

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.447-055.2-06:616.71

**БРУЦКАЯ-СТЕМПКОВСКАЯ**  
**Елена Вениаминовна**

**ХАРАКТЕРИСТИКИ КОСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ЖЕНЩИН  
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ, ОБОСНОВАНИЕ  
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Шепелькевич Алла Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Хрыщанович Владимир Янович**, доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Кундер Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 июня 2019 года в 13<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, телефон 277-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» мая 2019 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.10  
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

## ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой клинко-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся в результате гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными паращитовидными железами (ПЩЖ) и проявляющийся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Медико-социальная значимость ПГПТ определяется развитием его тяжелых осложнений: остеопороз и ассоциированные переломы, нефролитиаз, хроническая почечная недостаточность, желчекаменная болезнь (ЖКБ), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (ДПК), которые обуславливают потерю трудоспособности, рост инвалидности и смертности.

В странах Западной Европы и США распространенность ПГПТ в популяции составляет 0,2–1 : 100 человек, у женщин в менопаузе – до 2 : 100 человек [В. L. Langdahl, 2012; К. Zanocco, 2017]. В Российской Федерации заболевание регистрируется с частотой 0,0025–0,02 на 100 человек в год в зависимости от пола, возраста и региона [Н. Г. Мокрышева, 2013]. По результатам учета заболеваний эндокринной системы в Республике Беларусь общая заболеваемость ПГПТ в 2014 году составила 0,00155 : 100 человек, что свидетельствует о недостаточной выявляемости ПГПТ в белорусской популяции.

В странах с внедренным скринингом кальциемии удельный вес мягких форм ПГПТ достигает 75–80%. В странах, где отсутствуют национальные программы по скринингу гиперкальциемии, в том числе в Республике Беларусь, до настоящего времени в общей структуре ПГПТ преобладают манифестные формы, сопровождающиеся множественными осложнениями.

ПГПТ – одна из частых причин вторичного остеопороза и ассоциированных переломов [А. Khan, 2000]; костные проявления выявляются до 92,2% пациентов с ПГПТ [С. Cipriani, 2015; Е. Castellano, 2016; Я. А. Дубровина, 2009]. Ранняя диагностика ПГПТ основана на выявлении гиперкальциемии, являющейся диагностическим лабораторным маркером ПГПТ [J. P. Bilezikian, 2014].

В настоящее время продолжают исследования особенностей костного метаболизма и костных проявлений ПГПТ, в том числе у женщин в постменопаузальном периоде. Наиболее эффективной стратегией предупреждения формирования и прогрессирования осложнений заболевания являются своевременные его диагностика и лечение, что обуславливает необходимость выполнения научного исследования с целью изучения характеристик костных проявлений ПГПТ на основании современных методологических подходов и оптимизации алгоритма диагностики заболевания.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Научное направление диссертационного исследования соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 годы «Медицина, медицинская техника и технологии, фармация» № 886 от 09.06.2010, пункт 20 «Профилактика заболеваний», (подпункт «Критические технологии: профилактика неинфекционных и инфекционных болезней»), пункт 21 «Диагностика и лечение заболеваний» (подпункт «Диагностика и лечение неинфекционных заболеваний»). Тема диссертации соответствует пункту 1.3 перечня приоритетных направлений научных исследований в области медицины и фармации на 2016–2020 годы (утверждена постановлением Совета Министров Республики Беларусь №190 от 12.03.2015).

**Цель исследования:** выявить характеристики костных проявлений ПГПТ на основании оценки количественных и качественных параметров состояния костной прочности осевого и периферического скелета, фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма и обосновать этапность ранней диагностики заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить количественные и качественные параметры состояния костной прочности осевого и периферического скелета, фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма и их влияние на формирование остеопатии при ПГПТ у женщин в постменопаузальном периоде.
2. Определить характеристики морфометрических деформаций позвоночника (МДП) у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде.
3. Установить частоту встречаемости (ЧВ) гиперкальциемии и ПГПТ; выявить состояния, ассоциированные с гиперкальциемией.
4. Обосновать необходимость раннего выявления ПГПТ и оптимизировать алгоритм диагностики заболевания на основании результатов сплошного исследования гиперкальциемии и одномоментного исследования ПГПТ у женщин в постменопаузальном периоде.

### **Научная новизна**

Установлены данные о частоте встречаемости гиперкальциемии, определены группы риска по развитию гиперкальциемии, проведено экономическое обоснование скрининга гиперкальциемии у женщин в возрасте 51–70 лет и в группах риска (наличие одного и более факторов, ассоциированных с ПГПТ).

Определены частота встречаемости и особенности манифестации ПГПТ по данным сплошного исследования.

У пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде получены новые данные о снижении минеральной плотности кости (МПК) в области первого и второго поясничных позвонков.

Установлены морфологические характеристики и факторы риска МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде.

Выявлено снижение содержания остеопротегерина (OPG) сыворотки крови и его ассоциативная связь с низкой костной массой в области дистальной трети лучевой кости.

**Объект исследования:** в исследование ПГПТ включены 187 женщин в постменопаузальном периоде (124 пациентки с ПГПТ, 63 – контрольная группа); в сплошное исследование кальциемии – 1207 человек.

**Предмет исследования:** биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена (кальций общий ( $Ca_{\text{общ}}$ ) и ионизированный ( $Ca^{++}$ ), фосфат, ПТГ, 25(OH)D) и метаболизма костной ткани (остеокальцин, В-СТх и OPG), денситограммы, паспорта здоровья, медицинская документация, опросники.

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

1. У 74,2% женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде выявлена низкая МПК осевого скелета с локализацией преимущественных потерь МПК в дистальной трети лучевой кости ( $p < 0,05$ ) и в области L1 и L2 ( $p < 0,001$ ) на фоне гиперкальциемии ( $U = 456,0$ ,  $p < 0,001$ ) и повышенного содержания ПТГ ( $U = 31,0$ ,  $p < 0,001$ ), снижения содержания остеопротегерина ( $U = 114,5$ ,  $p < 0,001$ ) и витамина Д ( $U = 944,0$ ,  $p = 0,014$ ).

2. У женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде установлено достоверное увеличение частоты формирования морфометрических деформаций позвоночника ( $F = 0,10$ ,  $p = 0,005$ ) по сравнению с группой контроля, с преимущественной локализацией в области Th4–Th10 и ассоциацией с манифестной формой ПГПТ (ОШ = 5,0; 1,2–20,9;  $F = 0,13$ ,  $p = 0,005$ ), снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (ОШ = 6,3; 2,6–15,3;  $F = 0,18$ ,  $p = 0,030$ ), роста на 3 см и более (ОШ = 3,6; 1,3–9,8;  $\chi^2 = 4,20$ ,  $p = 0,040$ ) и снижения содержания витамина Д в сыворотке крови менее 10 нг/мл (ОШ = 4,8; 1,9–12,5;  $\chi^2 = 5,04$ ,  $p = 0,025$ ).

3. ЧВ гиперкальциемии составила  $2,6 \pm 0,15$  случаев на 100 человек с увеличением ЧВ у женщин в возрастной группе 51–70 лет до  $5,3 \pm 1,15$  на 100 человек ( $\chi^2 = 6,90$ ,  $p = 0,009$ ). Выявление гиперкальциемии ассоциировано с повышенным риском переломов (ОШ = 4,7; 3,1–7,1;  $\chi^2 = 20,97$ ,  $p < 0,001$ ), мочекаменной болезни (ОШ = 4,6; 2,9–7,4;  $\chi^2 = 19,48$ ,  $p < 0,001$ ), желчекаменной болезни (ОШ = 8,2; 5,4–12,6;  $\chi^2 = 43,55$ ,  $p < 0,001$ ), язвенной болезни желудка и ДПК (ОШ = 6,7; 4,1–10,8;  $\chi^2 = 31,86$ ,  $p < 0,001$ ), гастрита (ОШ = 10,2; 8,6–12,1;  $\chi^2 = 33,32$ ,  $p < 0,001$ ), сахарного диабета 2 типа (ОШ = 7,0;

4,7–10,4;  $\chi^2 = 36,28$ ,  $p < 0,001$ ), артериальной гипертензии (ОШ = 5,0; 4,3–5,8;  $\chi^2 = 10,83$ ,  $p = 0,001$ ).

Наиболее частой причиной гиперкальциемии является ПГПТ. ЧВ ПГПТ составила  $1,2 \pm 0,32$  на 100 человек, с увеличением у женщин в возрасте 51–70 лет до  $3,4 \pm 0,94$  на 100 человек ( $\chi^2 = 8,05$ ,  $p = 0,005$ ).

4. На основании установленных целевых категорий пациентов для исследования уровня кальциемии (наличие одного и более факторов, ассоциированных с гиперкальциемией; женщины в возрасте 51–70 лет), обосновано применение четырехэтапного алгоритма диагностики ПГПТ, обеспечивающего снижение затрат на выявление 1 случая гиперкальциемии у женщин в возрасте 51–70 лет на 51,4%, в группах риска – на 60%.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Диссертация является самостоятельным научным исследованием автора. Совместно с научным руководителем определены тема диссертации, цель, задачи, сформулированы положения, выносимые на защиту. Соискателем проведены патентно-информационные изыскания и анализ литературы, спланирован и организован отбор пациентов, сформированы базы данных, проведены анализ и интерпретация полученных результатов. Результаты исследования костных проявлений ПГПТ изложены в публикациях [3, 6, 7, 10–14], степень участия – 90–95%, данные об особенностях формирования и факторах риска МДП изложены в статье [6], степень участия – 95%, результаты исследования остеопротегерина изложены в публикациях [5, 25, 27], степень участия – 100%, в публикациях [24, 26] степень участия 95%. Исследование содержания витамина Д изложены в публикациях [6, 28], степень участия – 95%. Данные о ЧВ ПГПТ, ЧВ гиперкальциемии и ассоциированных состояниях опубликованы в статьях [4, 8], степень участия – 95%, в тезисах докладов [18–23], степень участия – 95–100%, инструкции по применению [29], степень участия – 85%.

#### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты диссертационного исследования были представлены на ежегодных Всемирных конгрессах по остеопорозу, остеоартриту и костно-мышечным заболеваниям (2014–2018); Европейских конгрессах эндокринологов (2013–2018), Международном конгрессе эндокринологов (Кейптаун, ЮАР, 2018); Международной Федерации по изучению сахарного диабета (Абу-Даби, ОАЭ, 2017); 22-м (Будапешт, Венгрия, 2018) и 23-м (Минск, 2018) курсах последипломого образования Европейского общества эндокринологов; 1-й международной научно-практической конференции СНГ «Эндокринология в современном мире» (Москва, Россия, 2013), II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии»

(Москва, Россия, 2014), научной сессии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2015, 2017), Минской городской конференции эндокринологов (Минск, 2017), Втором Полесском Урологическом форуме (Гомель, 2018).

Результаты диссертационного исследования использованы для создания 1 инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения. Применение в практической деятельности подтверждено 10 актами внедрения новых методов в работу учреждений здравоохранения, использование в учебной деятельности подтверждено актом внедрения результатов научных исследований в учебный процесс в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

### **Опубликование результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (5,0 авторских листа), 1 статья в сборниках республиканских конференций (0,5 авторских листа), 19 тезисов в сборниках международных конференций (0,1 авторских листа), 1 инструкция по применению. Без соавторов опубликованы 4 научные работы (0,7 авторских листа), из них 1 статья в рецензируемых научных журналах (0,6 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы – результаты собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений, изложена на русском языке на 102 страницах, содержит 56 таблиц, 16 рисунков, 12 приложений. Список использованной литературы включает 167 источников: 22 русскоязычных и 145 зарубежных авторов, список публикаций автора.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационное исследование проведено в УО «Белорусский государственный медицинский университет» в два этапа.

**I этап** → одномоментное исследование фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма, МПК у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде ( $n = 124$ , средний возраст  $64,4 \pm 7,59$  года), и группы контроля (женщины в постменопаузальном периоде без патологии эндокринной системы и остеопороза по данным двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА),  $n = 63$ , средний возраст  $62,3 \pm 6,29$  года).

– Одномоментное рандомизированное исследование OPG у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде ( $n = 31$ ), группа контроля ( $n = 17$ ).

– Одномоментное рандомизированное исследование МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде ( $n = 43$ , группа контроля  $n = 31$ ).

**Критерии включения:** женщины с ПГПТ в постменопаузальном периоде.

**Критерии исключения:** возраст старше 80 лет, длительность менопаузы менее 1 года, травмы позвоночника в анамнезе, СКФ менее 30 мл/мин, сопутствующие заболевания, ассоциированные со снижением МПК.

**II этап** → сплошное эпидемиологическое исследование кальциемии, проведенное в УЗ «31-я городская поликлиника» 6 апреля–5 мая 2015 г. ( $n = 1207$ ; 892 женщины, 315 мужчин, средний возраст –  $53,9 \pm 17,25$  лет). Пациентам с гиперкальциемией ( $n = 31$ ) проведено углубленное обследование для установления этиологии гиперкальциемии. Для выявления заболеваний и состояний, ассоциированных с гиперкальциемией, использовался паспорт здоровья пациента, созданный автоматизированной информационной системой «Поликлиника» (разработчик ЗАО «МАПСОФТ», Республика Беларусь). Учитывалось наличие мочекаменной болезни (МКБ), желчекаменной болезни (ЖКБ), гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (ДПК), сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), переломов и онкологических заболеваний.

Биохимическое исследование сыворотки крови при проведении сплошного исследования кальциемии осуществлялось арсенальным методом на многоканальном биохимическом автоматическом анализаторе AU-400 («Olimpus», Япония, 2008), реагенты «Beckman-Coulter» (США).

Определение ПТГ, остеокальцина, В-СТх и 25(ОН)D в сыворотке крови проводилось на иммуноферментном автоматизированном анализаторе Cobos 6000 («Roche Diagnostics», Германия, 2014), реагенты «Roche Diagnostics». Исследование OPG – методом иммуноферментного анализа реагентами Human Osteoprotegerin ELISA («Bender MedSystems», Австрия) на микропланшетном фотометре Sunrise («Tecan», Австрия, 2014).

Исследование МПК проводили методом ДРА в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» на денситометре «Prodigy Lunar» («General Electric», США, 2004). Выявление МДП проводили на основе метода Н. К. Genant и соавт., 1993 г. с оценкой грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции (приложение Lateral Vertebral Assessment (LVA)). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10 («StatSoft», США, лицензия № ВХХR207F383502FA-D).

### **Результаты собственных исследований**

**1. Клинико-диагностические особенности ПГПТ у женщин в постменопаузальном периоде по результатам одномоментного**



**исследования.** Клинико-лабораторная характеристика женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде и группы контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Клинико-лабораторная характеристика пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде и лиц группы контроля, (LQ-UQ)

Параметр	Женщины с ПГПТ, n = 124	Группа контроля, n = 63	Статистическая значимость различий	
			t = 1,9	p = 0,058
Возраст, лет, $M \pm m$	64,4 $\pm$ 7,592	62,3 $\pm$ 6,287	t = 1,9	p = 0,058
Возраст манифестации менопаузы, лет	51 (50–53)	51 (50–52)	U = 3677,0	p = 0,514
Длительность менопаузы, лет	12 (7–18)	10 (6–14)	U = 504,5	p = 0,022
Рост, м	1,60 (1,57–1,65)	1,61 (1,58–1,65)	U = 3657,0	p = 0,478
Масса, кг	75 (67–85)	76 (70–89)	U = 3556,0	p = 0,318
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (25,8–32,7)	30,0 (27,1–34,0)	U = 3578,5	p = 0,350
Белок, г/л	73 (69–76)	72 (71–75)	U = 1733,0	p = 0,798
Холестерин общий, ммоль/л	6,3 (5,5–7,0)	5,9 (5,3–7,0)	U = 1492,0	p = 0,341
Триглицериды, ммоль/л	1,52 (1,06–2,01)	1,37 (1,14–1,87)	U = 1127,0	p = 0,732
Са <sub>общ</sub> , ммоль/л	2,75 (2,66–2,88)	2,47 (2,40–2,53)	U = 456,0	<b>p &lt; 0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	0,9 (0,8–1,1)	1,2 (1,0–1,3)	U = 628,0	<b>p &lt; 0,001</b>
Са <sup>++</sup> , ммоль/л	1,24 (1,14–1,30)	1,03 (0,96–1,19)	U = 214,5	<b>p &lt; 0,001</b>
ЩФ, МЕ/л	127,5 (94,0–204,0)	83,0 (69,0–95,3)	U = 234,0	<b>p &lt; 0,001</b>
ПТГ, пг/мл	116,7 (88,5–186,2)	40,2 (31,2–54,9)	U = 31,0	<b>p &lt; 0,001</b>
Остеокальцин, нг/мл	34,7 (20,3–49,4)	24,0 (16,0–24,7)	U = 727,0	<b>p = 0,005</b>
В-СТх, нг/мл	0,675 (0,372–1,460)	0,458 (0,298–0,626)	U = 566,0	<b>p = 0,008</b>
25(ОН)D, нг/мл	15,9 (10,8–21,1)	20,9 (16,5–24,6)	U = 944,0	<b>p = 0,014</b>
L1-L4, г/см	0,992 (0,854–1,132)	1,101 (0,992–1,272)	U = 2349,5	<b>p &lt; 0,001</b>
ПОБ, г/см	0,914 (0,810–0,994)	0,938 (0,874–1,048)	U = 2906,5	<b>p = 0,005</b>
Луч 33 %, г/см	0,703 (0,617–0,826)	0,814 (0,752–0,869)	U = 740,0	<b>p = 0,001</b>

Пациентки обеих групп были сопоставимы по клиническим, антропометрическим и анамнестическим данным (возрасту, манифестации и длительности менопаузы). У женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде установлено значимое повышение кальциемии (p < 0,001), ПТГ (p < 0,001), щелочной фосфатазы (ЩФ) (p < 0,001), остеокальцина (p = 0,005), В-СТх (p = 0,008), снижение содержания фосфора (p < 0,001) и 25(ОН)D (p = 0,014); значимое снижение МПК поясничного отдела позвоночника (ПОП) (p < 0,001), проксимального отдела бедра (ПОБ) (p = 0,005) и дистальной трети лучевой кости (p = 0,001) по сравнению с группой контроля.

Средний возраст манифестации ПГПТ составил 60,86 $\pm$ 7,18 лет. Удельный вес манифестных форм – 62,6%, мягких – 37,4%, что свидетельствует о высокой распространенности манифестного ПГПТ в исследуемой группе.

У женщин в постменопаузальном периоде с ПГПТ были зарегистрированы: низкая МПК – 74,2%, переломы – 34,4%, ЖКБ – 25,0%, МКБ – 40,5%, язвенная болезнь желудка и ДПК – 19,4%, гастрит – 58,9%, АГ – 62,1%. Выявлено значимое увеличение количества переломов в анамнезе у пациенток с ПГПТ

в постменопаузальном периоде (ОШ = 3,19; 1,66–6,11;  $\chi^2 = 7,27$ ,  $p = 0,007$ ) в сравнении с группой контроля.

При углубленном исследовании особенностей костных потерь в области ПОБ у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде установлено значимое снижение МПК в зоне шейки бедра (0,819 (0,747–0,902) по сравнению с группой контроля (0,845 (0,802–0,937);  $U = 2909,5$   $p = 0,030$ ).

Для выявления возможных различий в потерях МПК между дистальной третью лучевой кости, ПОП и ПОБ использовали метод рангового дисперсионного анализа по Фридмену (рисунок 1).

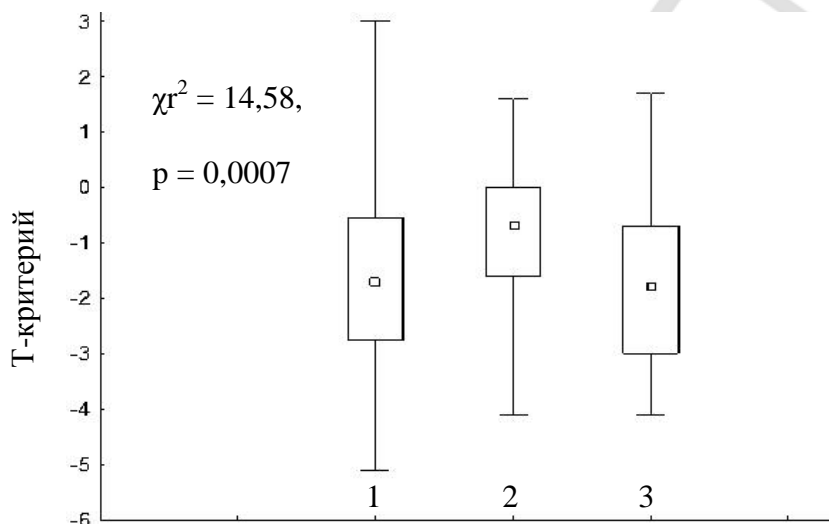


Рисунок 1. – Сравнительный анализ МПК в ПОП (1), ПОБ (2), дистальной трети лучевой кости (3) у женщин с ПГПТ, Т-критерий

Для верификации преимущественного снижения МПК в дистальной трети лучевой кости у пациенток с ПГПТ проведено парное сравнение МПК с применением теста Вилкоксона (таблица 2).

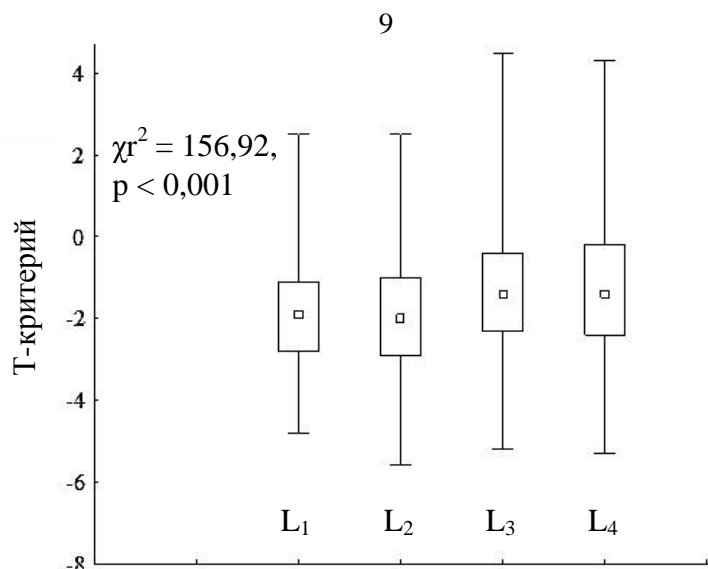
Таблица 2. – Сравнительный анализ МПК дистальной трети лучевой кости с ПОП и ПОБ у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде, Т-критерий

МПК, Т-кр.	Статистическая значимость различий	
L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> vs луч <sub>33%</sub>	T = 631,0	<b>p = 0,037</b>
ПОБ vs луч <sub>33%</sub>	T = 225,0	<b>p &lt; 0,001</b>

У женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде выявлено преимущественное снижение МПК в дистальной трети лучевой кости по сравнению с ПОП и ПОБ ( $p < 0,05$ ). Изолированная остеопения в дистальной трети лучевой кости установлена у 11,3%, остеопороз – у 16,1% пациенток.

При проведении анализа минеральной плотности поясничных позвонков низкая МПК в L<sub>1</sub> выявлена в 74,2%, в L<sub>2</sub> – 72,8%, в L<sub>3</sub> – у 57,3%, в L<sub>4</sub> – 56,5%.

При проведении сравнения МПК поясничных позвонков с использованием метода рангового дисперсионного анализа по Фридмену установлены значимые различия в МПК поясничных позвонков ( $p < 0,001$ ) у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Сравнительная характеристика МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у пациенток с ПГПТ, Т-критерий**

Для локализации преимущественного снижения МПК ПОП проведено попарное сравнение МПК с использованием теста Вилкоксона (таблица 3).

**Таблица 3. – Сравнительный анализ потери МПК по поясничным позвонкам у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде, Т-критерий**

МПК, Т-кр.	Статистическая значимость различий	
L <sub>2</sub> vs L <sub>1</sub>	T = 2406,0	p = 0,080
L <sub>3</sub> vs L <sub>1</sub>	T = 2480,0	<b>p &lt; 0,001</b>
L <sub>4</sub> vs L <sub>1</sub>	T = 2360,0	<b>p &lt; 0,001</b>
L <sub>3</sub> vs L <sub>2</sub>	T = 540,0	<b>p &lt; 0,001</b>
L <sub>4</sub> vs L <sub>2</sub>	T = 758,0	<b>p &lt; 0,001</b>
L <sub>4</sub> vs L <sub>3</sub>	T = 2882,0	p = 0,121

Установлено значимое снижение МПК в L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> по сравнению с другими позвонками (p < 0,001).

Содержание витамина Д у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде было достоверно ниже (15,9 (10,8–21,1)), чем у женщин контрольной группы (20,9 (16,5–24,6), U = 944,0, p = 0,014). Доля лиц с недостаточностью ( $\chi^2 = 9,69$ , p = 0,002) и дефицитом витамина Д ( $\chi^2 = 11,22$ , p = 0,001) была достоверно выше среди пациенток с ПГПТ по сравнению с группой контроля.

## **2. Оценка МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде.**

Проведено одномоментное рандомизированное контролируемое исследование женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде (n = 43, средний возраст 63,4±7,06 лет) и группы контроля (n = 31, средний возраст 60,8±5,49 лет). Удельный вес МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде – 33,3%, что достоверно выше, чем в группе контроля – 6,5% (ОШ = 7,25; 1,78–29,6; F = 0,1, p = 0,005). МДП 1 степени выявлены в 64,3%, 2 степени – в 28,6%, МДП 3 степени – в 7,1%. У 28,6% пациенток зарегистрировано более 1 МДП. Клиновидные деформации выявлены в 50,0%, двояковогнутые – в 40,0%, компрессионные – в 9,0% случаев. 91% всех выявленных МДП были

локализованы в сегментах Th4–Th10. Максимальное количество МДП – 45,5% зарегистрировано в сегментах Th6–Th7, анатомически представляющих собой максимальную выпуклость грудного кифоза.

**Факторы риска развития МДП.** Для выявления факторов, потенциально ассоциированных с МДП, был проведен анализ ЧВ общепопуляционных факторов риска остеопороза и факторов, влияющих на патогенез ПГПТ, у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде с МДП и без МДП. Риск выявления МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде был достоверно выше при манифестных формах ПГПТ (ОШ = 5,0; 1,2–20,9;  $F = 0,13$ ,  $p = 0,005$ ); при снижении рСКФ менее 60 мл/мин (ОШ = 6,3; 2,6–15,3;  $F = 0,18$ ,  $p = 0,030$ ); при снижении роста на 3 см и более (ОШ = 3,6; 1,3–9,8;  $\chi^2 = 4,20$ ,  $p = 0,040$ ); на фоне снижения содержания витамина Д в сыворотке крови менее 10 нг/мл (ОШ = 4,8; 1,9–12,5;  $\chi^2 = 5,04$ ,  $p = 0,025$ ).

У женщин с ПГПТ и МДП выявлено снижение витамина Д менее 30 нг/мл в 100%, менее 20 нг/мл – в 71,4%, менее 10 нг/мл – в 50% случаев.

**3. Исследование содержания остеопротегерина сыворотки крови.** Проведено одномоментное рандомизированное контролируемое исследование 31 женщины с ПГПТ в постменопаузальном периоде (средний возраст  $63,4 \pm 6,25$  лет), группа контроля – 17 практически здоровых женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст  $60,6 \pm 6,25$  лет). Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по антропометрическим и анамнестическим данным. Выявлено достоверное снижение OPG у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде (74 (62–82)) по сравнению с группой контроля (100 (77–123);  $U = 114,5$ ,  $p < 0,001$ ).

Для выявления возможной связи содержания OPG у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде с антропометрическими, анамнестическими, лабораторными данными и показателями МПК использовался корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), были проанализированы 34 параметра. Установлена прямая сильная статистически значимая корреляционная связь между уровнем OPG и МПК дистальной трети лучевой кости ( $p < 0,01$ ), прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь между уровнем OPG и МПК шеек бедренных костей ( $p < 0,05$ ). Выявлена обратная средней силы статистически значимая корреляционная связь между содержанием OPG и уровнем ПТГ ( $r_s = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), общего кальция ( $r_s = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), ионизированного кальция ( $r_s = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ) и В-СТх ( $r_s = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Для изучения возможной ассоциации уровня OPG с низкой МПК и риском переломов пациентки с ПГПТ были ранжированы по уровню OPG. В настоящее время содержание OPG сыворотке крови в разных возрастных группах продолжает изучаться, референсные интервалы не установлены. Для

формирования референсного интервала использовался 5–95 перцентиль концентрации ОРГ у здоровых лиц контрольной группы. Уровень ОРГ лиц контрольной группы 77–123 пг/мл принят за нормальный уровень ОРГ для данной возрастной группы в проводимом исследовании. Пациентки с ПГПТ и уровнем ОРГ ниже 77 пг/мл отнесены к 1 подгруппе, пациентки с уровнем ОРГ 77–123 пг/мл – ко 2 подгруппе, лица контрольной группы с уровнем ОРГ 77–123 пг/мл – к 3 подгруппе (таблица 4).

Таблица 4. – Распределение низкой МПК у пациенток с низким и нормальным уровнем ОРГ, % (абс.)

Локализация низкой МПК	1 подгруппа, низкий ОРГ, n = 15	2 подгруппа, норма ОРГ, n = 13	3 подгруппа, (контроль), n = 10	Статистическая значимость различий
ПОБ	53,3 (8)	46,1 (6)	0,0 (0)	$\chi^2_{1-2} = 0,14$ , $p_{1-2} = 0,705^*$ , $F_{2-3} = 0,27$ , $p_{2-3} = 0,017^{**}$ , $F_{1-3} = 0,31$ , $p_{1-3} = 0,006^{***}$
ПОП	73,3 (11)	69,2 (9)	10,0 (1)	$\chi^2_{1-2} = 0,06$ , $p_{1-2} = 0,811$ , $F_{2-3} = 0,35$ , $p_{2-3} = 0,007$ , $F_{1-3} = 0,39$ , $p_{1-3} = 0,003$
Луч <sub>33%</sub>	93,3 (14)	53,8 (7)	0,0 (0)	$\chi^2_{1-2} = 5,79$ , $p_{1-2} = 0,016$ , $F_{2-3} = 0,34$ , $p_{1-3} = 0,007$ , $F_{1-3} = 0,85$ , $p_{2-3} < 0,001$

Примечание – \*  $\chi^2_{1-2}$ ,  $p_{1-2}$  – статистическая значимость различий между 1 и 2 подгруппами; \*\*  $F_{2-3}$ ,  $p_{2-3}$  – статистическая значимость различий между 2 и 3 подгруппами; \*\*\*  $F_{1-3}$ ,  $p_{1-3}$  – статистическая значимость различий между 1 и 3 подгруппами.

В подгруппе женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде и низким уровнем ОРГ сыворотки крови низкая МПК в дистальной трети луча встречалась достоверно чаще по сравнению с подгруппой женщин с ПГПТ и нормальным уровнем ОРГ сыворотки крови ( $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,016$ ).

Анализ частоты переломов в анамнезе в зависимости от уровня ОРГ представлен в таблице 5.

Таблица 5. – Распределение переломов в анамнезе у пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде с низким и нормальным уровнем ОРГ, % (абс.)

Параметр	1 подгруппа, низкий ОРГ, n = 15	2 подгруппа, норма ОРГ, n=13	3 подгруппа, (контроль), n = 10	Статистическая значимость различий
Количество переломов	93,3 (14)	53,8 (7)	40,0 (4)	$\chi^2_{1-2} = 5,79$ , $p_{1-2} = 0,016^*$ $F_{2-3} = 0,02$ , $p_{2-3} = 0,407^{**}$ $F_{1-3} = 0,21$ , $p_{1-3} = 0,023^{***}$

Примечание – \*  $\chi^2_{1-2}$ ,  $p_{1-2}$  – статистическая значимость различий между 1 и 2 подгруппами; \*\*  $F_{2-3}$ ,  $p_{2-3}$  – статистическая значимость различий между 2 и 3 подгруппами; \*\*\*  $F_{1-3}$ ,  $p_{1-3}$  – статистическая значимость различий между 1 и 3 подгруппами.

Удельный вес переломов в анамнезе у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде в подгруппе с низким содержанием ОРГ сыворотки крови был значимо выше по сравнению с подгруппой пациенток

с нормальным содержанием OPG ( $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,016$ ) и по сравнению с группой контроля ( $F = 0,21$ ,  $p = 0,023$ ).

**4. ЧВ гиперкальциемии и ПГПТ.** С целью изучения ЧВ гиперкальциемии, ЧВ ПГПТ и выделения групп повышенного риска гиперкальциемии проведено сплошное эпидемиологическое исследование кальциемии ( $n = 1207$ ). Распределение обследованных лиц в зависимости от возраста представлено в таблице 6.

Таблица 6. – Распределение обследованных лиц в зависимости от возраста

Возрастные подгруппы	n	Женщины		Мужчины	
		n	%	n	%
До 20 лет	13	11	0,9	2	0,2
21–30 лет	141	113	9,4	28	2,3
31–40 лет	170	135	11,2	35	2,9
41–50 лет	138	94	7,8	44	3,6
51–60 лет	227	164	13,6	63	5,2
61–70 лет	311	213	17,6	98	8,1
71–80 лет	166	129	10,7	37	3,1
81–90 лет	39	32	2,7	7	0,6
Старше 90 лет	2	1	0,08	1	0,08

Гиперкальциемия выявлена у 31 человека (23 женщины (средний возраст  $62,0 \pm 9,30$  лет, 8 мужчин (средний возраст  $46,6 \pm 14,07$  лет). ЧВ гиперкальциемии составила  $2,6 \pm 0,15$  случаев на 100 человек, гендерные различия не выявлены ( $p = 0,17$ ). ЧВ гиперкальциемии достоверно выше у лиц старше 50 лет ( $3,5 \pm 0,67$  против  $1,1 \pm 0,48$  на 100 человек;  $\chi^2 = 6,61$ ,  $p = 0,010$ ). У лиц до 50 лет гиперкальциемия чаще встречается у мужчин ( $3,7 \pm 1,8$ ) по сравнению с женщинами ( $0,3 \pm 0,28$ ;  $F = 0,02$ ,  $p = 0,012$ ). В подгруппе лиц старше 50 лет гендерных различий не выявлено ( $F = 0,003$ ,  $p = 0,999$ ).

До 40 лет и после 80 лет случаев гиперкальциемии не зарегистрировано. Наибольший удельный вес гиперкальциемии выявлен у женщин в возрастных подгруппах 51–60 лет (19,4%) и 61–70 лет (45,2%), в связи с чем эти подгруппы были объединены в группу 51–70 лет. Анализ ЧВ гиперкальциемии в возрастной группе 51–70 лет по сравнению с аналогичным показателем у лиц женского пола, а также всей обследованной выборки представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Сравнительный ЧВ гиперкальциемии в возрастной группе 51–70 лет с аналогичным показателем у лиц женского пола и всей обследованной выборки, % (абс.)

Группа пациентов	Гиперкальциемия	Женщины 51–70 лет, n = 377	Статистическая значимость различий	ОИШ ( $\pm 95\%$ ДИ)
Женщины, n = 892	2,6 (23)	5,3 (20)	$\chi^2 = 6,02$ , $p = 0,014$	2,1 (1,2–3,8)
Общая выборка, n = 1207	2,6 (31)		$\chi^2 = 6,90$ , $p = 0,009$	2,1 (1,2–3,7)

У женщин в возрасте 51–70 лет ЧВ гиперкальциемии  $5,3 \pm 1,15$  на 100 человек, что достоверно выше, чем в общей выборке ( $p = 0,009$ ), и является основанием для скрининга гиперкальциемии у женщин в возрасте 51–70 лет.

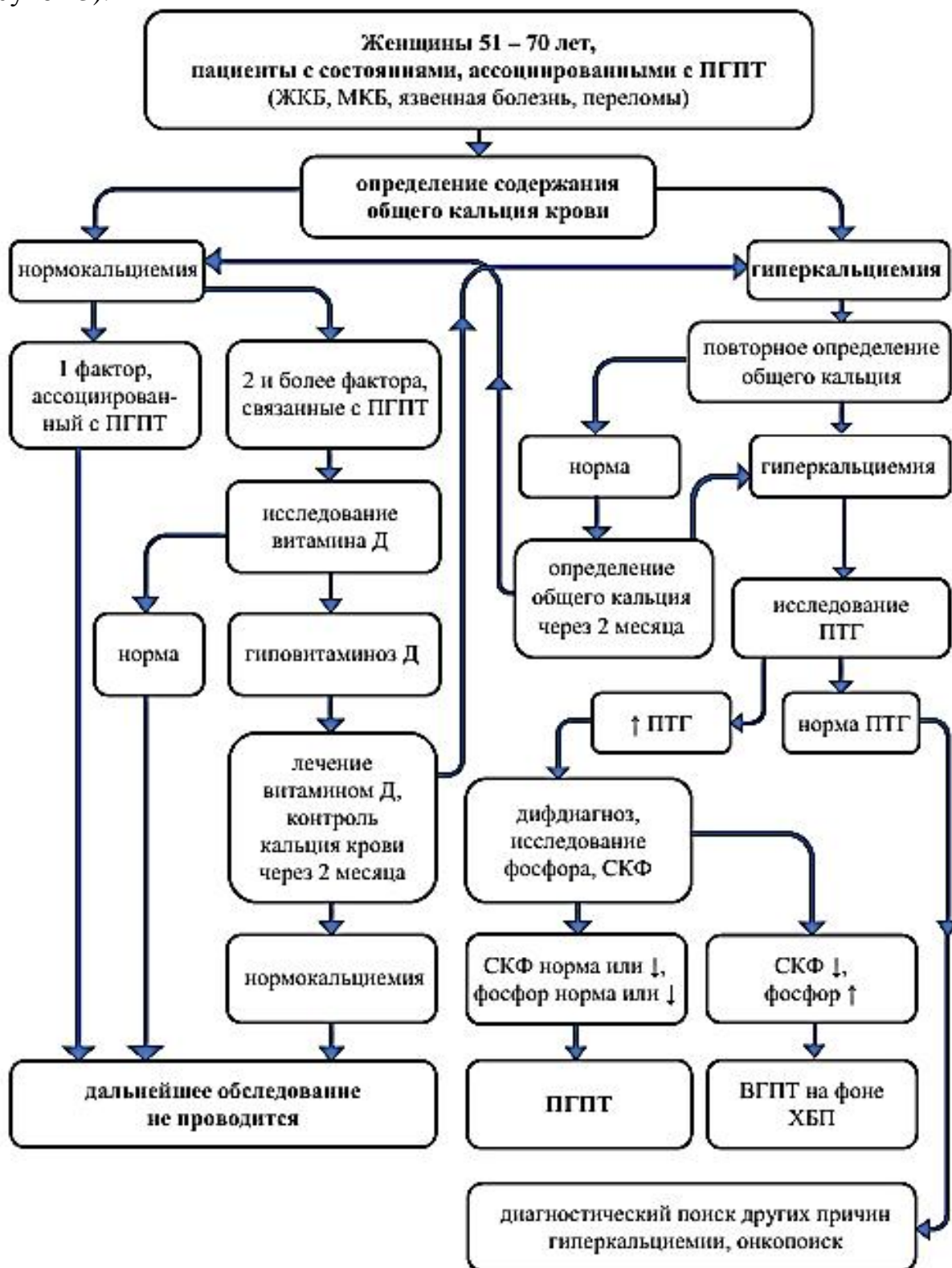
**Гиперкальциемия и некоторые ассоциированные состояния.** Для изучения распространенности заболеваний, потенциально ассоциированных с гиперкальциемией, сравнивали наличие соответствующих нозологических форм по данным паспортов здоровья у пациентов с гиперкальциемией и у пациентов без гиперкальциемии. У пациентов с гиперкальциемией выявлен повышенный риск выявления ЖКБ (ОШ = 8,2; 5,4–12,6;  $\chi^2 = 43,55$ ,  $p < 0,001$ ), язвенной болезни желудка и ДПК (ОШ = 6,7; 4,1–10,8;  $\chi^2 = 31,86$ ,  $p < 0,001$ ), гастрита (ОШ = 10,2; 8,6–12,1;  $\chi^2 = 33,32$ ,  $p < 0,001$ ), МКБ (ОШ = 4,6; 2,9–7,4;  $\chi^2 = 19,48$ ,  $p < 0,001$ ), переломов (ОШ = 4,7; 3,1–7,1;  $\chi^2 = 20,97$ ,  $p < 0,001$ ), АГ (ОШ = 4,98, 4,31–5,75;  $\chi^2 = 10,83$ ,  $p = 0,001$ ), СД 2 типа (ОШ = 7,0, 4,7–10,4;  $\chi^2 = 36,28$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без гиперкальциемии.

**Клинические исходы гиперкальциемии.** Наиболее частой причиной гиперкальциемии являлся ПГПТ (48,4%). У всех пациентов ПГПТ был выявлен впервые при проведении данного исследования. ЧВ ПГПТ составила  $1,2 \pm 0,32$  на 100 человек. 86,7% ПГПТ выявлено у женщин в возрасте 51–70 лет, ЧВ ПГПТ у женщин 51–70 лет составила  $3,4 \pm 0,94$  на 100 человек, что достоверно выше, чем в общей выборке ( $\chi^2 = 8,05$ ,  $p = 0,005$ ). Полученные результаты также свидетельствуют о том, что у женщин в возрастной группе 51–70 лет целесообразно проводить обследование на гиперкальциемию с последующим исследованием ПТГ для ранней диагностики ПГПТ.

**Экономическое обоснование скрининга гиперкальциемии.** Себестоимость 1 исследования кальциемии составила 0,45 BYN, себестоимость выявления 1 случая гиперкальциемии в общей выборке – 17,5 BYN, следовательно, внедрение популяционного скрининга гиперкальциемии экономически нецелесообразно. Себестоимость выявления 1 случая гиперкальциемии у женщин в возрасте 51–70 лет – 8,5 BYN, что приводит к снижению экономических затрат на 51,4% по сравнению с общей выборкой.

Риск выявления гиперкальциемии достоверно выше у пациентов, имеющих в анамнезе переломы (ОШ = 2,6; 1,4–4,9;  $\chi^2 = 9,26$ ,  $p = 0,002$ ), МКБ (ОШ = 3,4; 1,8–6,5;  $\chi^2 = 13,69$ ,  $p < 0,001$ ), ЖКБ (ОШ = 5,3; 2,9–9,6;  $\chi^2 = 29,46$ ,  $p < 0,001$ ), язвенную болезнь желудка и ДПК (ОШ = 5,0; 2,7–9,4;  $\chi^2 = 24,66$ ,  $p < 0,001$ ). Вероятность выявления гиперкальциемии у пациентов с одним из указанных заболеваний в 2,6 раза выше, чем в общей выборке (ОШ = 2,6; 1,6–4,3;  $\chi^2 = 14,18$ ,  $p < 0,005$ ), следовательно, эти категории пациентов могут являться целевой группой для скрининга гиперкальциемии. У пациентов, имеющих 1 ассоциированное заболевание, себестоимость выявления 1 случая гиперкальциемии составила 7,0 BYN (снижение экономических затрат на 60,0%).

**Алгоритм диагностики ПГПТ.** По результатам исследования разработан алгоритм диагностики ПГПТ и утверждена инструкция по применению (рисунок 3).



**Рисунок 3. – Алгоритм диагностики ПГПТ**

Эффективность выявления ПГПТ в соответствии с предложенным алгоритмом составила 71,6% против 1,2% в общей популяции, что доказывает его эффективность.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У женщин в постменопаузальном периоде с ПГПТ низкая МПК осевого скелета выявлена в 74,2%, в L<sub>1</sub> – в 74,2%, в L<sub>2</sub> – 72,8%, изолированная остеопения в области дистальной трети лучевой кости установлена у 11,3%, остеопороз – у 16,1%. Установлены особенности костных проявлений ПГПТ в постменопаузальном периоде: преимущественное снижение МПК в дистальной трети лучевой кости по сравнению с другими отделами скелета ( $p < 0,05$ ), в области L1 и L2 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с другими поясничными позвонками, достоверное увеличение МДП (33,3% vs 6,5% в группе контроля,  $F = 0,1$ ,  $p = 0,005$ ). Особенности МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде: 91% МДП располагались в сегментах Th4–Th10, преобладали клиновидные деформации 1 степени. Риск выявления МДП значимо выше у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде с манифестной формой ПГПТ (ОШ = 5,0; 1,2–20,9;  $F = 0,13$ ,  $p = 0,005$ ), снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (ОШ = 6,3; 2,6–15,3;  $F = 0,18$ ,  $p = 0,030$ ), роста на 3 см и более (ОШ = 3,6; 1,3–9,8;  $\chi^2 = 4,20$ ,  $p = 0,040$ ) и снижения содержания витамина Д в крови менее 10 нг/мл (ОШ = 4,8; 1,9–12,5;  $\chi^2 = 5,04$ ,  $p = 0,025$ ) [1–3, 6, 7, 11–14].

2. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде является достоверное снижение содержания витамина Д ( $U = 944,0$ ,  $p = 0,014$ ) с увеличением удельного веса недостаточности витамина Д ( $\chi^2 = 9,69$ ,  $p = 0,002$ ) и дефицита витамина Д ( $\chi^2 = 11,22$ ,  $p = 0,001$ ) по сравнению с группой контроля; и снижение уровня ОРГ сыворотки крови по сравнению с группой контроля ( $U = 114,5$ ,  $p < 0,001$ ). Установлена прямая сильная статистически значимая корреляционная связь между уровнем ОРГ и МПК дистальной трети лучевой кости ( $p < 0,01$ ), прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь между уровнем ОРГ и МПК шеек бедренных костей ( $p < 0,05$ ). У женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде в подгруппе с низким содержанием ОРГ сыворотки крови ЧВ переломов ( $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,016$ ) и низкая МПК дистальной трети лучевой кости ( $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,016$ ) встречались достоверно чаще по сравнению с пациентками с нормальным уровнем ОРГ сыворотки крови и группой контроля [5–7, 24–28].

3. ЧВ гиперкальциемии в исследованной группе –  $2,6 \pm 0,15$  на 100 человек. ЧВ гиперкальциемии у мужчин до 50 лет –  $3,7 \pm 1,8$  на 100 человек, у мужчин старше 50 лет –  $1,9 \pm 0,96$  на 100 человек. ЧВ гиперкальциемии достоверно выше у женщин в возрасте 51–70 лет и составляет  $5,3 \pm 1,15$  на 100 человек. ПГПТ – наиболее частая причина гиперкальциемии, 86,7% случаев ПГПТ выявлено у женщин в возрасте 51–70 лет. ЧВ ПГПТ –  $1,2 \pm 0,39$  на 100 обследованных,

у женщин старше 50 лет –  $2,8 \pm 0,71$ , у женщин в возрасте 51–70 лет достоверно выше –  $3,4 \pm 0,94$  на 100 человек ( $\chi^2 = 6,90$ ,  $p = 0,009$ ) [4, 8, 15–17, 21, 22].

4. Выявление гиперкальциемии ассоциировано с повышенным риском переломов (ОШ = 4,7; 3,1–7,1;  $\chi^2 = 20,97$ ,  $p < 0,001$ ), МКБ (ОШ = 4,6; 2,9–7,4;  $\chi^2 = 19,48$ ,  $p < 0,001$ ), ЖКБ (ОШ = 8,2; 5,4–12,6;  $\chi^2 = 43,55$ ,  $p < 0,001$ ), гастрита (ОШ = 10,2; 8,6–12,1), язвенной болезни желудка и ДПК (ОШ = 6,7; 4,1–10,8;  $\chi^2 = 31,86$ ,  $p < 0,001$ ), гастрита (ОШ = 10,2; 8,6–12,1;  $\chi^2 = 33,32$ ,  $p < 0,001$ ), СД 2 типа (ОШ = 7,0; 4,7–10,4;  $\chi^2 = 36,28$ ,  $p < 0,001$ ), АГ (ОШ = 5,0; 4,3–5,8;  $\chi^2 = 10,83$ ,  $p = 0,001$ ). У женщин с гиперкальциемией низкая МПК выявлена чаще, чем у мужчин ( $p = 0,014$ ). При наличии в анамнезе переломов, МКБ, ЖКБ, язвенной болезни желудка и ДПК риск гиперкальциемии достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в общей популяции. Вероятность выявления гиперкальциемии у пациентов с наличием в анамнезе одного из указанных заболеваний в 2,6 раза выше, чем в общей выборке (ОШ = 2,6; 1,6–4,3;  $\chi^2 = 14,18$ ,  $p < 0,005$ ), что является обоснованием для проведения скрининга гиперкальциемии у этой категории пациентов.

Разработан и внедрен в клиническую практику 4-этапный алгоритм диагностики ПГПТ, который позволяет оптимизировать диагностику заболевания с эффективностью 71,4% [8, 18–20, 23, 29].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Выделение групп повышенного риска гиперкальциемии может использоваться на этапе первичного оказания медицинской помощи для улучшения диагностики ПГПТ и профилактики его осложнений, а также ассоциированных с гиперкальциемией заболеваний и состояний [8, 18–20, 23].

2. Полученные в результате сплошного исследования кальциемии данные о частоте встречаемости гиперкальциемии использованы в качестве обоснования скрининга гиперкальциемии у лиц, имеющих в анамнезе заболевания, ассоциированные с ПГПТ и в группе женщин в возрасте 51–70 лет без учета ассоциированной патологии [8, 15–17, 21, 22, 29].

3. Выявленные особенности формирования МДП у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде и установленные с МДП ассоциированные состояния позволяют усовершенствовать выявление костных проявлений ПГПТ и диагностировать причины хронической боли у пациенток с ПГПТ [6].

4. Полученные данные о снижении содержания остеопротегерина сыворотки крови у женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде и его связи со снижением МПК лучевой кости потенциально могут применяться для прогнозирования прогрессии костных проявлений ПГПТ [5, 24–27].

5. Сформированная в результате исследования база данных пациентов с ПГПТ может использоваться в качестве основы для создания регистра пациентов с ПГПТ.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Первичный гиперпаратиреоз: современные лечебно-диагностические подходы / А. П. Шепелькевич, Е. В. Бруцкая-Стемпковская, О. В. Забаровская, И. В. Барковская, В. С. Снапков // Мед. новости. – 2008. – № 14. – С. 26–31.
2. Шепелькевич, А. П. Особенности диагностики и мониторинга мягких форм первичного гиперпаратиреоза / А. П. Шепелькевич, Е. А. Холодова, Е. В. Бруцкая-Стемпковская // Наука и инновации. – 2011. – № 9. – С. 58–64.
3. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Структура и особенности манифестации первичного гиперпаратиреоза / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич // Ars Medica. – 2012. – № 15. – С. 128–132.
4. Распространенность гиперкальциемии у взрослого населения г. Минска / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич, Г. М. Костин, Э. Н. Чертко // Лечебное дело. – 2017. – № 2. – С. 35–40.
5. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Остеопротегерин, показатели фосфорно-кальциевого обмена и состояние минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузальном периоде / Е. В. Бруцкая-Стемпковская // Инновационные технологии в медицине. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 259–269.
6. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Состояние минеральной плотности кости и морфометрические деформации позвоночника у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузальном периоде / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич, Н. А. Васильева // Лечебное дело. – 2018. – № 4. – С. 29–35.
7. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза у женщин в постменопаузальном периоде / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич, Н. А. Васильева, Н. В. Карлович, Е. В. Юреня, В. А. Кондратович, Т. А. Леонова, А. М. Писаренко, Н. В. Рекечинская // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 383–396.
8. Результаты сплошного исследования гиперкальциемии у взрослого населения г. Минска: клинические исходы / А. П. Шепелькевич, Е. В. Бруцкая-Стемпковская, Г. М. Костин, М. В. Лосик, Э. Н. Чертко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 321–332.

### Статьи в материалах конференций

9. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Метаболические нарушения при первичном гиперпаратиреозе / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич, Г. М. Костин // Актуальные проблемы деятельности медицинских центров: материалы ежегодной конференции ДиаМА, 8–10 октября 2017 г. Выпуск XIX. – 2017.

**Тезисы докладов**

10. Structure and frequency of clinical manifestation of primary hyperparathyroidism / E. Brutskaya-Stempkovskaya, A. Shepelkevich, E. Kliausova, I. Bilodid, V. Lobashova // 15th European congress of endocrinology (ECE 2013) : endocrine abstracts. Copenhagen, Denmark, 2013. – Vol. 32. – P159.

11. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Анализ клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза у пациентов после хирургического лечения / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич // Сборник материалов 1-й Международной научно-практической конференции СНГ «Эндокринология в современном мире», 16–17 декабря 2013 г. – Москва, 2013. – С. 27–28.

12. Brutskaya-Stempkovskaya, E. V. Structure of bone disease the different clinical forms of primary hyperparathyroidism // E. V. Brutskaya-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, E. A. Holodova // 16th European Congress of Endocrinology (ECE 2014) : endocrine abstracts, Wroclaw, Poland, 3–7 May, 2014. – Wroclaw, 2014. – Vol. 35. – P. 82.

13. Bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy / A. P. Shepelkevich, E. V. Brutskaya-Stempkovskaya, E. V. Kliausova, N. A. Vasilieva // .WCO-IOF-ESCEO14 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: abstracts, Seville, Spain, 2–5 April, 2014. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 708.

14. Бруцкая-Стемпковская, Е. В. Динамика костных проявлений первичного гиперпаратиреоза у женщин в менопаузе после паратиреоидэктомии / Е. В. Бруцкая-Стемпковская, А. П. Шепелькевич // Сборник тезисов II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии». – Москва, 2014. – С. 344.

15. Cardiovascular disease in patients with primary hyperparathyroidism / E. V. Brutskaya-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, N. V. Rekechinskaya, T. A. Leonova, T. L. Churay / 17th European Congress of Endocrinology (ECE 2015) : endocrine abstracts, Dublin, 16–20 May, 2015. – Vol. 37. – EP 594.

16. Brutskaya-Stempkovskaya, E. V. Influence of hypercalcemia in the type 2 diabetes / E. V. Brutskaya-Stempkovskaya., A. P. Shepelkevich // 18th European Congress of Endocrinology (ECE 2016) : endocrine abstracts, Munich, 28–31 May 2016. – Vol. 41. – EP 191.

17. Brutskaya-Stempkovskaya, E. V. Influence of hypercalcemia and elevated parathyroid hormone level in the development of type 2 diabetes / E. V. Brutskaya-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich // 18th European Congress of Endocrinology 2016 (ECE 2016) : endocrine abstracts, Munich, Germany, 28–31 May, 2016. – Munich, 2016. – Vol. 41. – EP 466.

18. Prevalence of hypercalcemia in adult population of Minsk-city / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, G. M. Kostin, E. N. Chertko, T.V. Rozhnova, D. B. Haikina // WCO – IOF – ESCEO16 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Malaga, Spain, 14–17 April, 2016. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 642.

19. Prevalence of hypercalcemia in women of Minsk-city / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, G. M. Kostin, E. N. Chertko // WCO – IOF – ESCEO16 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Malaga, Spain, 14–17 April, 2016. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 645.

20. Prevalence of hypercalcemia in the male population compared to women of Minsk-city // A. P. Shepelkevich, E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, G. M. Kostin, E. N. Chertko // WCO – IOF – ESCEO16 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Malaga, Spain, 14–17 April, 2016. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2016. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 646.

21. Diseases associated with hypercalcemia / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, G. M. Kostin, E. N. Chertko, J. N. Matsiushava // 19th European Congress of Endocrinology 2017 (ECE 2017): endocrine abstracts, 2017, 20–23 May. – Lisbon, Portugal. – P. 286.

22. Brutsкая-Stempkovskaya, E. V. Arterial hypertension in patients with hypercalcemia / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya // WCO – IOF – ESCEO 17 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Florence, Italy, March 23–26, 2017. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2017. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 917.

23. Brutsкая-Stempkovskaya, E. V. Prevalence of hypercalcemia in adult population of Minsk-city / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, G. M. Kostin // WCO – IOF – ESCEO 17 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, 2017. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2017. – Vol. 28, suppl. 1. – P 920.

24. Osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, N. A. Vasilyeva, T. A. Leonova, N. V. Rekechinskaya, Y. V. Dydyshka, N. S. Karytska // WCO – IOF – ESCEO18 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : abstracts, Krakow, Poland, 19–22 April, 2018. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2018. – Vol. 27, suppl. 1. – 2018. – P. 1179.

25. Brutsкая-Stempkovskaya, E. V. Osteoprotegerin in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya // WCO – IOF – ESCEO18 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and

Musculoskeletal Diseases: abstracts, Krakow, Poland, 19–22 April, 2018. – [Publ.] Osteoporosis International. – 2018. – Vol. 27, suppl. 1. – P1189.

26. Osteoprotegerin and bone metabolism markers in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya, A. P. Shepelkevich, N. V. Karlovich, A. V. Yurenia, N. A. Trunova, A. S. Kazlova, A. V. Sosedkova, Y. A. Hostina // 20th European Congress of Endocrinology 2018 (ECE 2018): endocrine abstracts, 2018, 19–22 May. – Barcelona, Spain. – Vol. 56. – P 192.

27. Brutsкая-Stempkovskaya, E. V. Osteoprotegerin and distal radius bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. V. Brutsкая-Stempkovskaya // 20th European Congress of Endocrinology 2018 (ECE 2018): endocrine abstracts, 2018, 19–22 May. – Barcelona, Spain. – Vol. 56. – P 194.

28. Vitamin D in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism / E. Brutsкая-Stempkovskaya, A. Shepelkevich, A. Ryzhenkova, E. Simanchik, N. Kitaeva // JEMDSA, 18th International Congress of Endocrinology 53rd SEMDSA Congress Abstracts. – 2019. – Vol. 23 (3). – P. 103. – P571.

### **Инструкция по применению**

29. Алгоритм диагностики первичного гиперпаратиреоза : инструкция по применению № 109-10-2018 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2018 / Белорус. гос. мед. ун-т, Респ. центр мед. реабилитации и бальнеолечения ; сост.: А. П. Шепелькевич, Т. В. Мохорт, С. А. Беляев, Н. В. Карлович, Е. В. Бруцкая-Стемпковская. – Минск : [б. и.], 2018. – 13 с.

**Бруцкая-Сцямпкоўская Алена Веньямінаўна**  
**Характарыстыкі касцявых праяў першаснага гіперпаратырыёзу**  
**ў жанчын у постменапаўзальным перыядзе, абгрунтаванне**  
**ранняй дыягностыкі захворвання**

**Ключавыя словы:** першасны гіперпаратырыёз (ПГПТ), мінеральная шчыльнасць косці, астэапратэгерын, марфаметрычныя дэфармацыі пазваночніка, фактары рызыкі, гіперкальцыемія, асацыяваныя станы, вітамін Д.

**Мэта даследавання:** выявіць характарыстыкі касцявых праяў ПГПТ на падставе ацэнкі колькасных і якасных параметраў стану касцявой трываласці восевага і перыферычнага шкілета, фосфарна-кальцыевага абмену, маркёраў касцявога метабалізму і абгрунтаваць этапнасць ранняй дыягностыкі захворвання.

**Аб'ект і метады даследавання:** вивучаны якасныя і колькасныя параметры касцявой трываласці восевага і перыферычнага шкілета, фактары рызыкі і марфалагічныя характарыстыкі марфаметрычных дэфармацый пазваночніка ў 124 жанчын з ПГПТ у постменапаўзальным перыядзе, праведзена суцэльнае эпідэміялагічнае даследаванне кальцыеміі ў 1207 чалавек.

**Вынікі.** У пацыентак з ПГПТ у постменапаўзальным перыядзе атрыманы новыя даныя аб зніжэнні мінеральнай шчыльнасці косці ў вобласці першага і другога паяснічнага пазванкоў. У пацыентак з ПГПТ у постменапаўзальным перыядзе устаноўлены марфалагічныя характарыстыкі марфаметрычных дэфармацый пазваночніка і фактары, асацыяваныя з імі. Выяўлена зніжэнне ўтрымання вітаміну Д, астэапратэгерыну сывараткі крыві і яго асацыятыўная сувязь з нізкай касцявой масай у дыстальнай траціне прамянёвай косці. Упершыню ўстаноўлена частата сустракальнасці гіперкальцыеміі ( $2,6 \pm 0,15$  на 100 чалавек), вызначаны групы рызыкі па развіцці гіперкальцыеміі і праведзена эканамічнае абгрунтаванне скрынінга гіперкальцыеміі ў жанчын ва ўзросце 51–70 гадоў і ў групах рызыкі (наяўнасць аднаго і больш фактараў, асацыяваных з ПГПТ), вызначана частата сустракальнасці ПГПТ ( $1,2 \pm 0,39$  на 100 чалавек) па даных суцэльнага даследавання. Распрацаваны 4-этапны алгарытм дыягностыкі ПГПТ.

**Галіна прымянення:** эндакрыналогія, рэўматалогія, траўматалогія, лабараторная дыягностыка, агульная ўрачэбная практыка і розныя галіны ўнутраных хвароб.

## РЕЗЮМЕ

**Бруцкая-Стемпковская Елена Вениаминовна**  
**Характеристики костных проявлений первичного гиперпаратиреоза**  
**у женщин в постменопаузальном периоде, обоснование**  
**ранней диагностики заболевания**

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), минеральная плотность кости, остеопротегерин, морфометрические деформации позвоночника, факторы риска, гиперкальциемия, ассоциированные состояния, витамин Д.

**Цель исследования:** выявить характеристики костных проявлений ПГПТ на основании оценки количественных и качественных параметров состояния костной прочности осевого и периферического скелета, фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма и обосновать этапность ранней диагностики заболевания.

**Объект и методы исследования:** изучены качественные и количественные параметры костной прочности осевого и периферического скелета, факторы риска и морфологические характеристики морфометрических деформаций позвоночника у 124 женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде, проведено сплошное эпидемиологическое исследование кальциемии у 1207 человек.

**Результаты.** У пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде получены новые данные о снижении минеральной плотности кости в области первого и второго поясничных позвонков. У пациенток с ПГПТ в постменопаузальном периоде установлены морфологические характеристики морфометрических деформаций позвоночника и факторы, ассоциированные с ними. Выявлено снижение содержания витамина Д, остеопротегерина сыворотки крови и его ассоциативная связь с низкой костной массой в области дистальной трети лучевой кости. Впервые установлена частота встречаемости гиперкальциемии ( $2,6 \pm 0,15$  на 100 человек), определены группы риска по развитию гиперкальциемии и проведено экономическое обоснование скрининга гиперкальциемии у женщин в возрасте 51–70 лет и в группах риска (наличие одного и более факторов, ассоциированных с ПГПТ), определена частота встречаемости ПГПТ ( $1,2 \pm 0,39$  на 100 человек) по данным сплошного исследования. Разработан 4-этапный алгоритм диагностики ПГПТ.

**Область применения:** эндокринология, ревматология, травматология, лабораторная диагностика, общая врачебная практика и различные области внутренних болезней.



## SUMMARY

**Brutskaya-Stempkovskaya Elena Veniaminovna**  
**Characteristics of bone disorders in postmenopausal women**  
**with primary hyperparathyroidism, rationale for early diagnosis**  
**of primary hyperparathyroidism**

**Key words:** primary hyperparathyroidism, bone mineral density, osteoprotegerin, vertebral fractures, risk factors, hypercalcemia, associated diseases, vitamin D.

**Objective:** to identify the characteristics of bone disorders in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism based on the assessment of quantitative and qualitative parameters of the state of bone strength of the axial and peripheral skeleton, calcium-phosphorus metabolism, markers of bone metabolism and to justify the phasing of early diagnosis of primary hyperparathyroidism.

**Object and research methods:** qualitative and quantitative parameters of bone strength of the axial and peripheral skeleton, risk factors and morphological characteristics of the vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism, the prevalence of hypercalcemia and primary hyperparathyroidism according to an epidemiological study have been studied.

**Results.** The new data were obtained on the reduction of BMD in the L1 and L2 in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. The morphological characteristics of the vertebral fractures and their risk factors have been identified in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. A decrease in vitamin D, serum osteoprotegerin and its correlation with a distal radius low bone mass were revealed. The prevalence of hypercalcemia ( $2.6 \pm 0.15$  per 100 person) and its associated diseases have been detected. Economic efficiency for screening hypercalcemia has been carried out in women aged 51–70 years and in risk groups (one or more risk factors). The prevalence of primary hyperparathyroidism has been detected ( $1.2 \pm 0.39$  per 100 person) according epidemiological study. A 4-step algorithm for diagnosis of primary hyperparathyroidism has been developed.

**Field of application:** endocrinology, rheumatology, traumatology, laboratory diagnostics, general practice and internal medicine.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 16.05.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,44. Тираж 60 экз. Заказ 301.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.