика периодов минимальных и максимальных значений кальциемии до и на фоне компенсации недостаточности/дефицита витамина D

Параметры	Медиана [Q1; Q3] 25(ОН) D<30 нг/мл	Медиана [Q1; Q3] 25(ОН)D≥30 нг/мл	P, критерий Вилкоксона
<i>По общему кальцию</i>			
23:40-07:40	2,29 [2,25; 2,37]	2,24 [2,19; 2,32]	0,327
09:40-17:40	2,46 [2,44; 2,53]	2,41 [2,39; 2,47]	0,044
<i>По альбумин-скорректированному кальцию</i>			
23:40-07:40	2,23 [2,11; 2,27]	2,15 [2,10; 2,22]	0,414
09:40-17:40	2,40 [2,28; 2,44]	2,32 [2,31; 2,38]	0,059

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлено, что суточный профиль кальциемии различается у здоровых лиц в зависимости от обеспеченности 25(ОН)D. Так, количество значений кальциемии в РИ значимо возрастает по мере достижения целевых уровней 25(ОН)D – от 90,8% до 100,0% по общему кальцию ($p<0,001$, критерий Фишера, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,010$).

Изученная вариабельность суточных профилей кальциемии демонстрирует противоречивые результаты как со снижением показателей стандартного отклонения и коэффициента вариации, так и с их повышением

после достижения уровня 25(OH)D более 30 нг/мл. У лиц без нарушений минерального обмена, благодаря наличию циркадианности секреции ПТГ, отмечено наличие периодов минимальных и максимальных значений кальциемии в течение суток.

Суточные профили кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различном уровне 25(OH)D

Для анализа влияния различного уровня витамина D на суточный профиль кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получающих лечение стандартной терапией в виде комбинации активных метаболитов/аналогов витамина D и препаратов кальция, были выделены 2 группы пациентов, разделенные по медиане 25(OH)D, равной 35,0 нг/мл. Выделенные группы были сопоставимы по полу ($p=0,658$, критерий χ^2 с поправкой Йетса, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) и возрасту ($p=0,481$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) (прил., табл.21):

1. группа 1 - пациенты с уровнем 25(OH)D < 35,0 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 – с идиопатическим гипопаратиреозом);
2. группа 2 - пациенты с уровнем 25(OH)D \geq 35,0 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 – с идиопатическим гипопаратиреозом).

В 1 группу вошли 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины), Медиана возраста составила 44 года [38; 52]. Во 2 группу с уровнем 25(OH)D \geq 35,0 нг/мл, также вошли 20 пациентов (18 женщин и 2 мужчин), медиана возраста 48 лет [37; 56]. Группы статистически значимо различались по уровню 25(OH)D – 28,45 нг/мл против 44,15 нг/мл ($p<0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) (прил., табл.21). При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также кальцию в суточной моче различий выявлено не было (табл.25).

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

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

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

Характеристика суточных профилей кальциемии в обеих группах, в том числе количество измерений в ЦИ, представлена в таблице 26.

Таблица 26. Характеристика суточных профилей кальциемии у пациентов с гипопаратиреозом при различных уровнях витамина D

Показатель	N	Количество измерений в ЦИ, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений <2,1 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений $\geq 2,55$ ммоль/л, n (%) [95% ДИ]
Показатели кальциемии в 1 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D<35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	236	128 (54,2%), [47,7%; 60,7%]	59 (25,0%), [19,6%; 31,0%]	12 (5,1%), [2,7%; 8,7%]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	236	101 (42,8%), [36,4%; 49,4%]	114 (48,3%), [41,8%; 54,9%]	10 (4,2%), [2,1%; 7,7%]
Показатели кальциемии в 2 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D\geq35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	236	149 (63,1%), [56,6%; 69,3%]	39 (16,5%), [12,0%; 21,9%]	4 (1,7%), [0,5%; 4,3%]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	236	108 (45,8%), [39,3%; 52,4%]	120 (50,9%), [44,4%; 57,4%]	1 (0,4%), [0,0%; 2,3%]

Проведено сравнение частот достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Отмечено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом, имеющие уровень 25(ОН)D \geq 35,0 нг/мл имеют статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 измерений в течение суток против 149, $p=0,049$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$), однако тенденция пропадала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ($p=0,517$, критерий χ^2 , с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $P_0=0,004$) (прил., табл.21).

Характеристика уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(ОН)D<35 нг/мл и 25(ОН)D \geq 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом представлены на рисунках 17 и 18.

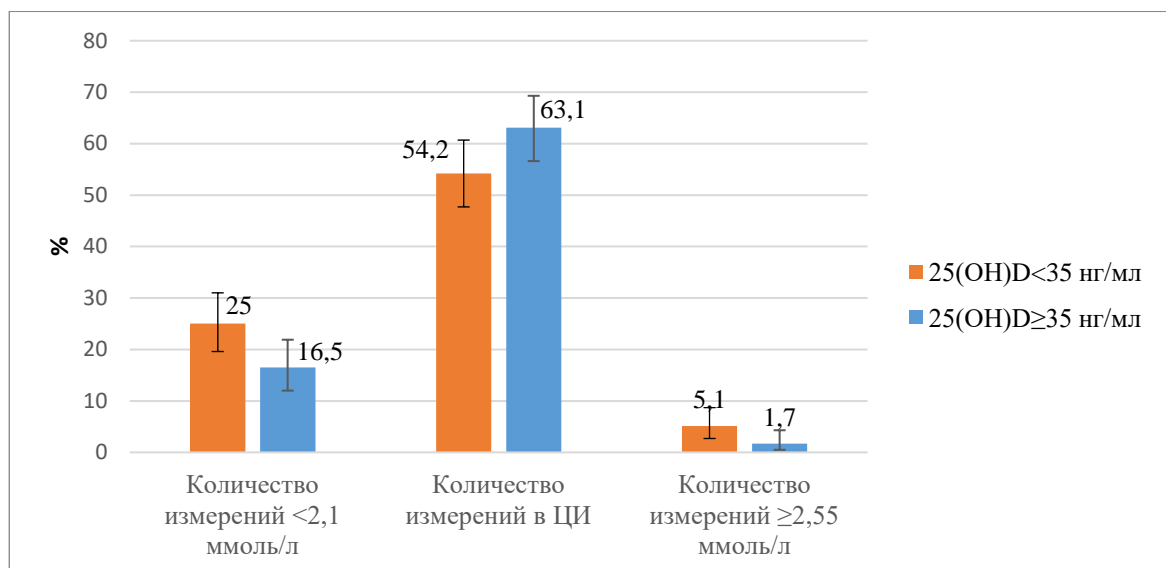


Рисунок 17. Характеристика уровня общего кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом

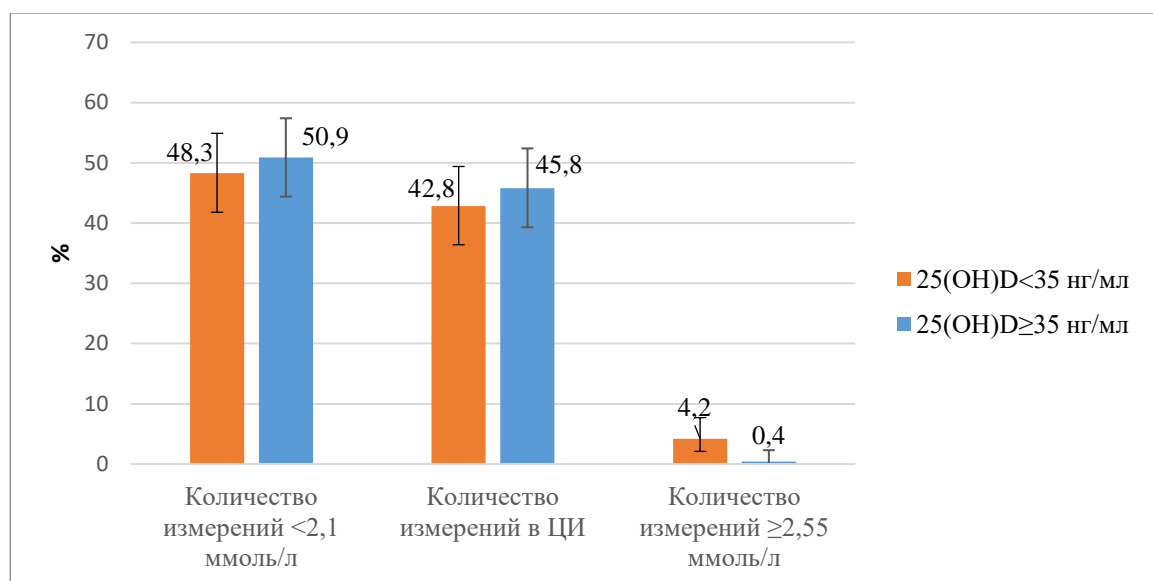


Рисунок 18. Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом

Все данные общего и альбумин-скорректированного кальция подчиняются закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка) за исключением 4 наблюдений, для которых стандартные отклонения и коэффициенты вариации далее не рассчитывались (табл.27).

Таблица 27. Характеристика вариабельности суточного профиля кальциемии при различных уровнях витамина D у пациентов с хроническим гипопаратиреозом

Показатель	Показатели в 1 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D<35 нг/мл			Показатели во 2 группе пациентов с уровнем 25(ОН)D≥35 нг/мл		
	N	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	N	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации
По общему кальцию						
1	12	0,068	3,130	12	0,070	3,200
2	11	0,120	5,235	12	0,047	2,053
3	12	0,084	3,716	12	-	-
4	12	0,091	3,927	12	0,069	2,945
5	12	0,171	7,123	12	0,059	2,827
6	12	0,039	1,887	12	0,061	2,864
7	12	0,113	4,184	12	0,062	2,703
8	11	0,112	4,974	12	0,041	1,979
9	12	0,059	2,795	12	0,032	1,420
10	12	0,045	2,070	12	0,080	3,660
11	12	0,085	4,172	12	0,100	4,017
12	12	0,055	2,492	12	0,069	3,082
13	12	0,047	2,198	12	0,061	2,797
14	12	0,071	3,479	12	0,068	3,195
15	12	0,077	3,825	11	0,095	3,898
16	10	0,063	2,760	12	-	-
17	12	0,098	4,570	12	0,075	3,706
18	12	0,055	2,628	9	0,057	2,634
19	12	0,069	3,098	12	0,069	3,327
20	12	0,083	3,668	12	0,069	3,079
По альбумин-скорректированному кальцию						
1	12	0,068	3,130	12	0,070	3,235
2	11	0,120	5,474	12	0,047	2,108
3	12	0,084	3,925	12	-	-
4	12	0,091	4,142	12	0,069	3,188
5	12	0,171	7,565	12	0,059	2,911
6	12	0,039	1,924	12	0,061	3,034
7	12	0,113	4,312	12	0,062	2,802
8	11	0,112	5,253	12	0,041	2,058
9	12	0,059	2,905	12	0,032	1,500
10	12	0,045	2,149	12	0,075	3,576
11	12	-	-	12	0,099	4,223
12	12	0,055	2,660	12	0,069	3,227
13	12	0,047	2,261	12	0,060	2,921
14	12	0,071	3,585	12	0,068	3,353
15	12	0,077	3,883	11	0,095	3,963
16	10	0,063	2,861	12	0,061	2,997
17	12	0,098	4,445	12	0,075	3,780
18	12	0,055	2,788	9	0,053	2,427

19	12	0,069	3,260	12	0,069	3,542
20	12	0,083	3,921	12	0,069	3,194

Таким образом, по результатам исследования установлено, что пациенты, имеющие уровень $25(\text{ОН})\text{D} \geq 35,0$ нг/мл имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток.

Клинические случаи

Клинический случай 3.

Пациентка Л., 18 лет поступила в ОПОЦЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, периодическое онемение пальцев рук, подергивания и спазмы мышц конечностей, мышц передней брюшной полости, чаще всего возникающие в вечернее и ночное время. Из анамнеза известно, что стойкий гипопаратиреоз развился в исходе хирургического лечения по поводу ДТЗ (ПТГ 7,11 пг/мл). При поступлении получала терапию по схеме: альфакальцидол 2,5 мкг/сут, левотироксин натрия 125 мкг/сут.

По данным лабораторного обследования выявлены целевые значения кальция (альбумин-скорректированный кальций крови 2,33 ммоль/л), фосфора (1,29 ммоль/л) в сочетании с умеренной гиперкальциурией до 8,6 ммоль/сут. Уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ соответствовал дефициту - 15,4 нг/мл. Гипотиреоз скомпенсирован (ТТГ 1,69 мМЕ/л, РИ 0,43-4,2). Фильтрационная функция почек сохранена (рСКФ по EPI: 116 мл/мин/1,73м²).

В связи с наличием специфических жалоб, а также для решения вопроса о коррекции терапии пациентке была проведена оценка суточного профиля кальциемии (определение общего и альбумин-скорректированного кальция каждые 2 часа в течение суток). По результатам анализов впервые были зафиксированы эпизоды гиперкальциемии до 2,8 ммоль/л по общему и до 2,66 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в дневные и

гипокальциемии до 2,0 ммоль/л по общему и до 1,94 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в ранние утренние часы (рис.19).

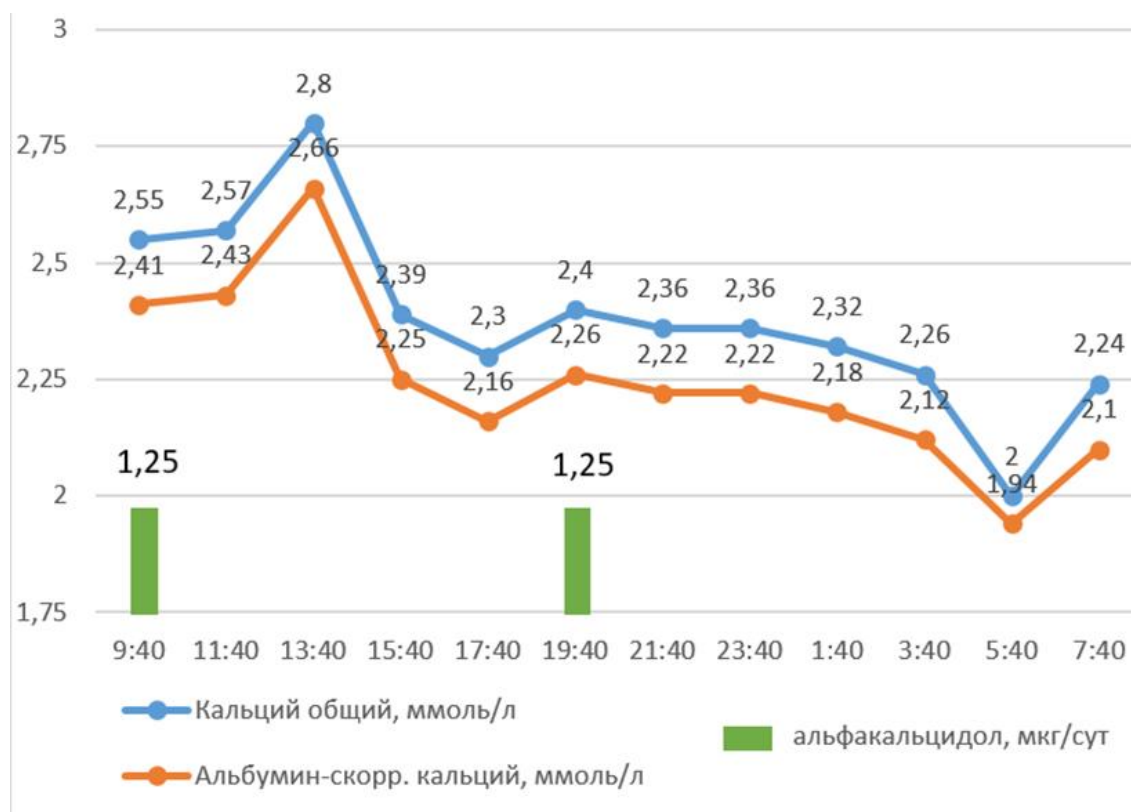


Рисунок 19. Суточный профиль кальциемии у пациентки Л.

Принимая во внимание результаты суточного профиля кальциемии, а также нецелевые показатели кальция в суточной моче, пациентке было рекомендовано уменьшить дозу альфакальцидола до 2 мкг/сут с распределением суточной дозы препарата – 0,5 мкг утром и в обед и 1 мкг на ночь в сочетании диетой, обогащенной кальцийсодержащими продуктами. Повторный суточный профиль кальциемии на фоне выполненной коррекции дозы и кратности приема альфакальцидола представлен на рисунке 20. С целью компенсации дефицита витамина D назначен колекальциферол в насыщающей дозе 7000МЕ/сут в течение 8 недель с переходом на поддерживающую дозу в 2000МЕ/сут.

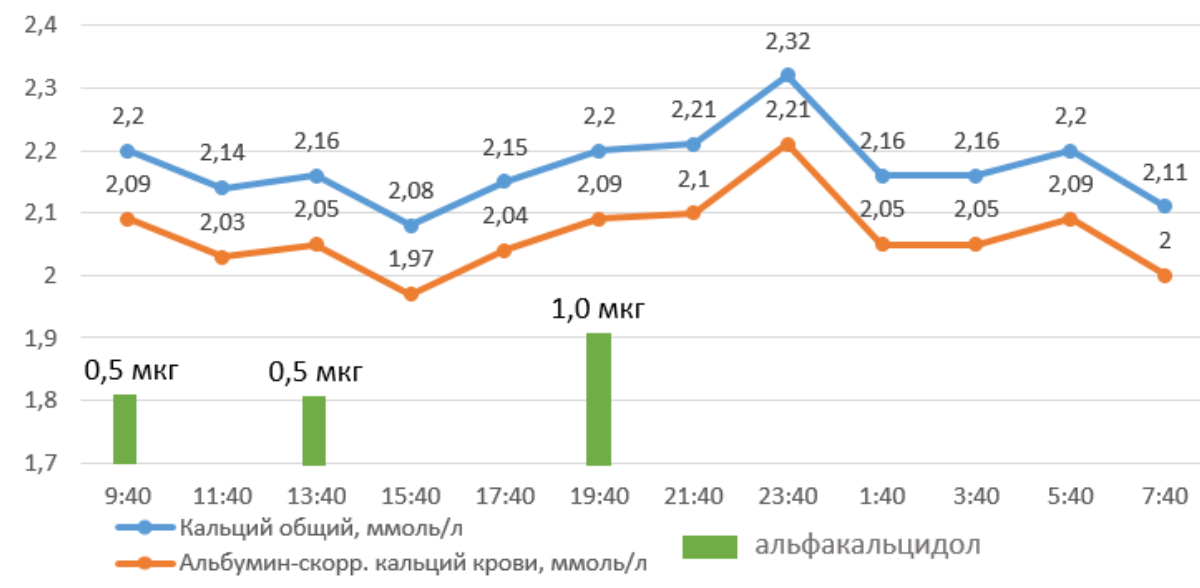


Рисунок 20. Суточный профиль кальциемии у пациентки Л. после распределения суточной дозы альфакальцидола

Клинический случай 4.

Пациентка С., 47 лет, поступила в ОПОЦЖ и НМО с жалобами на эпизоды онемения, покалывания, «ползания мурашек» в кончиках пальцев рук и ног, на лице; снижение остроты зрения, пелену перед глазами; чувство сердцебиения, перебоев в работе сердца. Диагноз послеоперационного гипопаратиреоза установлен после хирургического лечения по поводу МУЗ от апреля 2016 года. В раннем послеоперационном периоде развился судорожный синдром, отмечалось снижение уровня общего кальция до 1,89 ммоль/л (кальций ионизированный 0,84 ммоль/л), уровень ПТГ не исследовался. Назначена терапия альфакальцидолом в дозе 2 мкг/сут, карбонатом кальция 1500 мг/сут.

Последняя госпитализация в ОПОЦЖ и НМО в феврале 2021 года с вышеперечисленными жалобами. При поступлении пациентка принимала терапию по схеме: левотироксин натрия 75 мкг утром, альфакальцидол 3 мкг/сут, колекальциферол 2500МЕ/сут. По данным лабораторного обследования — нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций

крови 2,33 ммоль/л), умеренная гиперфосфатемия (1,57 ммоль/л), гиперкальциурия до 12,08 ммоль/сут. Уровень 25(OH)D 28,8 нг/мл, что соответствовало недостаточности витамина D. Гипотиреоз скомпенсирован (ТТГ 1,06 мМЕ/л). Учитывая полученные клинико-лабораторные данные, пациентке был проведен суточный профиль кальциемии (рис.21). Выявлено стойкое повышение уровня кальция крови в течение суток – от умеренной (2,64 ммоль/л по общему и 2,56 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию) до выраженной гиперкальциемии (2,85 ммоль/л по общему и 2,77 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию).

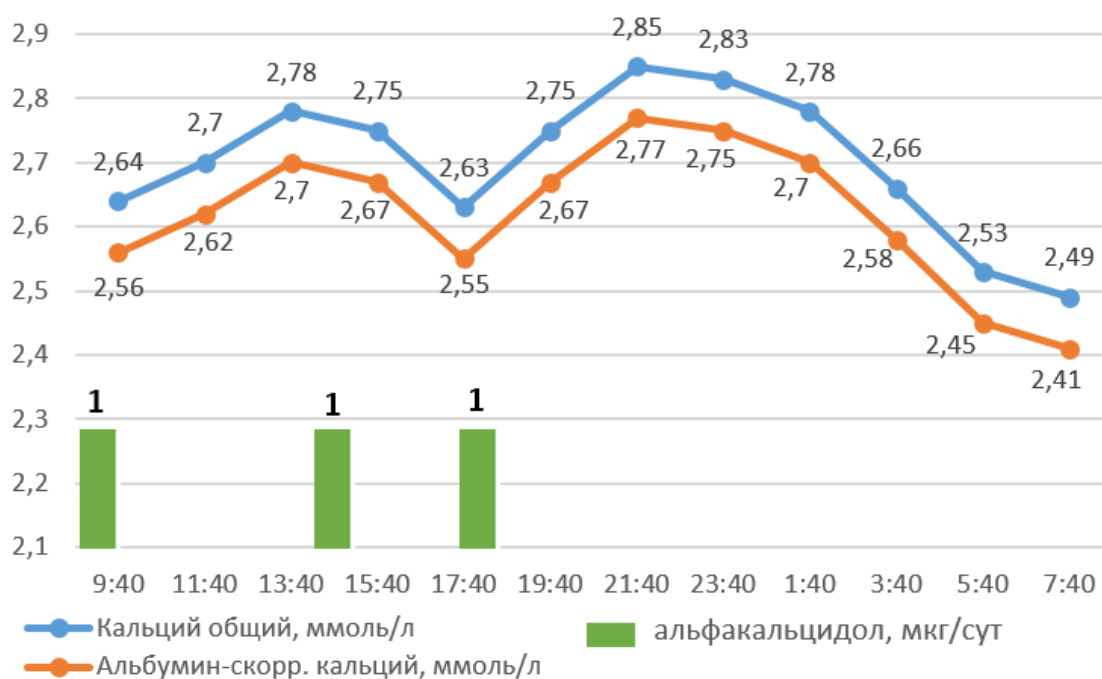


Рисунок 21. Суточный профиль кальциемии у пациентки С.

В данном случае передозировка альфакальцитролом явилась причиной гиперкальциемии, что не могло быть диагностировано ранее, так как уровень кальция сыворотки крови в ранние утренние часы оставался целевым (кальциемия с 07:40–09:40 минимальна в течение суток – 2,49 ммоль/л по общему и 2,41 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию). Данные результаты также объясняют наличие гиперкальциурии у пациентки, так как известно, что высокие показатели кальция крови неминуемо приводят к повышенному его выведению через почки.

Таким образом, в данном случае обилие жалоб могло быть частично ассоциировано с гиперкальциемией на фоне передозировки альфакальцидолом. В отделении доза препарата была редуцирована до 2,5 мкг/сут, к терапии присоединен карбонат кальция 1000 мг/сут, разделенный на 2 приема, с рекомендацией последующего лабораторного контроля крови и мочи. Для коррекции сопутствующей недостаточности витамина D к терапии присоединен колекальциферол по 7000 МЕ/сут в течение 4 недель с переходом на поддерживающую дозу в 2000 МЕ/сут через 1 месяц. Не исключается, что сохраняющаяся симптоматика могла быть следствием сопутствующей психосоматической реакции фиксирования самочувствия с уже известными и ожидаемыми проявлениями заболевания, что было подтверждено по результатам осмотра психоневролога.

Обсуждение полученных результатов.

По полученным результатам установлено, что как в группе здоровых добровольцев, так и среди пациентов с хроническим гипопаратиреозом, концентрация 25(OH)D в крови оказывает влияние на состояние фосфорно-кальциевого обмена.

При анализе результатов получено, что суточный профиль кальциемии различается у здоровых лиц в зависимости от обеспеченности 25(OH)D: получены значимые различия по частоте достижения показателей кальциемии в РИ по общему ($p < 0,001$, критерий Фишера, $P_0 = 0,010$), но не по альбумин-скорректированному кальцию крови ($p = 0,539$, критерий Фишера). Немаловажным является вопрос влияния терапии колекальциферолом на суточную экскрецию кальция. Такая взаимосвязь изучалась в нескольких работах с противоречивыми результатами. Так, в исследовании Eisner В.Н. и соавт. данных ассоциаций выявлено не было [172]. В другой работе Rathod А. и соавт. обнаружено, что уровень суточной кальциурии положительно коррелирует с уровнем 25(OH)D только у мужчин, но не у женщин [173]. Оценивая влияние терапии колекальциферолом на суточную экскрецию

кальция, David E. Leaf и соавт. не обнаружили увеличения экскреции кальция (257 ± 54 против 255 ± 88 мг/дл, $p=0,91$) по мере насыщения витамином D (17 ± 6 против 35 ± 10 нг/мл, $p<0,001$) [174]. В нашем исследовании показатели суточной экскреции кальция не различались в зависимости от уровня 25(OH)D ($p=0,508$).

Также известно, что при отсутствии нарушений фосфорно-кальциевого обмена суточный профиль секреции ПТГ характеризуется циркадианным характером, а уровень кальция крови непостоянен в течение суток и имеет периоды максимальных и минимальных значений. В исследовании William Jubiz и соавт. было показано, что у здоровых людей уровень ПТГ начинал повышаться после 20:00 и достигал своего максимума в интервале с 02:00-04:00, тогда как уровень кальция был наивысшим в 20:00 и снижался в интервале с 02:00-04:00 [175]. Наименьшие показатели кальциемии в ночные часы, по результатам Fraser WD и соавт., стимулируют выработку и секрецию ПТГ, которая достигает пика в середине утра, способствуя поддержанию нормальных показателей кальциемии [176]. Peter Ridentfelt и соавт. в своей работе изучал суточный профиль кальция крови в зависимости от наличия/отсутствия ночного сна: при нормальном ночном сне уровень кальция сыворотки крови начинает постепенно снижаться после 23:00, достигая минимума в 06:00-08:00, максимальные концентрации кальция были отмечены в полуденные часы. При дневном сне испытуемых, профиль кальция демонстрировал ту же тенденцию, что и при ночном сне – снижение уровня кальция после засыпания, вне зависимости от времени [177]. По нашим результатам также отмечено наличие периодов максимальных (09:40-17:40) и минимальных (23:40-07:40) показателей кальциемии в течение суток.

В отличие от лиц здорового контроля, поддержание кальциемии у пациентов с гипопаратиреозом напрямую зависит от доз и кратности приема препаратов активных форм/аналогов витамина D и кальция. По данным государственного реестра лекарственных препаратов

(<https://grls.rosminzdrav.ru/>) альфакальцидол после приема внутрь достигает максимальной концентрации в плазме через 8–12 часов, период полувыведения 1,25-дигидроксивитамина D₃ из крови составляет около 35 часов; для сравнения у нативных форм витамина D (колекальциферол, эргокальциферол) данные показатели составляют 7 дней и около 50 дней соответственно. Исходя из этого, несмотря на улучшенную формулу с более длительным периодом полувыведения (для сравнения, у кальцитриола - максимальная концентрация в плазме через 2-6 часов, период полувыведения из крови — 5-8 часов) для поддержания стабильного профиля кальциемии в течение суток и профилактики гипокальциемических эпизодов альфакальцидол требуется принимать в среднем 2-3 раза в сутки. При отсутствии равномерного распределения препарата с одной стороны повышается риск развития эпизодов гиперкальциемий и связанных с этим рисков развития осложнений и даже повышения смертности [27], с другой - гипокальциемий в пределах одного дня с развитием судорог, особенно в ночное время и ранние утренние часы. Учитывая ночной период с естественным отсутствием приема лекарственных препаратов и кальцийсодержащей пищи, в большинстве случаев измеренный в ранние утренние часы кальций крови будет одним из самых минимальных показателей в течение дня. В то же время, как показывают результаты нашего исследования, не всегда однократное определение кальция именно в утренние часы отражает истинную картину, особенно в отношении «скрытых» гиперкальциемий. В связи с этим принятие решения о коррекции лекарственной терапии путем увеличения доз у пациента с гипопаратиреозом может стать ошибочной тактикой, особенно при наличии в то же время гиперфосфатемии и гиперкальциурии.

В литературе отсутствует описание использования метода определения суточной кальциемии в клинической практике. Однако, суточный профиль кальциемии с измерением уровня кальция каждые 2 часа использовался в клиническом исследовании фармакокинетики и фармакодинамики, а также

эффективности рекомбинантного ПТГ (1-34) в режиме моно- и двукратных инъекций у пациентов с хроническим гипопаратиреозом [122]. При этом было показано, что именно при режиме двукратных инъекций достигается более стабильные показатели кальциемии в течение суток.

Таким образом, проведение суточного профиля кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и активными метаболитами/аналогами витамина D представляется ценным методом для определения истинного состояния кальциемии в течение дня, а также необходимым инструментом персонализированного подбора доз и кратности приема лекарственных препаратов.

В настоящее время не рекомендовано использовать для лечения гипопаратиреоза монотерапию препаратами нативной формы витамина D, однако дополнительное их назначение и поддержание нормального уровня витамина D может быть оправдано не только для реализации «внескелетных» эффектов, но и улучшения суточного профиля кальциемии в течение суток [178]. Так, в работе Elizabeth A. Streeten и соавт. было показано, что несмотря на снижение активности почечной 1α -гидроксилазы, у пациентов с гипопаратиреозом, получающих лечение супрафизиологическими дозами эргокальциферола, процесс гидроксилирования происходил, в результате чего поддерживался нормальный уровень кальция крови. В этой же работе показано, что частота госпитализаций по поводу острых гипокальциемий была выше при лечении кальцитриолом, чем в группе пациентов с приемом только нативного витамина D в супрафизиологических дозах (4/14 против 1/16, $p=0,03$) [115]. В нашем исследовании пациенты с нормальным уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ имели тенденцию к значимому увеличению количества целевых показателей кальциемии в течение суток (149 против 128, $p=0,049$, критерий χ^2 , $P_0=0,004$). В тоже время не было выявлено влияния уровня витамина D на суточную экскреции кальция (6,18 против 7,42 ммоль/сут, $p=0,254$, U-тест). Представленные данные по вариабельности суточных профилей у пациентов с

гипопаратиреозом не имели значимых различий в зависимости от уровня 25(OH)D.

Ограничения исследования

В связи с пилотным характером работы расчет размера выборок не производился. Измерение уровня ионизированного кальция крови не проводилось в виду отсутствия оборудования для определения прямым методом.

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

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

Компенсация заболевания подразумевает наличие:

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

И

2. Лабораторной компенсации:

- уровень кальциемии в пределах нижней границы или несколько ниже нижней границы РИ, при условии отсутствия симптомов гипокальциемии:

- общий и/или альбумин-скорректированный кальций 2,0-2,2 ммоль/л;

И/ИЛИ

- ионизированный кальций 1,03-1,15 ммоль/л;

И

- уровень фосфатемии в пределах РИ;

И

- уровень суточной экскреции кальция до 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента;

И/ИЛИ

- уровень 25(OH)D более 30-35 нг/мл.

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

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

И

2. Лабораторная субкомпенсация:

- уровень кальциемии в пределах нижней границы или несколько ниже нижней границы РИ:

- общий и/или альбумин-скорректированный кальций 2,0-2,2 ммоль/л;

И/ИЛИ

- ионизированный кальций 1,03-1,15 ммоль/л;

И

- уровень фосфора выше верхней границы РИ;

И/ИЛИ

- уровень суточной экскреции кальция выше 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента.

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

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

И

2. Лабораторная декомпенсация:

- уровень кальциемии существенно ниже нижней границы РИ:

- общий кальций менее 1,9 ммоль/л;

И/ИЛИ

- альбумин-скорректированный кальций менее 1,8 ммоль/л;

И/ИЛИ

- ионизированный кальций менее 0,9 ммоль/л;

И/ИЛИ

- уровень фосфора выше верхней границы РИ;

И/ИЛИ

- уровень суточной экскреции кальция выше 4,02 ммоль/сут вне зависимости от пола пациента или ниже нижней границы РИ.

Оценка суточного профиля кальциемии рекомендуется у пациентов с субкомпенсацией заболевания в первую очередь для исключения эпизодов гиперкальциемий в течение суток, связанных с локальной передозировкой лекарственными препаратами и требующей их перераспределения и/или уменьшения дозировки (рис.22).

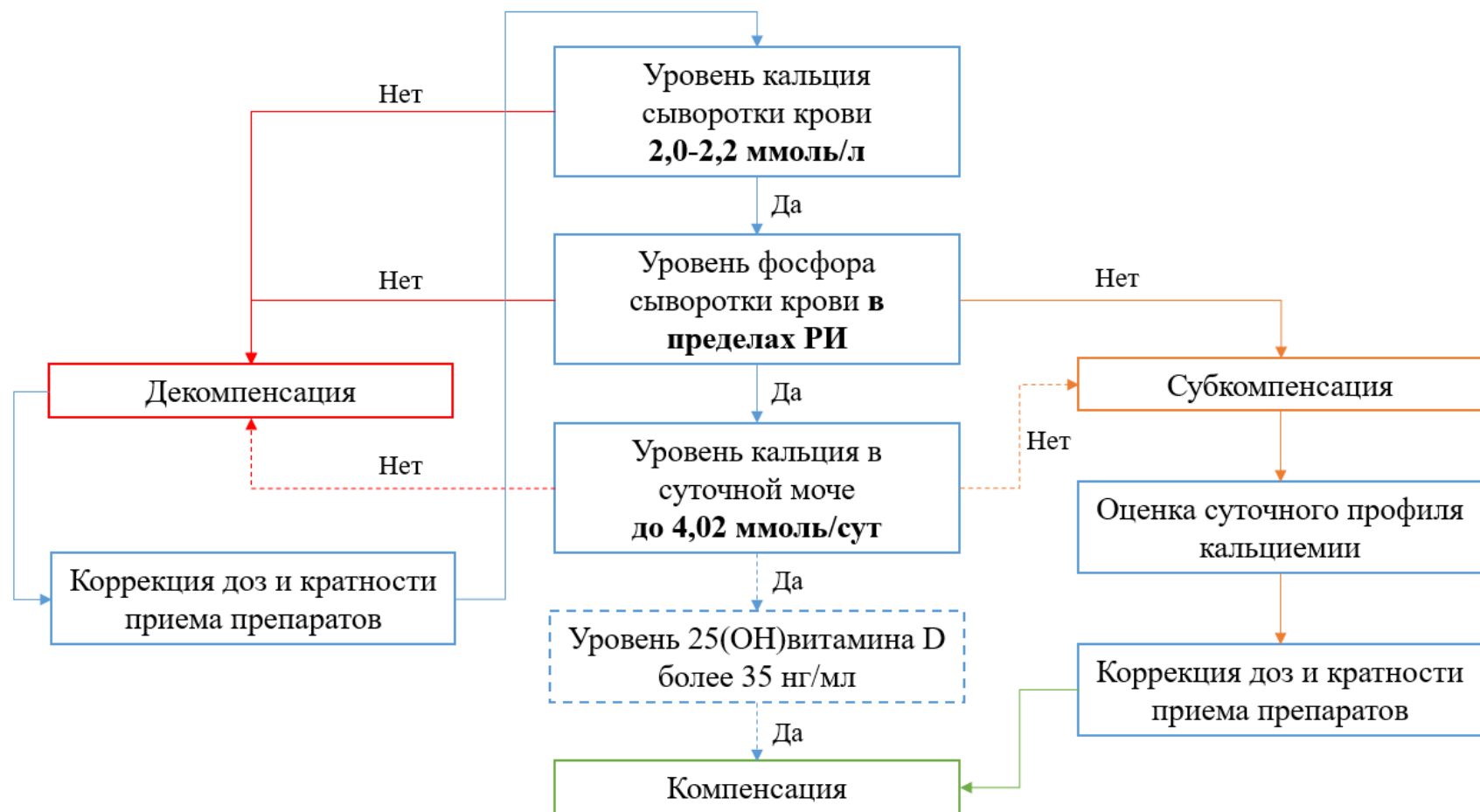


Рисунок 22. Алгоритм оценки степени компенсации хронического гипопаратиреоза и показания к проведению суточного профиля кальциемии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол
- 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол
- АДГ – аутосомно-доминантная гипокальциемия
- АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром
- ДТЗ – диффузный токсический зоб
- ДЧ – диагностическая чувствительность
- ДС – диагностическая специфичность
- КТ – компьютерная томография
- МПК - минеральная плотность кости
- МУЗ – многоузловой зоб
- ОЩЖ – околощитовидные железы
- ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон (PTH, parathyroid hormone)
- ПТГпП – паратгормон-подобный пептид
- ПТЭ – паратиреоидэктомия
- ПЦПР - прогностическая ценность положительного результата
- ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата
- РИ – референсный интервал
- рчПТГ – рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
- ТЭ - тиреоидэктомия
- ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЩЖ – щитовидная железа
- ЭКГ – электрокардиография
- ВР - интенсивность боли (Bodily pain)
- CaSR – кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensing receptor)
- СА-II – карбоангидраза II типа

CHARGE – колобома (coloboma), дефекты сердца (heart defects), атрезия хоан (atresia choanae), замедление роста (growth retardation), аномалии половых органов (genital abnormalities) и аномалии уха (ear abnormalities)

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, рентгеновская денситометрия (dual energy X-ray absorptiometry)

EMA - Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency)

FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration)

GH – общее состояние здоровья (General Health)

HRD – гипопаратиреоз, задержка развития, дисморфизм (hypoparathyroidism retardation dismorphism)

MFI-20 - субъективная шкала оценки астении (multidimensional fatigue inventory)

PTHrP1 - рецептор ПТГ 1 типа

PF – физическое функционирование (Physical Functioning)

RANK - активатор рецептора нуклеарного фактора κB

RANKL – фактор дифференцировки остеокластов (лиганд остеопротегерина)

RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional)

RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning)

SF-36 – неспецифический опросник оценки качества жизни (36-Item Short-Form Health Survey)

SF - социальное функционирование (Social Functioning)

TBS – трабекулярный костный индекс

VT – жизненная активность (Vitality)

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Гипопаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона околощитовидными железами, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена

Гипокальциемия: снижение содержания общего и/или альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция в крови

Гиперкальциемия: повышение содержания общего и/или альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция в крови

Кальцификация: отложение солей кальция в тканях организма

Нефрокальциноз: диффузное отложение солей кальция в ткани почек, сопровождающееся воспалительно-склеротическими изменениями и почечной недостаточностью

Нефролитиаз: наличие конкрементов в чашечно-лоханочной системе почек

Предиктор: независимая переменная, показавшая наличие статистически значимой ассоциации между лабораторным и инструментально установленным параметром

Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз: гипокальциемия, развивающаяся в первые 24 часа после операции на органах шеи и разрешающаяся в течение 4–6 недель после хирургического вмешательства

Хронический послеоперационный гипопаратиреоз: гипокальциемия в сочетании с неадекватно низким уровнем паратиреоидного гормона спустя 6 месяцев и более после хирургического вмешательства на органах шеи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bilezikian J.P. et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26, № 10. P. 2317–2337.
2. Mitchell D.M. et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97, № 12. P. 4507–4514.
3. Iqbal K. et al. Defining the Characteristics of Chronic Hypoparathyroidism Not Adequately Controlled on Conventional Therapy: Consensus Findings of Three European Delphi Panels. // Adv. Ther. 2019. Vol. 36, № 11. P. 3007–3016.
4. Chen K. et al. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. // J. Med. Econ. England, 2019. Vol. 22, № 11. P. 1141–1152.
5. Bollerslev J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults // Eur. J. Endocrinol. Bristol, UK: Bioscientifica Ltd, 2015. Vol. 173, № 2.
6. Khan A.A. et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus // Eur. J. Endocrinol. 2019. Vol. 180, № 3. P. P1–P22.
7. Powers J. et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States Using a large claims database // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28, № 12. P. 2570–2576.
8. Ritter K. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. // J. Surg. Res. 2015. Vol. 197, № 2. P. 348–353.
9. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders // Front. Horm. Res. 2018. Vol. 51. P. 127–138.
10. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Мирная С.С., Ким

И.В., Кузнецов Н.С., Андреева Е.Н., Каронова Т.Л., Крюкова И.В., Мудунов А.М., Слепцов И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Д.И.И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу // Проблемы Эндокринологии. 2021. Vol. 67, № 4. P. 68–83.

11. Astor M.C. et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 8. P. 3045–3053.

12. Underbjerg L. et al. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30, № 9. P. 1738–1744.

13. Rosato L. et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. // World J. Surg. 2004. Vol. 28, № 3. P. 271–276.

14. Clarke B.L. Epidemiology and Complications of Hypoparathyroidism. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. United States, 2018. Vol. 47, № 4. P. 771–782.

15. Clarke BL, Leibson C, Emerson J, Ransom JE L.H. Co-morbid-medical conditions associated with prevalent hypoparathyroidism: a population-based study. // J Bone Min. Res. 2011. Vol. 26:S182, № Abstract SA1070.

16. Underbjerg L. et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28, № 11. P. 2277–2285.

17. Underbjerg L. et al. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections // J. Bone Miner. Res. 2014. Vol. 29, № S1. P. 2504–2510.

18. Vadiveloo T., Donnan P.T., Leese G.P. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism // J. Bone Miner. Res. 2018. Vol. 33, № 3. P. 478–485.

19. Cipriani C. et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. // Calcif. Tissue Int. United States, 2017. Vol. 100, №

3. P. 278–285.

20. Cianferotti L. et al. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. // *Calcif. Tissue Int.* United States, 2018. Vol. 103, № 2. P. 144–150.

21. Kim S.H. et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study // *PLoS One*. Public Library of Science, 2020. Vol. 15, № 5. P. e0232842.

22. Nakamura Y. et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. // *J. Epidemiol. Japan*, 2000. Vol. 10, № 1. P. 29–33.

23. Kontogeorgos G. et al. Low health-related quality of life in hypoparathyroidism and need for PTH analog // *Endocr. Connect.* 2021. Vol. 11, № 1.

24. Zlotgora J C.T. Idiopathic hypoparathyroidism in Israel // *Isr J Med Sci.* 1981. Vol. 17. P. 53–54.

25. Hari Kumar K.V.S., Patnaik S.K. Incidence of parathyroid disorders in Indian adult male population: A 25-year follow-up study. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. England, 2017. Vol. 87, № 5. P. 605–608.

26. Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States // *JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 2014. Vol. 140, № 4. P. 317–322.

27. Underbjerg L., Sikjaer T., Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study // *J. Bone Miner. Res.* 2018. Vol. 33, № 5. P. 822–831.

28. Brown E.M., MacLeod R.J. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. // *Physiol. Rev.* United States, 2001. Vol. 81, № 1. P. 239–297.

29. Jones G., Strugnelli S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. // *Physiol. Rev.* United States, 1998. Vol. 78, № 4. P. 1193–1231.

30. Brown E.M. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. // *Physiol. Rev. United States*, 1991. Vol. 71, № 2. P. 371–411.
31. Ferment O., Garnier P.E., Touitou Y. Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man. // *J. Endocrinol. England*, 1987. Vol. 113, № 1. P. 117–122.
32. Inaba M. et al. Magnesium deficiency enhances secretion of parathyroid hormone in normal and 5/6-nephrectomized uremic rats. // *J. Endocrinol. Invest. Italy*, 1992. Vol. 15, № 9 Suppl 6. P. 135–142.
33. Quitterer U. et al. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G α subunits. // *J. Biol. Chem. United States*, 2001. Vol. 276, № 9. P. 6763–6769.
34. Patel K.N. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. // *Ann. Surg. United States*, 2020. Vol. 271, № 3. P. e21–e93.
35. Orloff L.A. et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. // *Thyroid. United States*, 2018. Vol. 28, № 7. P. 830–841.
36. Wang X. et al. LOW FREE (BUT NOT TOTAL) 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS IN SUBJECTS WITH NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM. // *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. United States*, 2020. Vol. 26, № 2. P. 174–178.
37. Sitges-Serra A. Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, № 3.
38. Sawka A.M., Thabane L. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis-Methodologic critiques and tips for addressing them. // *Surgery. United States*, 2020. Vol. 168, № 5. P. 975.
39. Grodski S., Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia // *World J.*

Surg. 2008. Vol. 32, № 7. P. 1367–1373.

40. Lorente-Poch L. et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy // Br. J. Surg. 2015. Vol. 102, № 4.

41. Clarke B.L. et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2284–2299.

42. Kim J.H. et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2015. Vol. 83, № 6. P. 790–796.

43. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13, № 2. P. 85–89.

44. Orlova E.M. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: Clinical variants and autoimmune regulator mutations // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 73, № 6. P. 449–457.

45. Трошина Е.А., Ларина А.А. Т.М.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). // Cons. Medicum. 2019. Vol. 21 (4). P. 91–96.

46. Brown E.M. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. // Nature. England, 1993. Vol. 366, № 6455. P. 575–580.

47. Grigorieva I. V., Thakker R. V. Transcription factors in parathyroid development: Lessons from hypoparathyroid disorders // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2011. Vol. 1237, № 1. P. 24–38.

48. Veronese F.M. et al. A comparison of three fluorophores (ThT, ANS, bis-ANS) for the detection of amyloid fibers and prefibrillar oligomeric assemblies // Clin. Orthop. Relat. Res. 2015. Vol. 22, № 4. P. 244–258.

49. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: New insights // Clin. Perinatol. 2005. Vol. 32, № 4. P. 963–978.

50. Hannah M. Genetic developments in hypoparathyroidism For personal

use only . Reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . 2001. Vol. 357. P. 974–976.

51. S.A. S. et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features // Arch. Dis. Child. 1991. Vol. 66, № 2. P. 193–196.

52. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 10, № 7. P. 1257–1272.

53. Pearce S.H.S. et al. A Familial Syndrome of Hypocalcemia with Hypercalciuria Due to Mutations in the Calcium-Sensing Receptor // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 335, № 15. P. 1115–1122.

54. Weber S. et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis // J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2001. Vol. 12, № 9. P. 1872–1881.

55. Konrad M. et al. CLDN16 Genotype Predicts Renal Decline in Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 19, № 1. P. 171–181.

56. Schlingmann K.P. et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TPRM6, a new member of the TPRM gene family // Nat. Genet. 2002. Vol. 31, № 2. P. 166–170.

57. Walder R.Y. et al. Mutation of TPRM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia // Nat. Genet. 2002. Vol. 31, № 2. P. 171–174.

58. Saeed A. et al. Sarcoidosis presenting with severe hypocalcaemia // Ir. J. Med. Sci. 2011. Vol. 180, № 2. P. 575–577.

59. Anderson T.J., Ewen S.W.B. Amyloid in normal and pathological parathyroid glands // J. Clin. Pathol. 1974. Vol. 27, № 8. P. 656–663.

60. T. Y. et al. Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis - Report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, № 8. P. 3543–

3547.

61. Horwitz C.A., Myers W.P.L., Foote F.W. Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. Report of two cases with associated hypoparathyroidism // Am. J. Med. 1972. Vol. 52, № 6. P. 797–808.

62. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. // N. Engl. J. Med. United States, 2008. Vol. 359, № 4. P. 391–403.

63. Glazebrook G.A. Effect of decicurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function // Am. J. Surg. 1987. Vol. 154, № 4. P. 368–373.

64. Winslow C.P., Meyers A.D. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy // Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg. 1998. Vol. 19, № 6. P. 401–403.

65. Guven A. et al. Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer // Ann. Nucl. Med. 2009. Vol. 23, № 5. P. 437–441.

66. Carpenter T.O., Carnes D.L., Anast C.S. Hypoparathyroidism in Wilson's Disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 309, № 15. P. 873–877.

67. Joshi P., Lele V., Kapoor J. Dual ectopic thyroid - noninvasive diagnosis on radionuclide thyroid scan with SPECT/CT correlation: A case report and brief review of literature // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17, № 2. P. 359.

68. Belhoul K.M. et al. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major // Ann. Hematol. 2012. Vol. 91, № 7. P. 1107–1114.

69. Angelopoulos N.G. et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with β -thalassemia // J. Bone Miner. Metab. 2006. Vol. 24, № 2. P. 138–145.

70. Aleem A. et al. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in β -thalassemia major patients // Ann. Saudi Med. 2000. Vol. 20, № 5–6. P. 364–366.

71. Lamb G.D. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: comparisons with cardiac muscle. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Australia, 2000. Vol. 27, № 3. P. 216–224.

72. Vered I. et al. Normal left ventricular performance documented by

doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia // *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86, № 4 C. P. 413–416.

73. Newman D.B. et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: A systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Heart Fail. Rev.* 2014. Vol. 19, № 2. P. 199–205.

74. Válek M. et al. Hypocalcaemic cardiomyopathy: a description of two cases and a literature review. // *ESC Hear. Fail.* 2020. Vol. 7, № 3. P. 1291–1301.

75. de Oliveira Martins Duarte J. et al. A rare and reversible case of heart failure-Hypocalcemia due to hypoparathyroidism. // *Clinical case reports.* 2019. Vol. 7, № 10. P. 1932–1934.

76. Bergenfelz A., Nordenström E., Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. // *Surgery. United States,* 2020. Vol. 167, № 1. P. 124–128.

77. Vadiveloo T. et al. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. // *Clin. Endocrinol. (Oxf). England,* 2019. Vol. 90, № 2. P. 285–292.

78. Gosmanova E.O. et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38, № 8. P. 4246–4257.

79. Yamashita H. et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) in patients with transient hypoparathyroidism: its important role in serum phosphate regulation. // *Endocr. J. Japan,* 2007. Vol. 54, № 3. P. 465–470.

80. Bolland M.J. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis // *BMJ.* 2011. Vol. 342.

81. Kaul S. et al. Cardiovascular Events in Adult Patients With Chronic Hypoparathyroidism Treated With rhPTH(1–84) Compared With a Historical Control Cohort // *J. Endocr. Soc.* 2021. Vol. 5, № Supplement_1. P. A257–A257.

82. Goswami R. et al. Prevalence and progression of basal ganglia

calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2012. Vol. 77, № 2. P. 200–206.

83. Raue F. et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey. // Clin. Endocrinol. (Oxf). England, 2011. Vol. 75, № 6. P. 760–765.

84. Jorens P.G. et al. Basal ganglia calcifications in postoperative hypoparathyroidism: a case with unusual characteristics. // Acta Neurol. Scand. Denmark, 1991. Vol. 83, № 2. P. 137–140.

85. Shoback D.M. et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2300–2312.

86. ABE S. et al. A Rare Case of Idiopathic Hypoparathyroidism with Varied Neurological Manifestations. // Intern. Med. 2008. Vol. 35, № 2. P. 129–134.

87. Kalampokini S. et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. // Clin. Neurol. Neurosurg. Netherlands, 2021. Vol. 202. P. 106514.

88. Aggarwal S. et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 168, № 6. P. 895–903.

89. Taşlı N.G., Akbaş E.M. Ocular Findings Associated with Hypoparathyroidism. // Ocul. Immunol. Inflamm. England, 2020. P. 1–5.

90. Kılınç Hekimsoy H. et al. Is there a relationship between hypoparathyroidism and retinal microcirculation? // Int. Ophthalmol. Netherlands, 2020. Vol. 40, № 8. P. 2103–2110.

91. Cipriani C. et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. // Endocrine. 2017. Vol. 55, № 2. P. 591–598.

92. M.L. M. et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density // BMC

Endocr. Disord. 2013. Vol. 13. P. 1.

93. Pal R. et al. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. // Osteoporos. Int. a J. Establ. as result Coop. between Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA. England, 2021. Vol. 32, № 11. P. 2145–2153.

94. Arlt W. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // Eur. J. Endocrinol. 2002. Vol. 146, № 2. P. 215–222.

95. Sikjaer T. et al. Effects of PTH(1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. // Osteoporos. Int. a J. Establ. as result Coop. between Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA. England, 2014. Vol. 25, № 6. P. 1717–1726.

96. Cho N.L. et al. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. // Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. United States, 2014. Vol. 20, № 5. P. 427–446.

97. Sikjaer T. et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. United States, 2016. Vol. 31, № 7. P. 1440–1448.

98. Underbjerg L., Sikjaer T., Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. // Clin. Endocrinol. (Oxf). England, 2018. Vol. 88, № 6. P. 838–847.

99. Failde I.I., Soto M.M. Changes in Health Related Quality of Life 3 months after an acute coronary syndrome. // BMC Public Health. 2006. Vol. 6. P. 18.

100. Hopman W.M. et al. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. // Chronic Dis. Can. Canada, 2009. Vol. 29, № 3. P. 108–116.

101. Zuluaga M.C. et al. Generic and disease-specific quality of life as a

predictor of long-term mortality in heart failure. // Eur. J. Heart Fail. England, 2010. Vol. 12, № 12. P. 1372–1378.

102. Porter J. et al. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in β -Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. // Anemia. 2012. Vol. 2012. P. 297641.

103. de Wee E.M. et al. Health-related quality of life among adult patients with moderate and severe von Willebrand disease. // J. Thromb. Haemost. England, 2010. Vol. 8, № 7. P. 1492–1499.

104. Kuznetsov L. et al. Are changes in glycaemic control associated with diabetes-specific quality of life and health status in screen-detected type 2 diabetes patients? Four-year follow up of the ADDITION-Cambridge cohort. // Diabetes. Metab. Res. Rev. 2015. Vol. 31, № 1. P. 69–75.

105. Jiang Z. et al. Role of methylphenidate in the treatment of fatigue in advanced pancreatic cancer population. // Ann. Gastroenterol. 2016. Vol. 29, № 4. P. 536–543.

106. Xiao C. et al. A prospective study of quality of life in breast cancer patients undergoing radiation therapy. // Adv. Radiat. Oncol. 2016. Vol. 1, № 1. P. 10–16.

107. Siggekkow H. et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2020. Vol. 92, № 2. P. 159–168.

108. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E. V. Chronic hypoparathyroidism in adults: Clinical features, diagnosis, management and treatment // Obe. Metab. 2018. Vol. 15, № 4. P. 74–82.

109. Brandi M.L. et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, № 6. P. 2273–2283.

110. Bollerslev J. et al. 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. // Eur. J. Endocrinol. 2021. Vol. 186, № 2. P. R33-63.

111. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. // Am. J. Clin. Nutr. United States, 2008. Vol. 87, № 4. P. 1080S-6S.

112. Bischoff-Ferrari H.A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84, № 1. P. 18–28.

113. Babey M., Brandi M.L., Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. Elsevier Inc, 2018. Vol. 47, № 4. P. 889–900.

114. LUND B. et al. Vitamin D Metabolism in Hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51, № 3. P. 606–610.

115. Streeten E.A. et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102, № 5. P. 1505–1510.

116. Stack B.C. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism - Definitions and Management // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21, № 6. P. 674–685.

117. Porter R.H. et al. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. // N. Engl. J. Med. United States, 1978. Vol. 298, № 11. P. 577–581.

118. Egshatyan L. V. Functional hypoparathyroidism secondary to magnesium deficiency in long-term users of proton pump inhibitor // Osteoporos. Bone Dis. 2018. Vol. 20, № 3. P. 102–107.

119. Созаева Л.С. et al. Рекомбинантный паратгормон (1 — 34) для лечения гипопаратиреоза у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа : первый опыт в России. 2017. Vol. 63, № 6. P. 379–384.

120. Bilezikian J.P. Hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol. 105, № 6. P. 1722–1736.

121. Ковалева Е.В., Еремкина А.К. М.Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев // Ожирение и метаболизм. 2021. Vol. Т.18, № №2. P. 175–179.

122. Winer K.K. et al. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83, № 10. P. 3480–3486.

123. Gorban V.I. et al. The clinical decision support system for sepsis as an important part of the medical and economic component of a hospital // Alm. Clin. Med. 2019. Vol. 47, № 3. P. 204–211.

124. Smets E.M. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. // J. Psychosom. Res. England, 1995. Vol. 39, № 3. P. 315–325.

125. Gnjjidic D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. // J. Clin. Epidemiol. United States, 2012. Vol. 65, № 9. P. 989–995.

126. Bilezikian J.P. et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. // J. bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26, № 10. P. 2317–2337.

127. Konca Degertekin C. et al. Identifying Clinical Characteristics of Hypoparathyroidism in Turkey: HIPOPARATURK-NET Study. // Calcif. Tissue Int. United States, 2021.

128. Gronskaia S. et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. // Endocr. Connect. 2020. Vol. 9, № 7. P. 627–636.

129. Marcucci G. et al. HypoparaNet: A Database of Chronic Hypoparathyroidism Based on Expert Medical-Surgical Centers in Italy // *Calcif. Tissue Int.* Springer US, 2018. Vol. 103, № 2. P. 151–163.

130. Zanchetta M.B. et al. Hipopara-Red, Real Life Experience in 322 Patients With Hypoparathyroidism. // *J. Endocr. Soc.* 2021. Vol. 5, № 2. P. bvaa181.

131. Khan A.A. et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. // *Endocrine. United States*, 2021. Vol. 72, № 2. P. 553–561.

132. Gupta J., Kapoor D., Sood V. Quality of Life and its Determinants in Patients with Diabetes Mellitus from Two Health Institutions of Sub-himalayan Region of India. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 25, № 3. P. 211–219.

133. Colombijn J.M.T. et al. Impact of Polypharmacy on Health-Related Quality of Life in Dialysis Patients // *Am. J. Nephrol.* 2021. Vol. 52, № 9. P. 735–744.

134. Ketteler M. et al. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38, № 4. P. 1946–1957.

135. Gosmanova E.O. et al. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. // *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38, № 4. P. 1876–1888.

136. Levy I. et al. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: Long-term retrospective follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, № 11. P. 4106–4113.

137. Cusano N.E., Bilezikian J.P. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* United States, 2018. Vol. 47, № 4. P. 759–770.

138. Coresh J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. // *JAMA.* United States, 2007. Vol. 298, № 17. P. 2038–2047.

139. Stevens P.E., Levin A. Evaluation and management of chronic kidney

disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. // *Ann. Intern. Med. United States*, 2013. Vol. 158, № 11. P. 825–830.

140. Mallappallil M. et al. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. // *Clin. Pract. (Lond)*. 2014. Vol. 11, № 5. P. 525–535.

141. Sorensen M.D. Calcium intake and urinary stone disease. // *Transl. Androl. Urol.* 2014. Vol. 3, № 3. P. 235–240.

142. Gosmanova E.O. et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021. Vol. 22, № 2. P. 297–316.

143. Freedman D.B., Smith N., Housley D. Profound hypocalcaemia associated with bilateral cataracts post-total thyroidectomy. // *Ann. Clin. Biochem. England*, 2007. Vol. 44, № Pt 4. P. 400–402.

144. Liao X., Huang X. Characteristic Cataract Associated with Idiopathic Hypoparathyroidism // *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016. Vol. 07, № 04.

145. Kazi G.Q. et al. Hypocalcaemic cataract as a presenting symptom of renal insufficiency. // *Postgrad. Med. J.* 1984. Vol. 60, № 700. P. 166–167.

146. Мальчугина А. А., Атарщиков Д. С., Липатов Д. В. М.Г.А. Гипопаратиреоз и катаракта // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009. Vol. 4. P. 9–14.

147. Kwasnicki A., McGuire L.S., Lichtenbaum R. Neurologic Clinical Manifestations of Fahr Syndrome and Hypoparathyroidism. // *World neurosurgery. United States*, 2020. Vol. 144. P. 115–116.

148. Zavatta G., Clarke B.L. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. // *J. Endocrinol. Invest. Italy*, 2021. Vol. 44, № 2. P. 245–253.

149. Usdin T.B., Bonner T.I., Hoare S.R.J. The parathyroid hormone 2 (PTH2) receptor. // *Receptors Channels. England*, 2002. Vol. 8, № 3–4. P. 211–218.

150. Hang Y., Zuo P. Effects of parathyroid hormone and calcitonin on

calcium transport of rat cultured striatum cells. // Proc. Chinese Acad. Med. Sci. Peking Union Med. Coll. = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh yuan, Chung-kuo hsieh ho i k'o ta hsueh hsueh pao. China, 1990. Vol. 5, № 3. P. 157–159.

151. Kida E. et al. Carbonic Anhydrase II in the Developing and Adult Human Brain // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2006. Vol. 65, № 7. P. 664–674.

152. Shah G.N. et al. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. // Hum. Mutat. United States, 2004. Vol. 24, № 3. P. 272.

153. Fernandes I. et al. NaPO(4) cotransport type III (PiT1) expression in human embryonic kidney cells and regulation by PTH. // Am. J. Physiol. United States, 1999. Vol. 277, № 4. P. F543-51.

154. Sardella A. et al. The association between hypoparathyroidism and cognitive impairment: a systematic review. // J. Endocrinol. Invest. Italy, 2021. Vol. 44, № 5. P. 905–919.

155. Cecchi E. et al. Severe hypocalcemia and life-threatening ventricular arrhythmias: case report and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm. // Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2015. Vol. 12, № 3. P. 265–268.

156. Mosebach C.M., Kluger J. Probable Hypocalcemia Induced Ventricular Fibrillation and Torsades de Pointes following Blood Product Administration. // Cureus. 2018. Vol. 10, № 12. P. e3765.

157. Nijjer S., Ghosh A.K., Dubrey S.W. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias // BMJ Case Rep. 2010. Vol. 2010. P. bcr0820092216.

158. Lind L., Ljunghall S. Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism. // J. Electrocardiol. United States, 1994. Vol. 27, № 2. P. 99–103.

159. Occhetta E. et al. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in

a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. // Eur. J. Cardiol. 2004. Vol. 6, № 3. P. 184–188.

160. Brown S.J., Ruppe M.D., Tabatabai L.S. The Parathyroid Gland and Heart Disease. // Methodist Debaquey Cardiovasc. J. 2017. Vol. 13, № 2. P. 49–54.

161. Rubin M.R. et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. 2018. Vol. 23, № 12. P. 2018–2024.

162. Duan Y., De Luca V., Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. // J. Clin. Endocrinol. Metab. United States, 1999. Vol. 84, № 2. P. 718–722.

163. Laway B.A. et al. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. // Clin. Endocrinol. (Oxf). England, 2006. Vol. 64, № 4. P. 405–409.

164. Chan F.K.W. et al. Increased Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, № 7. P. 3155–3159.

165. Tsoriev T.T., Belaya Z.E., Mel'nichenko G.A. Trabecular Bone Score – a Non-Invasive Analytical Method To Evaluate Bone Quality Based on Routine Dual-Energy Absorptiometry. Perspectives of Its Use in Clinical Practice // Alm. Clin. Med. 2016. Vol. 44, № 4. P. 462–476.

166. Clarke B.L. Bone disease in hypoparathyroidism. // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. Brazil, 2014. Vol. 58, № 5. P. 545–552.

167. Tecilazich F. et al. Treatment of hypoparathyroidism. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. Netherlands, 2018. Vol. 32, № 6. P. 955–964.

168. Chang Y.K., Lang B.H.H. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy // Gland Surg. 2017. Vol. 6, № S1. P. S20–S29.

169. Jensterle M. et al. Dihydroxycholesterol intoxication treated with pamidronate: a case report // Cases J. 2010. Vol. 3, № 1. P. 78.

170. Quack I. et al. Dihydrotachysterol therapy for hypoparathyroidism: consequences of inadequate monitoring. Five cases and a review. // *Exp. Clin. Endocrinol. diabetes Off. journal, Ger. Soc. Endocrinol. [and] Ger. Diabetes Assoc. Germany*, 2005. Vol. 113, № 7. P. 376–380.

171. Winer K.K. et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism // *J. Pediatr. Elsevier Inc.*, 2018. Vol. 203. P. 391-399.e1.

172. Eisner B.H. et al. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. // *Urology. United States*, 2012. Vol. 80, № 5. P. 1007–1010.

173. Rathod A. et al. Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10, № 3. P. 452–462.

174. Leaf D.E. et al. Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. United States*, 2012. Vol. 7, № 5. P. 829–834.

175. Jubiz W. et al. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels // *J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation*, 1972. Vol. 51, № 8. P. 2040–2046.

176. Fraser W.D., Ahmad A.M., Vora J.P. The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. England*, 2004. Vol. 13, № 4. P. 437–444.

177. Ridefelt P., Axelsson J., Larsson A. Diurnal variability of total calcium during normal sleep and after an acute shift of sleep. // *Clin. Chem. Lab. Med. Germany*, 2012. Vol. 50, № 1. P. 147–151.

178. Abate E.G., Clarke B.L. Review of Hypoparathyroidism // *Frontiers in Endocrinology* . 2017. Vol. 7.

Приложение

Таблица 1. Корреляции вся группа

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л & СКФ	206	-0,30	0,001	1	0,00053
Кальций ионизированный, ммоль/л & СКФ	389	-0,25	0,001	2	0,00105
Кальций общий, ммоль/л & СКФ	508	-0,17	0,001	3	0,00158
Фосфор, ммоль/л & СКФ	450	0,19	0,001	4	0,00211
Уровень Паратгормона на момент диагноза & СКФ	508	0,22	0,001	5	0,00263
Длительность установленного диагноза, лет & СКФ	508	-0,24	0,001	6	0,00316
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	76	0,344634	0,002299	7	0,00368
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	66	0,35	0,004	8	0,00421
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	66	0,348885	0,004092	9	0,00474
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	88	-0,29	0,005	10	0,00526
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	164	0,174135	0,025746	11	0,00579
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	164	0,17	0,026	12	0,00632
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	71	0,259011	0,029176	13	0,00684
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	201	0,15	0,034	14	0,00737
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	201	0,149284	0,034418	15	0,00789
Щелочная фосфатаза, ед/л & Трабекулярный костный индекс (TBS)	38	-0,34	0,039	16	0,00842
Кальциурия суточная, ммоль/сут & СКФ	236		0,051	17	0,00895
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	59		0,070652	18	0,00947
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	59		0,071	19	0,01
Бета кросс-лапс, нг/мл & Длительность установленного диагноза, лет	82	0,196918	0,076196	20	0,01053
Бета кросс-лапс, нг/мл & СКФ	81		0,087	21	0,01105
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	51		0,124	22	0,01158
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	51		0,124400	23	0,01211

Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	49		0,127	24	0,01263
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	53	0,21	0,127	25	0,01316
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	49		0,127034	26	0,01368
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	53		0,127279	27	0,01421
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	65		0,134602	28	0,01474
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	31		0,143	29	0,01526
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	31		0,143452	30	0,01579
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	53		0,160569	31	0,01632
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	53		0,161	32	0,01684
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	117		0,203	33	0,01737
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	117		0,203281	34	0,01789
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	41		0,208534	35	0,01842
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	41		0,209	36	0,01895
Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	197		0,213040	37	0,01947
Щелочная фосфатаза, ед/л & Длительность установленного диагноза, лет	197	- 0,089111	0,213040	38	0,02
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	43		0,219515	39	0,02053
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	43		0,220	40	0,02105
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	31		0,221734	41	0,02158
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	31		0,222	42	0,02211
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	40		0,258534	43	0,02263
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	40		0,259	44	0,02316
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	51		0,292	45	0,02368

Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	51		0,292078	46	0,02421
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Radius 33% BMD	37		0,303611	47	0,02474
Щелочная фосфатаза, ЕД/л & СКФ	183		0,304	48	0,02526
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA L2-L4 SD (по Z критерию)	76		0,311678	49	0,02579
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	49		0,320664	50	0,02632
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	35		0,359995	51	0,02684
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	35		0,360	52	0,02737
Магний, ммоль/л & СКФ	286		0,383	53	0,02789
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Total hip SD (по Z критерию)	52		0,416478	54	0,02842
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	40		0,420	55	0,02895
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	40		0,420473	56	0,02947
Остеокальцин, нг/мл & СКФ	85		0,432	57	0,03
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	40		0,441918	58	0,03053
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	40		0,442	59	0,03105
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Total hip BMD	42		0,449753	60	0,03158
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	58		0,457	61	0,03211
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	58		0,457144	62	0,03263
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	35		0,513	63	0,03316
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	35		0,513236	64	0,03368
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	43		0,531	65	0,03421
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	43		0,531312	66	0,03474
25(ОН)витамин D, нг/мл & СКФ	94		0,554	67	0,03526
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	47		0,566	68	0,03579
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	47		0,566416	69	0,03632
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA L2-L4 BMD	41		0,614406	70	0,03684
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	58		0,628	71	0,03737

Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	58		0,628267	72	0,03789
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	42		0,634	73	0,03842
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	42		0,634335	74	0,03895
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	40		0,666	75	0,03947
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	40		0,666064	76	0,04
Остеокальцин, нг/мл & Длительность установленного диагноза, лет	89	- 0,039199	0,715325	77	0,04053
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	43		0,751088	78	0,04105
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	43		0,751088	79	0,04158
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	40		0,838	80	0,04211
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	40		0,838332	81	0,04263
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	47		0,881515	82	0,04316
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	47		0,881515	83	0,04368
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	56		0,917819	84	0,04421
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	56		0,918	85	0,04474
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Femur Neck BMD	42		0,922659	86	0,04526
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	35		0,933786	87	0,04579
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	35		0,933786	88	0,04632
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	55		0,935	89	0,04684
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	55		0,935314	90	0,04737
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	35		0,982	91	0,04789
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	35		0,982134	92	0,04842
Щелочная фосфатаза, ед/л & DXA Radius Total BMD	37		0,988602	93	0,04895
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	40		0,989916	94	0,04947
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	40		0,989916	95	0,05

Таблица 2. Корреляции в группе послеоперационного гипопаратиреоза

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	59	0,410718	0,001233	1	0,00139
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	66	0,358614	0,003109	2	0,00278
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	55	-0,3576	0,007346	3	0,00417
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	63	0,268058	0,033664	4	0,00556
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	179	0,156830	0,036035	5	0,00694
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	150	0,166829	0,041305	6	0,00833
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	48		0,095469	7	0,00972
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	51		0,108252	8	0,01111
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	107		0,120779	9	0,0125
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	46		0,124123	10	0,01389
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	51		0,124868	11	0,01528
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	29		0,184907	12	0,01667
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	41		0,225306	13	0,01806
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	29		0,242749	14	0,01944
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	37		0,247100	15	0,02083
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	49		0,260556	16	0,02222
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	54		0,350265	17	0,02361
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	33		0,353224	18	0,025
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	38		0,361941	19	0,02639
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	38		0,396807	20	0,02778
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	51		0,425957	21	0,02917
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	33		0,559136	22	0,03056
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	38		0,586852	23	0,03194

Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	43		0,58866 1	24	0,03333
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	54		0,60181 0	25	0,03472
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	39		0,66948 2	26	0,03611
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	41		0,70915 5	27	0,0375
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	43		0,72850 3	28	0,03889
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	38		0,74966 3	29	0,04028
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	38		0,77487 8	30	0,04167
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	33		0,78448 3	31	0,04306
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	38		0,83825 1	32	0,04444
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	40		0,85620 6	33	0,04583
Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	165		0,93708 9	34	0,04722
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	52		0,95020 7	35	0,04861
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	33		0,99668 1	36	0,05

Таблица 3. Корреляции в группе послеоперационного гипопаратиреоза (старше 50 лет)

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD	104	0,20989 7	0,03247 2	1	0,00139
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	25	0,42417 7	0,03457 9	2	0,00278
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	25	0,39984 6	0,04766 1	3	0,00417
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	12		0,08733 1	4	0,00556
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	27		0,13332 5	5	0,00694
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	23		0,17572 0	6	0,00833
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	82		0,19583 7	7	0,00972
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	27		0,24366 4	8	0,01111
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	12		0,26434 4	9	0,0125

Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	62		0,30276 2	10	0,01389
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	12		0,32880 7	11	0,01528
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	19		0,32902 8	12	0,01667
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	15		0,33399 5	13	0,01806
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	15		0,38269 0	14	0,01944
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	17		0,40076 5	15	0,02083
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	12		0,40212 3	16	0,02222
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	15		0,42771 4	17	0,02361
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	25		0,42887 3	18	0,025
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	15		0,44272 4	19	0,02639
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	15		0,47804 6	20	0,02778
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	18		0,48080 3	21	0,02917
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	21		0,57218 4	22	0,03056
Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	82		0,64654 7	23	0,03194
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	15		0,69891 9	24	0,03333
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	19		0,70444 9	25	0,03472
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	19		0,75142 7	26	0,03611
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	15		0,79749 2	27	0,0375
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	13		0,85811 8	28	0,03889
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	20		0,89957 4	29	0,04028
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	12		0,93111 4	30	0,04167
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	21		0,94152 5	31	0,04306
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	13		0,94310 8	32	0,04444

Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	15		0,949635	33	0,04583
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	22		0,954128	34	0,04722
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	13		0,964427	35	0,04861
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	19		0,989964	36	0,05

Таблица 4. Корреляции в группе послеоперационного гипопаратиреоза (18-50 лет)

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	33	- 0,572982	0,000492	1	0,00139
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	66	0,285976	0,019926	2	0,00278
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	41	0,334510	0,032543	3	0,00417
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	22	- 0,443379	0,038754	4	0,00556
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	18	0,485982	0,040874	5	0,00694
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	34		0,058513	6	0,00833
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	21		0,088801	7	0,00972
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	32		0,124313	8	0,01111
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	24		0,139501	9	0,0125
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	30		0,145646	10	0,01389
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	40		0,203770	11	0,01528
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	23		0,255924	12	0,01667
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	24		0,291358	13	0,01806
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	70		0,292473	14	0,01944
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	43		0,315082	15	0,02083
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	29		0,328365	16	0,02222
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	21		0,355290	17	0,02361

Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	33		0,40839 3	18	0,025
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	24		0,40926 2	19	0,0263 9
Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	82		0,44331 7	20	0,0277 8
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	21		0,48202 0	21	0,0291 7
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	28		0,49291 6	22	0,0305 6
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	27		0,49949 4	23	0,0319 4
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	16		0,53455 2	24	0,0333 3
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	21		0,57000 4	25	0,0347 2
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	23		0,57070 7	26	0,0361 1
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	23		0,57224 9	27	0,0375
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	33		0,58915 6	28	0,0388 9
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	23		0,62792 2	29	0,0402 8
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	23		0,69319 6	30	0,0416 7
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	32		0,87539 5	31	0,0430 6
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	23		0,88965 0	32	0,0444 4
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	16		0,92656 1	33	0,0458 3
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	22		0,94001 8	34	0,0472 2
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	28		0,96467 4	35	0,0486 1
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	27		0,97517 8	36	0,05

Таблица 5. Корреляции в группе нехирургического гипопаратиреоза

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	14	0,2820 8	0,32852 5	1	0,0026 3
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	3	- 0,8660 3	0,33333 3	2	0,0052 6
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	10	- 0,2969 7	0,40470 2	3	0,0078 9

Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	32	- 0,1460 1	0,42522 3	4	0,0105 3
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	10	- 0,2136 3	0,55343 1	5	0,0131 6
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	8	- 0,2395 3	0,56777 2	6	0,0157 9
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	4	0,4000 0	0,60000 0	7	0,0184 2
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	4	0,4000 0	0,60000 0	8	0,0210 5
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	4	0,4000 0	0,60000 0	9	0,0236 8
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	3	0,5000 0	0,66666 7	10	0,0263 2
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	4	0,3162 3	0,68377 2	11	0,0289 5
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	4	- 0,3162 3	0,68377 2	12	0,0315 8
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	4	0,3162 3	0,68377 2	13	0,0342 1
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	7	0,1428 6	0,75994 5	14	0,0368 4
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	4	- 0,1054 1	0,89459 1	15	0,0394 7
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	22	0,0216 0	0,92397 8	16	0,0421 1
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	3	0,0000 0	1,00000 0	17	0,0447 4
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	4	0,0000 0	1,00000 0	18	0,0473 7
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	3	- 1,0000 0		19	0,05
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	2				

Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	2				

Таблица 6. Корреляции в группе нехирургического гипопаратиреоза (старше 18 лет)

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	6	- 0,78269	0,065704	1	0,00227
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	3	- 0,86603	0,333333	2	0,00455
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	10	- 0,29697	0,404702	3	0,00682
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	8	- 0,23953	0,567772	4	0,00909
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	4	0,40000	0,600000	5	0,01136
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	4	0,40000	0,600000	6	0,01364
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	4	0,40000	0,600000	7	0,01591
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	3	0,50000	0,666667	8	0,01818
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	4	0,31623	0,683772	9	0,02045
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	4	- 0,31623	0,683772	10	0,02273
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	4	0,31623	0,683772	11	0,025

Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	22	0,06317	0,780022	12	0,02727
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	10	0,05793	0,873709	13	0,02955
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	6	- 0,02857	0,957155	14	0,03182
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	13	0,01528	0,960491	15	0,03409
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	3	0,00000	1,000000	16	0,03636
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	4	0,00000	1,000000	17	0,03864
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	3		- 1,000000	18	0,04091
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	3		- 1,000000	19	0,04318
1_Щелочная фосфатаза, ед/л & Длительность установленного диагноза, лет	22		0,063173	20	0,04545
1_Бета кросс-лапс, нг/мл & Длительность установленного диагноза, лет	9		0,122364	21	0,04773
1_Остеокальцин, нг/мл & Длительность установленного диагноза, лет	11		- 0,091960	22	0,05
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	2				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	2				

Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	2				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	2				

Таблица 7. Корреляции в группе нехирургического гипопаратиреоза (младше 18 лет)

Признаки	N	R	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	6	- 0,617914	0,191094	1	0,025
Длительность установленного диагноза, лет & Щелочная фосфатаза, ед/л	10	- 0,292016	0,412957	2	0,05
Длительность установленного диагноза, лет & Трабекулярный костный индекс (TBS)	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Femur Neck BMD	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 BMD	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% BMD	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	2				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total BMD	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip BMD	0				
Длительность установленного диагноза, лет & DXA Total hip SD (по Z критерию)	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	0				

Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total BMD	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip BMD	0				
Бета кросс-лапс, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	0				
Остеокальцин, нг/мл & Щелочная фосфатаза, ед/л	0				
Остеокальцин, нг/мл & Трабекулярный костный индекс (TBS)	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck BMD	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 BMD	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% BMD	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total BMD	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Radius Total SD (по Z критерию)	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip BMD	0				
Остеокальцин, нг/мл & DXA Total hip SD (по Z критерию)	0				

Таблица 8. Сравнение в группах послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза

Признаки	p	Ранг	P ₀
Пол	0	1	0,00227
Возраст постановки диагноза	0	2	0,00455
Щелочная фосфатаза, ед/л	0	3	0,00682
Длительность установленного диагноза, лет	0,000361	4	0,00909
Кальцификация базальных ганглиев	0,003	5	0,01136
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,008713	6	0,01364
pСКФ<60	0,02	7	0,01591
Остеокальцин, нг/мл	0,033	8	0,01818
Нефрокальциноз/ нефролитиаз	0,043	9	0,02045
Бета кросс-лапс, нг/мл	0,053	10	0,02273
Кальций общий, ммоль/л	0,089306	11	0,025
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,287712	12	0,02727
DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	0,410828	13	0,02955
Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,430846	14	0,03182
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,458909	15	0,03409

DXA Total hip SD (по Z критерию)	0,491672	16	0,03636
Катаракта	0,595	17	0,03864
DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	0,696512	18	0,04091
DXA Radius Total SD (по Z критерию)	0,724002	19	0,04318
DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	0,739866	20	0,04545
Трабекулярный костный индекс (TBS)	0,843184	21	0,04773
Фосфор, ммоль/л	0,901447	22	0,05
DXA Femur Neck BMD			
DXA L2- L4 BMD			
DXA Radius 33% BMD			
DXA Radius Total BMD			
DXA Total hip BMD			

Таблица 9. Сравнение в группе послеоперационного гипопаратиреоза (18-50 / старше 50 лет)

Признаки	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет	0,000001	1	0,00333
Щелочная фосфатаза, ед/л	0,000942	2	0,00667
DXA Femur Neck SD (по Z критерию)	0,002729	3	0,01
Бета кросс-лапс, нг/мл	0,007488	4	0,01333
DXA L2- L4 SD (по Z критерию)	0,012086	5	0,01667
DXA Total hip SD (по Z критерию)	0,021315	6	0,02
DXA Radius 33% SD (по Z критерию)	0,021477	7	0,02333
Трабекулярный костный индекс (TBS)	0,059387	8	0,02667
Остеокальцин, нг/мл	0,083275	9	0,03
DXA L2- L4 BMD	0,104597	10	0,03333
DXA Radius Total SD (по Z критерию)	0,237707	11	0,03667
DXA Femur Neck BMD	0,241951	12	0,04
DXA Radius 33% BMD	0,395436	13	0,04333
DXA Radius Total BMD	0,714290	14	0,04667
DXA Total hip BMD	0,756561	15	0,05

Таблица 10. Сравнение в группе нехирургического гипопаратиреоза

Признаки	p	Ранг	P ₀
Кальций общий, ммоль/л	0,000000	1	0,0125
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,000001	2	0,025
Щелочная фосфатаза, ед/л	0,000122	3	0,0375
Длительность установленного диагноза, лет	0,032098	4	0,05

Таблица 11. Сравнение в группе с рСКФ менее/более 60 мл/мин/1,73м²

Признаки	p	Ранг	P ₀
Длительность установленного диагноза, лет	0,000002	1	0,00417

Кальций общий, ммоль/л	0,000208	2	0,00833
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,000446	3	0,0125
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,002774	4	0,01667
Альфакальцидол, мкг/сут	0,003	5	0,02083
Этиология	0,020	6	0,025
Фосфор, ммоль/л	0,037797	7	0,02917
Колекальциферол, МЕ/сут	0,152	8	0,03333
Кальцитриол, мкг/сут	0,200	9	0,0375
Кальцитриол, мкг/сут	0,200424	10	0,04167
Карбонат кальция, мг/сут	0,270	11	0,04583
Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,822375	12	0,05

Таблица 12. Сравнение в группе с наличием/отсутствием структурных нарушений почек

Признаки	p	Ранг	P ₀
Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,033267	1	0,00385
этиология	0,043	2	0,00769
Фосфор, ммоль/л	0,118818	3	0,01154
Пол	0,139	4	0,01538
Длительность установленного диагноза, лет	0,158494	5	0,01923
Карбонат кальция, мг/сут	0,300	10	0,03846
Кальций общий, ммоль/л	0,390763	6	0,02308
Альфакальцидол, мкг/сут	0,406	11	0,04231
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,424845	7	0,02692
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,582195	8	0,03077
Кальцитриол, мкг/сут	0,813485	9	0,03462
Кальцитриол, мкг/сут	0,817	12	0,04615
Колекальциферол, МЕ/сут	0,918	13	0,05

Таблица 13. Сравнение по степени компенсации гипопаратиреоза

Признаки	p	Ранг	P ₀
Судороги	0	1	0,00357143
Парестезии	0	2	0,00714286
Кол-во жалоб	0	3	0,01071429
Кальций общий	0	4	0,01428571
Альбумин-скорректированный кальций	0	5	0,01785714
Кальций ионизированный	0	6	0,02142857
Фосфор	0	7	0,025
Кальциурия суточная	0	8	0,02857143
Количество осложнений	0,0261	9	0,03214286
Слабость	0,052	10	0,03571429
Мозговой туман	0,08	11	0,03928571
ПТГ	0,1615	12	0,04285714
Длительность установленного диагноза	0,4941	13	0,04642857
Боли в костях и суставах	0,698	14	0,05

Таблица 14. Сравнение по качеству жизни

Признаки	p	Ранг	P ₀
PF (физическое функционирование)	0,0056	1	0,00333
Психическая астения	0,0896	2	0,00667
РН (физическая компонента здоровья)	0,1024	3	0,01
VT (жизненная активность)	0,1318	4	0,01333
Общая астения	0,1724	5	0,01667
SF (социальное функционирование)	0,2515	6	0,02
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей)	0,3138	7	0,02333
Снижение мотивации	0,3170	8	0,02667
Физическая астения	0,3440	9	0,03
GH (общее состояние здоровья)	0,4395	10	0,03333
BP (интенсивность боли)	0,5495	11	0,03667
MN (психическое здоровье)	0,5911	12	0,04
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей)	0,6448	13	0,04333
MN (психологическая компонента здоровья)	0,6550	14	0,04667
Пониженная активность	0,8915	15	0,05

Таблица 15. Сравнение по качеству жизни и уровню магния крови

Признаки	p	Ранг	P ₀
BP (интенсивность боли)	0,0034	1	0,00333
РН (физическая компонента здоровья)	0,0042	2	0,00667
PF (физическое функционирование)	0,0131	3	0,01
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей)	0,0376	4	0,01333
Физическая астения	0,0552	5	0,01667
SF (социальное функционирование)	0,0603	6	0,02
VT (жизненная активность)	0,0724	7	0,02333
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей)	0,0771	8	0,02667
GH (общее состояние здоровья)	0,0986	9	0,03
MN (психологическая компонента здоровья)	0,1221	10	0,03333
MN (психическое здоровье)	0,4364	11	0,03667
Пониженная активность	0,4451	12	0,04
Общая астения	0,5500	13	0,04333
Психическая астения	0,6184	14	0,04667
Снижение мотивации	0,8351	15	0,05

Таблица 16. Корреляции по качеству жизни

Признак	N	r	p	Ранг	P ₀
PF (физическое функционирование) - Кальция карбонат, мг/сут	59	- 0,4647	0,0002	1	0,00025641
SF (социальное функционирование) - Сумма осложнений	64	0,3928	0,0013	2	0,000512821

VT (жизненная активность) - Длительность заболевания	63	0,33	0,0083	3	0,000769231
Снижение мотивации - Длительность заболевания	62	- 0,3302	0,0088	4	0,001025641
BP (интенсивность боли) - Магний, ммоль/л	62	- 0,3242	0,0102	5	0,001282051
RF (физическое функционирование) - Общее количество таблеток в сутки	64	- 0,3081	0,0133	6	0,001538462
Общая астения - Длительность заболевания	62	- 0,3078	0,015	7	0,001794872
Пониженная активность - Сумма осложнений	63	- 0,2917	0,0204	8	0,002051282
Психическая астения - Кальция карбонат, мг/сут	59	0,298	0,0219	9	0,002307692
MN (психологическая компонента здоровья) - Длительность заболевания	63	0,2854	0,0233	10	0,002564103
Пониженная активность - Длительность заболевания	62	- 0,2704	0,0336	11	0,002820513
Физическая астения - Кальция карбонат, мг/сут	59	0,2731	0,0363	12	0,003076923
MN (психическое здоровье) - Длительность заболевания	63	0,2594	0,0401	13	0,003333333
Общая астения - Кальция карбонат, мг/сут	59	0,2601	0,0466	14	0,003589744
RF (физическое функционирование) - Магний, ммоль/л	62	- 0,2533	0,0469	15	0,003846154
VT (жизненная активность) - Сумма осложнений	64	0,2465	0,0496	16	0,004102564
Физическая астения - Магний, ммоль/л	61		0,0505	17	0,004358974
Снижение мотивации - Кальций общ., ммоль/л	63		0,056	18	0,004615385
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Длительность заболевания	63		0,0586	19	0,004871795
MN (психологическая компонента здоровья) - Сумма осложнений	64		0,0586	20	0,005128205
SF (социальное функционирование) - Длительность заболевания	63		0,0602	21	0,005384615
Снижение мотивации - Кальций по альбумину	63		0,0641	22	0,005641026
RH (физическая компонента здоровья) - Магний, ммоль/л	62		0,0658	23	0,005897436
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,0829	24	0,006153846
RH (физическая компонента здоровья) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,089	25	0,006410256
RF (физическое функционирование) - Длительность заболевания	63		0,0989	26	0,006666667

RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Кальций по альбумину	64		0,0994	27	0,006923077
ГН (общее состояние здоровья) - Сумма осложнений	64		0,1068	28	0,007179487
МН (психическое здоровье) - Сумма осложнений	64		0,1075	29	0,007435897
VT (жизненная активность) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,1142	30	0,007692308
ГН (общее состояние здоровья) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,1169	31	0,007948718
SF (социальное функционирование) - Магний, ммоль/л	62		0,1181	32	0,008205128
Психическая астения - Сумма осложнений	63		0,1195	33	0,008461538
Общая астения - Общее количество таблеток в сутки	63		0,1296	34	0,008717949
Физическая астения - Длительность заболевания	62		0,1315	35	0,008974359
SF (социальное функционирование) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1333	36	0,009230769
Снижение мотивации - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1333	37	0,009487179
Психическая астения - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1333	38	0,00974359
Психическая астения - Длительность заболевания	62		0,1335	39	0,01
Общая астения - Кальций общ., ммоль/л	63		0,1389	40	0,01025641
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Магний, ммоль/л	62		0,1492	41	0,010512821
Психическая астения - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,1539	42	0,010769231
Общая астения - Магний, мг/сут	13		0,1584	43	0,011025641
Общая астения - Кратность приема препаратов в сутки	63		0,1600	44	0,011282051
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1654	45	0,011538462
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1654	46	0,011794872
BP (интенсивность боли) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,1697	47	0,012051282
МН (психическое здоровье) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1718	48	0,012307692
МН (психологическая компонента здоровья) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,1718	49	0,012564103
ГН (общее состояние здоровья) - Магний, мг/сут	14		0,1895	50	0,012820513

Пониженная активность - Гипотиазид, мг/сут	11		0,1897	51	0,013076923
РР (физическое функционирование) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,1908	52	0,013333333
РЕ (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Магний, мг/сут	14		0,1948	53	0,013589744
Общая астения - Сумма осложнений	63		0,2014	54	0,013846154
РР (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,2023	55	0,014102564
ГН (общее состояние здоровья) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,2025	56	0,014358974
ВР (интенсивность боли) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,2026	57	0,014615385
Пониженная активность - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,2275	58	0,014871795
РР (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,2365	59	0,015128205
VT (жизненная активность) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,2381	60	0,015384615
VT (жизненная активность) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,2538	61	0,015641026
РР (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,2598	62	0,015897436
Общая астения - Кальций по альбумину	63		0,265	63	0,016153846
ВР (интенсивность боли) - Магний, мг/сут	14		0,2748	64	0,016410256
МН (психическое здоровье) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,2858	65	0,016666667
Общая астения - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,2922	66	0,016923077
ГН (общее состояние здоровья) - Длительность заболевания	63		0,2945	67	0,017179487
Снижение мотивации - Сумма осложнений	63		0,2946	68	0,017435897
РЕ (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Сумма осложнений	64		0,301	69	0,017692308
ВР (интенсивность боли) - Длительность заболевания	63		0,3025	70	0,017948718
МН (психологическая компонента здоровья) - Магний, ммоль/л	62		0,3047	71	0,018205128
Общая астения - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,312	72	0,018461538
РЕ (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,3275	73	0,018717949
МН (психическое здоровье) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,336	74	0,018974359

VT (жизненная активность) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,3523	75	0,019230769
MH (психологическая компонента здоровья) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,3529	76	0,019487179
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,3607	77	0,01974359
SF (социальное функционирование) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,3632	78	0,02
Физическая астения - Общее количество таблеток в сутки	63		0,3657	79	0,02025641
RH (физическая компонента здоровья) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,371	80	0,020512821
Снижение мотивации - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,3739	81	0,020769231
VT (жизненная активность) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,3844	82	0,021025641
MH (психическое здоровье) - Кальций по альбумину	64		0,3856	83	0,021282051
RH (физическая компонента здоровья) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,3883	84	0,021538462
BP (интенсивность боли) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,3938	85	0,021794872
Психическая астения - Альфакальцидол, мг/сут	54		0,3951	86	0,022051282
BP (интенсивность боли) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,3972	87	0,022307692
MH (психологическая компонента здоровья) - Магний, мг/сут	14		0,3986	88	0,022564103
GH (общее состояние здоровья) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,4008	89	0,022820513
VT (жизненная активность) - Магний, ммоль/л	62		0,4043	90	0,023076923
Физическая астения - Сумма осложнений	63		0,4231	91	0,023333333
Физическая астения - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,4338	92	0,023589744
RH (физическая компонента здоровья) - Сумма осложнений	64		0,4354	93	0,023846154
Пониженная активность - Кальций общ., ммоль/л	63		0,4377	94	0,024102564
Общая астения - Гипотиазид, мг/сут	11		0,4393	95	0,024358974
SF (социальное функционирование) - Кальций по альбумину	64		0,4413	96	0,024615385
MH (психологическая компонента здоровья) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,4421	97	0,024871795
MH (психическое здоровье) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,4474	98	0,025128205
Пониженная активность - Кальций по альбумину	63		0,4509	99	0,025384615

Психическая астения - Общее количество таблеток в сутки	63		0,456	100	0,025641026
PF (физическое функционирование) - Сумма осложнений	64		0,4629	101	0,025897436
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,4676	102	0,026153846
SF (социальное функционирование) - Магний, мг/сут	14		0,4882	103	0,026410256
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,4883	104	0,026666667
BP (интенсивность боли) - Сумма осложнений	64		0,4941	105	0,026923077
BP (интенсивность боли) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,4964	106	0,027179487
Физическая астения - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,4966	107	0,027435897
RH (физическая компонента здоровья) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,501	108	0,027692308
MH (психологическая компонента здоровья) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,505	109	0,027948718
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,5112	110	0,028205128
VT (жизненная активность) - Магний, мг/сут	14		0,5138	111	0,028461538
BP (интенсивность боли) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,526	112	0,028717949
BP (интенсивность боли) - Кальций по альбумину	64		0,5295	113	0,028974359
MH (психическое здоровье) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,5319	114	0,029230769
GH (общее состояние здоровья) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,5397	115	0,029487179
Пониженная активность - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,5494	116	0,02974359
RH (физическая компонента здоровья) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,5503	117	0,03
SF (социальное функционирование) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,5507	118	0,03025641
GH (общее состояние здоровья) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,5598	119	0,030512821
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Магний, ммоль/л	62		0,5703	120	0,030769231
VT (жизненная активность) - Кальций по альбумину	64		0,5772	121	0,031025641
PF (физическое функционирование) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,5779	122	0,031282051

РФ (физическое функционирование) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,5781	123	0,031538462
Пониженная активность - Общее количество таблеток в сутки	63		0,5781	124	0,031794872
Пониженная активность - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,5868	125	0,032051282
Общая астения - Магний, ммоль/л	61		0,5948	126	0,032307692
РН (физическая компонента здоровья) - Длительность заболевания	63		0,6057	127	0,032564103
VT (жизненная активность) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,6072	128	0,032820513
ГН (общее состояние здоровья) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,6144	129	0,033076923
РР (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,6151	130	0,033333333
Физическая астения - Магний, мг/сут	13		0,6162	131	0,033589744
Физическая астения - Кальций общ., ммоль/л	63		0,6263	132	0,033846154
РН (физическая компонента здоровья) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,6366	133	0,034102564
Психическая астения - Кратность приема препаратов в сутки	63		0,6397	134	0,034358974
ГН (общее состояние здоровья) - Магний, ммоль/л	62		0,6419	135	0,034615385
Снижение мотивации - Магний, ммоль/л	61		0,6454	136	0,034871795
РН (физическая компонента здоровья) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,648	137	0,035128205
ГН (общее состояние здоровья) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,6495	138	0,035384615
РН (физическая компонента здоровья) - Кальций по альбумину	64		0,6621	139	0,035641026
Физическая астения - Гипотиазид, мг/сут	11		0,6654	140	0,035897436
Психическая астения - Гипотиазид, мг/сут	11		0,6678	141	0,036153846
SF (социальное функционирование) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,6681	142	0,036410256
РФ (физическое функционирование) - Кальцитриол, мкг/сут	5		0,6688	143	0,036666667
РФ (физическое функционирование) - Магний, мг/сут	14		0,6689	144	0,036923077
Психическая астения - Кальций по альбумину	63		0,685	145	0,037179487
Снижение мотивации - Магний, мг/сут	13		0,6986	146	0,037435897
Физическая астения - Альфакальцидол, мг/сут	54		0,7085	147	0,037692308
РН (физическая компонента здоровья) - Магний, мг/сут	14		0,7093	148	0,037948718

SF (социальное функционирование) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,7257	149	0,038205128
RF (физическое функционирование) - Альфакальцидол, мг/сут	55		0,7295	150	0,038461538
MH (психологическая компонента здоровья) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,7297	151	0,038717949
MH (психическое здоровье) - Магний, ммоль/л	62		0,7362	152	0,038974359
GH (общее состояние здоровья) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,7396	153	0,039230769
GH (общее состояние здоровья) - Кальций по альбумину	64		0,7401	154	0,039487179
Физическая астения - Кратность приема препаратов в сутки	63		0,7568	155	0,03974359
RF (физическое функционирование) - Кальций по альбумину	64		0,7575	156	0,04
BR (интенсивность боли) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,7621	157	0,04025641
MH (психологическая компонента здоровья) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,7652	158	0,040512821
Пониженная активность - Альфакальцидол, мг/сут	54		0,7732	159	0,040769231
Снижение мотивации - Гипотиазид, мг/сут	11		0,7819	160	0,041025641
MH (психологическая компонента здоровья) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,7824	161	0,041282051
VT (жизненная активность) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,7877	162	0,041538462
Физическая астения - Кальций по альбумину	63		0,791	163	0,041794872
MH (психическое здоровье) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,7944	164	0,042051282
Снижение мотивации - Общее количество таблеток в сутки	63		0,7949	165	0,042307692
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,7982	166	0,042564103
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,8158	167	0,042820513
Снижение мотивации - Альфакальцидол, мг/сут	54		0,8316	168	0,043076923
Пониженная активность - Магний, ммоль/л	61		0,836	169	0,043333333
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Кальций по альбумину	64		0,8365	170	0,043589744

RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Магний, мг/сут	14		0,8367	171	0,043846154
Психическая астения - Магний, ммоль/л	61		0,8389	172	0,044102564
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Общее количество таблеток в сутки	64		0,8445	173	0,044358974
МН (психическое здоровье) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,8474	174	0,044615385
Психическая астения - Кальций общ., ммоль/л	63		0,848	175	0,044871795
МН (психологическая компонента здоровья) - Кальций по альбумину	64		0,8528	176	0,045128205
Общая астения - Альфакальцидол, мг/сут	54		0,8537	177	0,045384615
Снижение мотивации - Кратность приема препаратов в сутки	63		0,8611	178	0,045641026
RF (физическое функционирование) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,8683	179	0,045897436
Пониженная активность - Магний, мг/сут	13		0,8745	180	0,046153846
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Длительность заболевания	63		0,8784	181	0,046410256
Снижение мотивации - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,8881	182	0,046666667
BP (интенсивность боли) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,9004	183	0,046923077
МН (психическое здоровье) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,9086	184	0,047179487
РН (физическая компонента здоровья) - Кальций общ., ммоль/л	64		0,9395	185	0,047435897
МН (психическое здоровье) - Магний, мг/сут	14		0,9425	186	0,047692308
RP (ролевое функционирование, обусловленное физической составляющей) - Сумма осложнений	64		0,9504	187	0,047948718
SF (социальное функционирование) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,9607	188	0,048205128
SF (социальное функционирование) - Гипотиазид, мг/сут	11		0,9708	189	0,048461538
Пониженная активность - Кратность приема препаратов в сутки	63		0,9725	190	0,048717949
Психическая астения - Магний, мг/сут	13		0,9726	191	0,048974359
SF (социальное функционирование) - Кальция карбонат, мг/сут	59		0,9851	192	0,049230769
RE (ролевой функционал, обусловленный эмоциональной составляющей) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,9891	193	0,049487179

МН (психологическая компонента здоровья) - Витамин Д, МЕ/нед	28		0,991	194	0,04974359
VT (жизненная активность) - Кратность приема препаратов в сутки	64		0,9968	195	0,05

Таблица 17. Сравнение по дозам препаратов и наличию/отсутствию кальцификации базальных ганглиев

Признаки	p	Ранг	P ₀
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,002605	1	0,00385
Этиология	0,003	2	0,00769
Длительность установленного диагноза, лет	0,085701	3	0,01154
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,178878	4	0,01538
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,235852	5	0,01923
Фосфор, ммоль/л	0,337203	6	0,02308
Колекальциферол, МЕ/сут	0,391	7	0,02692
Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,540115	8	0,03077
Кальцитриол, мкг/сут	0,773	9	0,03462
Альфакальцидол, мкг/сут	0,786	10	0,03846
Са <2	0,813	11	0,04231
Карбонат кальция, мг/сут	0,820	12	0,04615
Кальций общий, ммоль/л	0,823090	13	0,05

Таблица 18. Сравнение в группах с наличием/отсутствием катаракты

Признаки	p	Ранг	P ₀
Длительность заболевания	0,000361	1	0,00357
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,008713	2	0,00714
Кальций общий, ммоль/л	0,089306	3	0,01071
Колекальциферол, МЕ/сут	0,175	4	0,01429
Пол	0,222	5	0,01786
Са <2	0,237	6	0,02143
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,287712	7	0,025
Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,430846	8	0,02857
Кальцитриол, мкг/сут	0,456	9	0,03214
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,458909	10	0,03571
Этиология	0,595	11	0,03929
Альфакальцидол, мкг/сут	0,618	12	0,04286
Карбонат кальция, мг/сут	0,834	13	0,04643
Фосфор, ммоль/л	0,901447	14	0,05

Таблица 19. Сравнение в группах с наличием/отсутствием психоневрологических нарушений

Признаки	p	Ранг	P ₀
Кальцификация головного мозга	0,008	1	0,00625
Кальций общий, ммоль/л	0,094983	2	0,0125
Фосфор, ммоль/л	0,139552	3	0,01875
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	0,185243	4	0,025

Кальциурия суточная, ммоль/сут	0,215255	5	0,03125
Уровень Паратгормона на момент диагноза	0,395760	6	0,0375
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,742914	7	0,04375
Длительность установленного диагноза, лет	0,870350	8	0,05

Таблица 20. Сравнение суточных профилей здоровых

Признаки	p	Ранг	P ₀
Частота достижения РИ по общему кальцию	0	1	0,005
25(ОН)D, нг/мл	0,005	2	0,01
09:40-17:40	0,044	3	0,015
09:40-17:40	0,059	4	0,02
Кальций общий, ммоль/л	0,126	5	0,025
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	0,221	6	0,03
23:40-07:40	0,327	7	0,035
23:40-07:40	0,414	8	0,04
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	0,508	9	0,045
Частота достижения РИ по альбумин-скорр. кальцию	0,539	10	0,05

Таблица 21. Сравнение суточных профилей пациентов с гипопаратиреозом

Признаки	p	Ранг	P ₀
25(ОН)D, нг/мл	0,001	1	0,00417
Частота достижения РИ по общему кальцию	0,049	2	0,00833
Общий кальций, ммоль/л	0,150	3	0,0125
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	0,254	4	0,01667
Время в целевом диапазоне, часы по общему кальцию	0,308	5	0,02083
Время нахождения в гипокальциемии, часы по общему кальцию	0,320	6	0,025
Возраст	0,481	7	0,02917
Частота достижения РИ по альбумин-скорр. кальцию	0,517	8	0,03333
Время в целевом диапазоне, часы по альбумин-скорр. кальцию	0,567	9	0,0375
Пол	0,658	10	0,04167
Время нахождения в гипокальциемии, часы по альбумин-скорр. кальцию	0,663	11	0,04583
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	0,998	12	0,05