

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.447:616.61-036.12-07/084

КАРЛОВИЧ
Наталья Викторовна

**ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2023

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

Научный консультант: **Мохорт Татьяна Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Хрыщанович Владимир Янович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Якубова Людмила Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Калачик Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской части государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», руководитель Республиканского центра нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 29 марта 2023 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон +375 17 302-16-21.

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

Автореферат разослан _____ февраля 2023 года.

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



Е.И. Шишко

ВВЕДЕНИЕ

Патология паращитовидных желез (ПЩЖ) занимает третье место в структуре заболеваемости болезнями эндокринной системы, уступая лишь сахарному диабету и болезням щитовидной железы. Среди заболеваний ПЩЖ наиболее важным является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). ВГПТ является универсальным осложнением ХБП, его частота среди пациентов с ХБП составляет 30-50% [KDIGO, 2017; KDOQI, 2003]. Значимость проблемы ВГПТ определяется растущей распространенностью ХБП (более 10% населения) в связи с постарением населения и ростом распространенности заболеваний, лежащих в основе ХБП [ISN Global Kidney Health Atlas, 2019]. Пациенты с ХБП, особенно в случае терминальной стадии (тХБП), требуют применения дорогостоящих медицинских технологий и постоянного мониторинга ряда показателей здоровья. Несмотря на большие затраты, смертность пациентов с тХБП остается чрезмерно высокой, особенно в случае ВГПТ. Неблагоприятные клинические исходы при ВГПТ связаны с нарушением регуляции минерального и костного метаболизма, что сопровождается повышением риска переломов, ускорением развития и прогрессии кардиоваскулярных осложнений вследствие метастатической кальцификации [Мое, 2007; KDIGO, 2017; Komaba, 2021; Fuller, 2019].

Считается, что для поддержания минерального и костного метаболизма у пациентов с почечной недостаточностью требуется более высокая сывороточная концентрация ПТГ, чем в общей популяции, однако оптимальный интервал ПТГ крови у пациентов с различными стадиями ХБП, стратегия диагностики и коррекции ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений, а также динамического наблюдения пациентов до сих пор являются предметом научных изысканий эндокринологического и нефрологического мирового сообщества [KDIGO, 2017]. Отсутствие убедительных доказательств в поддержку конкретных референтных диапазонов ПТГ у пациентов с ХБП не позволяет определить оптимальную тактику лечения ВГПТ, поскольку неясна цель терапевтической стратегии в отношении ПТГ и других показателей минерального и костного метаболизма. Вторичный генез заболевания определяет важность понимания его патогенетических и клинических аспектов формирования для выработки оптимальной стратегии диагностики, лечения, профилактики и наблюдения. Предметом дискуссии является диагностика остеопатии у пациентов с ВГПТ и ХБП, применимость термина остеопороз, использование для диагностики остеоденситометрии. Отсутствуют данные по диагностической значимости определения биохимических маркеров костного метаболизма, оценки минеральной плотности кости (МПК), методов визуализации ПЩЖ для диагностики и определения прогноза течения ВГПТ и ассоциированных клинических проявлений. Сохраняется неясность и в отношении сроков и объемов динамического наблюдения и организационных подходов

к оказанию медицинской помощи пациентам с ВГПТ на фоне ХБП [Мое, 2015; Miller, 2010; Komaba, 2017; Hsu, 2020; Yamamoto, 2018].

Таким образом, высокая распространенность ВГПТ, междисциплинарный и коморбидный характер данной патологии, запускающей каскад патологических механизмов, приводящих к инвалидизации и смертности пациентов, определяет социальную и экономическую значимость данной проблемы. Получение новых данных о целевом диапазоне ПТГ, механизмах формирования ВГПТ, последствиях хронического повышения ПТГ, возможностях коррекции ВГПТ и ассоциированных состояний позволит определить оптимальный подход к диагностике, лечению и наблюдению пациентов с ВГПТ для сохранения здоровья пациентов, предотвращения неблагоприятных клинических исходов, уменьшения социального и экономического бремени заболевания.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках следующих научных программ (проектов, тем): ГНТП «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Терапия», задание 01.09 «Разработать и внедрить методику выявления и коррекции почечной остеодистрофии у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности», 2006-2008 гг. (№ государственной регистрации 20064776); ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016-2020 гг., подпрограмма «Внутренние болезни», задание № 22 «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения гормональных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек», 2018-2020 гг. (№ государственной регистрации 20180438), исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov (регистрационный № NCT 04439747); научная тема кафедры эндокринологии БГМУ «Оптимизация лечебно-диагностических технологий при распространенных эндокринных заболеваниях» на период с 2019 по 2023 годы (№ государственной регистрации 100582412). Тема диссертационного исследования соответствует направлениям фундаментальных и прикладных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь и приоритетному профилактическому направлению социально значимых заболеваний у лиц трудоспособного возраста, определенному Национальными программами демографической безопасности Республики Беларусь на 2016-2020 годы, 2021-2025 годы.

Цель исследования: разработать стратегию поэтапной диагностики и комплексного персонифицированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза у взрослых с хронической болезнью почек на основании изучения патогенетических, клинических, инструментальных характеристик заболевания, оценки результатов динамического наблюдения течения заболевания, эффективности и безопасности лечебных и профилактических мероприятий.

Задачи исследования

1. Установить целевой диапазон сывороточной концентрации паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек и оценить распространенность вторичного гиперпаратиреоза по результатам скринингового исследования паратгормона, минеральных и костных показателей, анализа выживаемости.

2. Определить патогенетическую роль показателей минерального обмена, содержания в крови 25(OH)D, FGF 23, Klotho, показателей ренин-ангиотензиновой системы, адипоцитокинов и генотипов полиморфных участков гена рецептора витамина D при формировании вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек.

3. Установить основные проявления вторичного гиперпаратиреоза на основании оценки жалоб и клинических симптомов, результатов визуализации паращитовидных желез, оценки некоторых лабораторных показателей.

4. По результатам оценки распространенности, клиники, диагностики костных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом определить факторы риска остеопатии, диагностические возможности параметров остеоденситометрии и биохимических маркеров костного метаболизма.

5. На основании результатов динамического наблюдения за пациентами с вторичным гиперпаратиреозом, в т.ч. оценки эффективности и безопасности лечебных и профилактических мероприятий, определить подход к оптимальному порядку наблюдения пациентов для профилактики неблагоприятных последствий и исходов заболевания и обосновать методы медицинской профилактики вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек.

6. Разработать систему оказания медицинской помощи взрослым пациентам с вторичным гиперпаратиреозом и хронической болезнью почек.

Положения, выносимые на защиту

1. Сывороточная концентрация паратгормона у пациентов с хронической болезнью почек возрастает выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала при снижении скорости клубочковой фильтрации $<35,8$ мл/мин/1,73 м² (диагностическая чувствительность – 90,4%, специфичность – 71,4%). На основании нейросетевого алгоритма кластеризации пациентов и анализа выживаемости установлены референтные интервалы паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Нижний предел референтного интервала паратгормона при хронической болезни почек не отличается от общепопуляционного. Верхний предел референтного интервала паратгормона при скорости клубочковой фильтрации >35 мл/мин/1,73 м² совпадает с общепопуляционным; при скорости клубочковой фильтрации 35-15 мл/мин/1,73 м² составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный); при терминальной стадии хронической

болезни почек – 500 пг/мл (в 7,5 раз превышает общепопуляционный). У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при концентрации паратгормона 500-1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена, паратгормон >1500 пг/мл определяет высокий риск развития остеопатии. Распространенность ВГПТ по установленным критериям составляет 30,7%, варьируя от 13,6 до 33,9% при разных стадиях ХБП.

2. У пациентов с хронической болезнью почек установлена высокая распространенность дефицита витамина D (68,1%), в т. ч. тяжелого дефицита (33,3%), с достижением максимальной частоты у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (85,2% и 51,9% соответственно). Наличие дефицита витамина D является компонентом патогенеза вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с начальными стадиями хронической болезни почек, что подтверждается прогрессивным снижением 25(OH)D при снижении скорости клубочковой фильтрации и корреляцией с сывороточной концентрацией паратгормона. У пациентов с хронической болезнью почек 4 и 5 стадии данная взаимосвязь ослабевает, поскольку включаются иные патогенетические механизмы формирования вторичного гиперпаратиреоза (гиперпродукция FGF23, гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит кальцитриола). Не выявлена значимая ассоциация полиморфизмов гена рецептора витамина D (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) с дефицитом витамина D и с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек.

3. Для пациентов с хронической болезнью почек характерны гиперпродукция фосфатонина FGF 23 и дефицит Klotho, которые нарастают по мере усугубления почечной недостаточности. Ранним маркером нарушений в системе FGF23-Klotho является снижение концентрации Klotho, возникающее на начальных стадиях хронической болезни почек (в т. ч. хронической болезни почек 1-2 стадии), которое усугубляется при прогрессировании почечной недостаточности, но не связано с формированием вторичного гиперпаратиреоза. Гиперпродукция FGF 23 развивается при снижении скорости клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м² и является маркером развития вторичного гиперпаратиреоза.

Нарушения ренин-ангиотензиновой системы и адипоцитокинов широко распространены у пациентов с хронической болезнью почек, но не являются прямыми патогенетическими компонентами вторичного гиперпаратиреоза и ассоциированной остеопатии. Гиперренинемия регистрируется у 80% пациентов; высокие концентрации ренина коррелируют с недостаточностью витамина D, характерны для начальных стадий хронической болезни почек, по мере прогрессирования почечной недостаточности степень выраженности гиперренинемии снижается. Выявлено снижение сывороточной концентрации лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении скорости клубочковой фильтрации. Доля пациентов с гиперадипонектинемией значимо выше у лиц с терминальной стадией хронической болезни почек по сравнению с пациентами с хронической болезнью почек 1 и 2 стадии.

4. Установлены клинические характеристики вторичного гиперпаратиреоза: риск заболевания возрастает при наличии костно-суставных болей, проявлений мышечной слабости и жажды и увеличивается с возрастом; фактором, определяющим наличие мышечной слабости, является выраженный дефицит витамина D; кожный зуд не имеет прямой связи с вторичным гиперпаратиреозом и ассоциирован с наличием дефицита витамина D и/или гиперфосфатемии. Частота вторичного гиперпаратиреоза максимальна у пациентов с хроническим гломерулонефритом вне зависимости от скорости клубочковой фильтрации, наиболее низкая – у пациентов с сахарным диабетом, особенно при сахарном диабете 2 типа.

5. Методом выбора визуализации паращитовидных желез является сонографическое исследование, вторичному гиперпаратиреозу соответствует суммарный объем паращитовидных желез $0,5 \text{ см}^3$ и более. При вторичном гиперпаратиреозе тяжелой степени, требующем оперативного вмешательства, суммарный объем паращитовидных желез превышает $1,0-1,5 \text{ см}^3$. Ограничениями метода является сопутствующая патология щитовидной железы, визуализация гиперплазированных паращитовидных желез при отсутствии вторичного гиперпаратиреоза, неприменимость при загрудинном расположении паращитовидных желез.

6. У пациентов с хронической болезнью почек частота переломов в анамнезе составляет 12,2% и нарастает до 14-18% у диализных и трансплантированных пациентов. Частота остеопороза составляет от 13,8% до 28,2% в разных отделах скелета, нарастает с усугублением стадии хронической болезни почек, достигая максимальных значений у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии и после трансплантации почки. Выполнение остеоденситометрии рекомендовано всем пациентам с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек; всем пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек вне зависимости от сывороточной концентрации паратгормона. Максимальную значимость имеет оценка показателей T-критерия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Снижение минеральной плотности кости имеет многофакторную природу – кроме показателя паратгормона и наличия вторичного гиперпаратиреоза дополнительными факторами риска являются: показатель скорости клубочковой фильтрации и стадия хронической болезни почек, женский пол, аменорея (менопауза), возраст 50 лет и старше, низкий индекс массы тела; недостаточное пребывание на открытом воздухе и низкая физическая активность, длительность диализа (для пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек), сывороточная концентрация пролактина и наличие гиперпролактинемии, наличие анемии.

Биохимические маркеры костного метаболизма (остеокальцин, С-терминальный телопептид коллагена 1 типа) прогрессивно возрастают при усугублении почечной недостаточности, ассоциированы с наличием вторичного гиперпаратиреоза, снижением скорости клубочковой фильтрации, минеральной плотности кости. Общепопуляционные

референтные интервалы данных показателей не применимы у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадий. На основании нейросетевого алгоритма определены референтные интервалы данных показателей в зависимости от стадии хронической болезни почек: остеокальцин: хроническая болезнь почек, стадия 4 – 55-125 пг/мл, стадия 5 до диализа – 35-235 пг/мл, диализные – 70-550 пг/мл; С-терминальный телопептид коллагена 1 типа: хроническая болезнь почек, стадия 4 – 0,3-1,2 пг/мл, стадия 5 до диализа – 0,7-2,3 пг/мл, диализные – 0,7-2,5 пг/мл.

7. Медицинская профилактика вторичного гиперпаратиреоза включает мероприятия по раннему выявлению заболевания: скрининговое определение паратиреоидного гормона у всех пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м², у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 35 мл/мин/1,73 м² и более – при наличии симптомов вторичного гиперпаратиреоза и/или недостаточности витамина D, а также коррекцию факторов риска, основными из которых являются гиперфосфатемия и недостаточность витамина D.

Динамическое наблюдение за пациентами с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек показало стабильность показателей минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек, в течение 12-24 месяцев наблюдения, что указывает на достаточность ежегодного определения показателей минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек в рамках динамического наблюдения без активной терапевтической интервенции.

Комплексное патогенетическое лечение вторичного гиперпаратиреоза, включая мероприятия по коррекции фосфорно-кальциевых нарушений, применение препаратов витамина D, препаратов бисфосфонатов приводит к нормализации показателей минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек.

8. На основании комплексного и многопланового исследования разработана система оказания медицинской помощи пациентам с вторичным гиперпаратиреозом, включающая поэтапную диагностику и комплексный персонифицированный подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов с хронической болезнью почек.

Научная новизна

Впервые проведен анализ результатов клинического исследования пациентов с ВГПТ на фоне различных стадий ХБП с использованием инновационного метода искусственного интеллекта: нейросетевого алгоритма кластеризации данных без учителя. Установлены референтные интервалы (РИ) ПТГ, биохимических показателей костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП. Это определяет критерии установления диагноза ВГПТ, а также цели профилактических и лечебных мероприятий. Доказано, что рост ПТГ выше верхней границы общепопуляционного РИ происходит при снижении СКФ $<35,8$ мл/мин/1,73 м². Определено, что у пациентов с СКФ <35 мл/мин/1,73 м² показано скрининговое исследование

сывороточной концентрации ПТГ. Оценена распространенность ВГПТ, минеральных и костных нарушений в популяции взрослых пациентов с ХБП в Республике Беларусь.

Получены новые данные о патогенетических аспектах формирования ВГПТ: взаимосвязь с содержанием в крови гуморальных фосфатонинов, 25(ОН)D, состоянием минерального обмена. Установлено, что недостаточность витамина D является компонентом патогенеза ВГПТ у пациентов с ХБП. Определение витамина D показано всем пациентам с ХБП, снижение содержания 25(ОН)D <20 нг/мл является фактором риска ВГПТ. Разработан метод лечения недостаточности витамина D у пациентов с ХБП, который является одним из мероприятий медицинской профилактики ВГПТ.

Впервые выполнена комплексная оценка гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, РААС и адипоцитокинов у пациентов с ХБП, и их роли в развитии ВГПТ. Гиперренинемия установлена у 80% пациентов с ХБП, в наибольшей степени характерна для начальных стадий ХБП. Для пациентов с ХБП 4 и ХБП 5 характерны гиперальдостеронизм, гиполептинемия и гиперадипонектинемия. При этом нарушения РААС и адипоцитокинов не имеют прямых взаимосвязей с развитием ВГПТ.

Определено, что наиболее значимыми клиническими симптомами ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений являются жажда, костно-суставные боли и мышечная слабость. Определены особенности развития ВГПТ в зависимости от возраста пациента, нозологической причины ХБП. Эти данные применены при разработке метода диагностики ВГПТ у пациентов с ХБП.

Предложена методика диагностики остеопатии у пациентов с ВГПТ и ХБП на основании новых данных, полученных в ходе комплексной оценки состояния костной ткани у пациентов с ХБП и ВГПТ, включавшей анализ общепопуляционных и специфических для ХБП факторов риска снижения МПК и переломов, индивидуального 10-летнего риска переломов методом FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), динамики биохимических показателей костного метаболизма и показателей минеральной плотности кости. Определены показания для выполнения и выделены наиболее значимые параметры остеоденситометрии при ХБП. Для оценки скорости обменных процессов в костной ткани обосновано применение биохимических маркеров костного метаболизма. На основании нейросетевого алгоритма впервые установлены референтные диапазоны ОС, СТх у пациентов с ХБП 4, 5.

Определена методология интерпретации данных ультрасонографии органов шеи как основного метода визуализации паращитовидных желез (ПЩЖ), а также оптимальная последовательность применения методов визуализации ПЩЖ в диагностике ВГПТ. Определен подход к медицинской профилактике ВГПТ у пациентов с ХБП, включая показания и порядок диагностики ВГПТ в группах риска, а также мероприятия по коррекции факторов развития и прогрессирования заболевания и его последствий.

Установлены сроки и объемы динамического наблюдения за пациентами с ВГПТ. Уточнены показания и порядок назначения холекальциферола, кальцитриола. Оценено влияние на МПК при ВГПТ применения ибандроновой кислоты. Разработана система оказания медицинской помощи пациентам с ВГПТ на фоне ХБП в Республике Беларусь.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором на основании патентно-информационного поиска обозначена проблема, определена идея, сформулированы гипотезы, поставлены цель и задачи исследования. Соискателем организованы и осуществлены все этапы исследования, выполнено комплексное клиническое исследование пациентов, включавшее определение количественных и качественных параметров: клинических симптомов и признаков, показателей минерального обмена, гормональных и метаболических показателей крови, показателей состояния костной ткани, результатов визуализации ПЩЖ; анализ эффективности лечебных мероприятий и динамического наблюдения в рамках проспективных исследований. Выполнено математическое моделирование нейросетевого алгоритма. Совместно с научным консультантом и соисполнителями опубликованы статьи, материалы конференций, тезисы докладов и инструкции по применению. Результаты исследований изложены в 39 статьях, степень участия – 90%; в 24 тезисах докладов и материалах конференций, степень участия – 85%; алгоритмы диагностики представлены в четырех инструкциях по применению, степень участия – 86%. Общий личный вклад соискателя составляет 87%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования представлены на 27 конференциях, съездах, симпозиумах, в т.ч.: 18 международных: Европейский эндокринологический конгресс (2005, 2007, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (2008, 2013), конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (2009), всероссийский конгресс «Диабет и почки» (2009), международный Минский медицинский форум (2015), 23-й курс последипломного образования Европейской ассоциации эндокринологов (2018), конгресс Международной Федерации Диабета (2019), 57-й виртуальный конгресс Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (2020), Российский национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (2021); 4 республиканских с международным участием: «Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии» (2008), «Диабетология в клинике внутренних болезней» (2018), «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (2019), «Актуальные вопросы нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки» (2019); 5 республиканских и городских: Международный Минский медицинский форум (2015); «Остеоиммунология: современность и научные

перспективы» (2015); «Вторичный гиперпаратиреоз» (2016) «Актуальные вопросы остеопороза» (2017), «Актуальные проблемы эндокринологии и эндокринной хирургии» (2022). По результатам исследования разработаны и утверждены 4 инструкции по применению. Получено 36 актов внедрения: 30 – в практическое здравоохранение, 6 – в образовательный процесс.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 70 научных работ, в том числе 1 монография (11,0 авторских листов), 39 статей в рецензируемых научных журналах (29,9 авторских листа), соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения учетных званий в Республике Беларусь, в т. ч. 6 – в зарубежных журналах, 4 инструкции по применению, 24 тезисов докладов и материалов конференций, 2 методических пособия. Без соавторов опубликовано 9 статей в рецензируемых научных журналах, 7 тезисов докладов международных и республиканских конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят аналитический обзор научной литературы, глава с изложением объекта и методов исследования, 6 глав основных результатов исследования, заключения, библиографического списка (342 источника), списка публикаций соискателя (70 работ), приложений. Полный объем диссертации – 334 страницы компьютерного текста, из них список использованных источников – 29 страниц, приложения – 41 страница.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Разделы выполненного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды исследования, количество обследованных пациентов

1 этап. Одномоментное с ретроспективным фрагментом когортное исследование	
635 пациентов с ХБП: группа 1 (ХБП 1-2), n=59; группа 2 (ХБП 3), n=62; группа 3 (ХБП 4), n=101; группа 4 (ХБП 5), n=57; группа 5 (ХБП 5Д), n=325; группа 6 (Т), n=31; 60 человек группы сравнения	
1.1. определение референтных интервалов ПТГ в зависимости от стадии ХБП	
Оценка содержания в крови ПТГ, биохимических маркеров костного метаболизма	635 пациентов с ХБП; 60 человек группы сравнения
Оценка количественных показателей МПК методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)	455 пациентов с ХБП; 60 человек группы сравнения
Построение нейросетевого алгоритма для определения РИ ПТГ, биохимических показателей костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП	455 пациентов с ХБП; 60 человек группы сравнения
1.2. исследование предикторов и механизмов развития ВГПТ	
Показатели минерального обмена	635 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
Распространенность дефицита витамина D	423 пациента с ХБП 60 человек группы сравнения
Генетические полиморфизмы генов рецептора витамина D	73 пациента с ХБП; 34 человека группы сравнения

Продолжение таблицы 1

Содержание в крови FGF23, Klotho	224 пациента с ХБП; 39 человек группы сравнения
Содержание в крови альдостерона и ренина	205 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
Содержание в крови лептина и адипонектина	127 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
Частота встречаемости клинических симптомов и признаков ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений	267 пациентов с ХБП 40 человек группы сравнения
Особенности развития ВГПТ в зависимости от возраста и нозологической причины ХБП	635 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
Применение методов визуализации ПЩЖ	478 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
Показатели костного обмена и минеральной плотности кости	455 пациентов с ХБП 60 человек группы сравнения
2 этап. Проспективное обсервационное исследование в когорте пациентов с различными стадиями ХБП в течение от 6 месяцев до 5 лет	
Динамика ПТГ, показателей минерального обмена у пациентов с различными стадиями ХБП	233 пациента с ХБП
Динамика показателей минеральной плотности кости у пациентов с различными стадиями ХБП	171 пациент с ХБП
Выживаемость диализных пациентов в зависимости от состояния функции ПЩЖ, показателей минерального и костного обмена	121 пациент с ХБП 5Д
Эффективность и безопасность применения лекарственного средства холекальциферол	67 пациентов основной группы; 43 человек группы сравнения
Эффективность и безопасность применения лекарственного средства кальцитриол	21 пациентов основной группы; 19 человек группы сравнения
Эффективность и безопасность паратиреоидэктомии	13 пациентов с ХБП 5Д
Эффективность и безопасность применения лекарственного средства ибандроновой кислоты	15 пациентов с ХБП 5Д
3 этап. Разработка системы поэтапной диагностики и комплексного персонифицированного подхода к профилактике и лечению ВГПТ у взрослых пациентов с ХБП, на основании анализа литературных данных, результатов собственных исследований	

Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты проходили клиническое обследование в соответствии с действующими протоколами диагностики и лечения ХБП, а также заболеваний, являющихся этиологическими причинами ХБП. Для оценки жалоб, клинических симптомов и признаков ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений использована разработанная индивидуальная регистрационная карта, которая включала данные опроса, осмотра и результаты лабораторного и инструментального исследования. Биохимическое и гормональное исследование крови выполняли иммуноферментным методом на анализаторе COBAS 6000 с501 наборами Roche Diagnostics GmbH, Германия (определяли ПТГ, 25(ОН)D, ТТГ, ПРЛ, ОС, СТх, креатинин, альбумин, Са, Р, Mg, ЩФ). Содержание

в сыворотке крови ионизированного кальция определяли ионоселективным методом на анализаторе AVL 9180 наборами фирмы Roche Diagnostics GmbH, Германия. Сывороточные концентрации FGF 23, белка Klotho, альдостерона, ренина, лептина, адипонектина определяли на иммуноферментном анализаторе BRIO коммерческими наборами Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (FGF23, Klotho, Ренин, Адипонектин), Cloud-Clone Corp. (Лептин). Генетическое исследование полиморфизмов гена VDR проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров производства ОДО «Праймтех», позволяющих амплифицировать участки гена VDR, содержащие соответствующие полиморфизмы: *VDR-FokI* rs10735810, T/C, *VDR-BsmI* rs1544410, G/A, *VDR-TaqI*, rs731236, T/C, *VDR-ApaI*, rs7975232, C/T.

С целью визуализации ПЩЖ выполняли ультразвуковое исследование органов шеи и сцинтиграфию. МПК определяли методом ДРА на денситометре «Prodigy Lunar» («General Electric», США), оснащенном программным обеспечением, позволяющим автоматически рассчитывать показатели T-критерий (Ткр), Z-критерий (Z-кр), трабекулярный костный индекс (ТКИ), Z-кр. Оценка МПК проводилась по абсолютным значениям МПК в г/см², Т-кр и Z-кр в трех регионах скелета: поясничный отдел позвоночника (ПОП), на уровнях L1-L4, проксимальный отдел бедра (ПОБ), в областях *upperneck*, *neck* (ШБ), *totalhip*, дистальная треть лучевой кости не доминантной руки (ЛК), в области *radius 33%* (ЛК33%), определения ТКИ и Z-кр ТКИ.

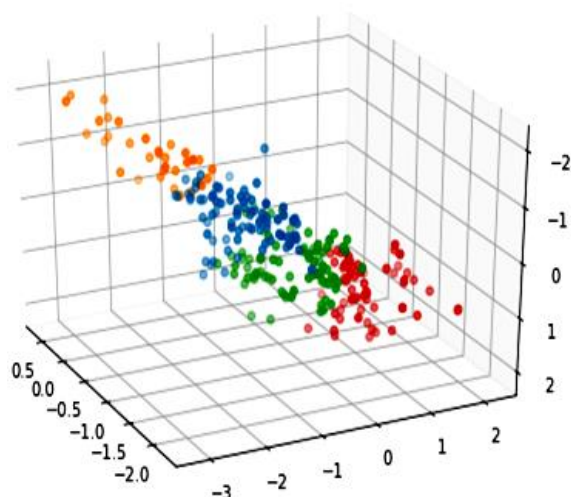
Статистическая обработка результатов проведена в соответствии с требованиями концепции доказательной медицины. Расчеты выполнены в компьютерных программах STATISTICA 12,0 (Stat Soft, 2001) и Anaconda (Python). Применяли методы описательной статистики, достоверность различий средних величин оценивалась с помощью соответствующих параметрических и непараметрических тестов. Использовали корреляционный анализ по методу Пирсона и по методу Спирмена. Для прогнозирования использованы мультивариантные математические модели логистической регрессии. Точность прогностических моделей оценена с использованием ROC-анализа. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана–Майера. Для кластеризации пациентов по группам в зависимости от состояния костного обмена и выделения группы с наиболее оптимальными показателями применялся нейросетевой алгоритм (автоэнкодер), состоящий из энкодера и декодера, метод кластеризации без учителя (метод k-средних, DBSCAN). Для получения доверительного интервала для квантилей был применен метод бутстрепа. Количество генерированных «фантомных» выборок было выбрано n=1000, тип определяемого доверительного интервала – Basic CI (эмпирический).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями ХБП

Сывороточная концентрация ПТГ в пределах общепопуляционного РИ (15-65 пг/мл) зарегистрирована у 92,9% пациентов группы сравнения, у 84,7% пациентов с ХБП 1-2, у 61,3% лиц с ХБП 3, у 10,9% при ХБП 4, у 3,5% додиализных пациентов с ХБП 5 и у 16,9% диализных пациентов. Определено, что 95% ДИ ПТГ у лиц группы сравнения и у пациентов с ХБП 1, ХБП 2 не различается и составляет 38-50 пг/мл. Начиная с ХБП 3, происходит постепенный рост средних значений ПТГ, который достигает максимума у диализных пациентов. С помощью ROC-анализа доказано, что ПТГ возрастает выше верхней границы общепопуляционного РИ при показателе СКФ < 35,8 мл/мин/1,73 м², диагностическая чувствительность – 90,4%, специфичность – 71,4%. Частота повышения ПТГ > 65 пг/мл составила 85% при СКФ ≤ 35 мл/мин/1,73 м² и 26% – при СКФ > 35 мл/мин/1,73 м² (p < 0,0001). Эти данные указывают, что пациентам с СКФ ≤ 35 мл/мин/1,73 м² показан скрининг ПТГ.

С целью определения РИ для пациентов с различными стадиями ХБП использован нейросетевой алгоритм, метод кластеризации без учителя. Методика применялась к данным, свернутым автоэнкодером, что позволило кластеризовать пациентов по наиболее ключевым комбинациям признаков. Данные комбинации признаков стали линейно разделимы, а также разделимы по плотности, что обеспечило успешное применение методов DBSCAN, k-средних. Были получены 4 группы (кластера), представленные на рис. 1. Для подтверждения полученных в результате кластеризации данных проведен анализ выживаемости пациентов в каждом кластере (рис. 2).



кластер 0 – красные точки, кластер 1 – зеленые точки, кластер 2 – синие точки, кластер 3 – желтые точки

Рисунок 1 – Результаты кластеризации пациентов с ХБП

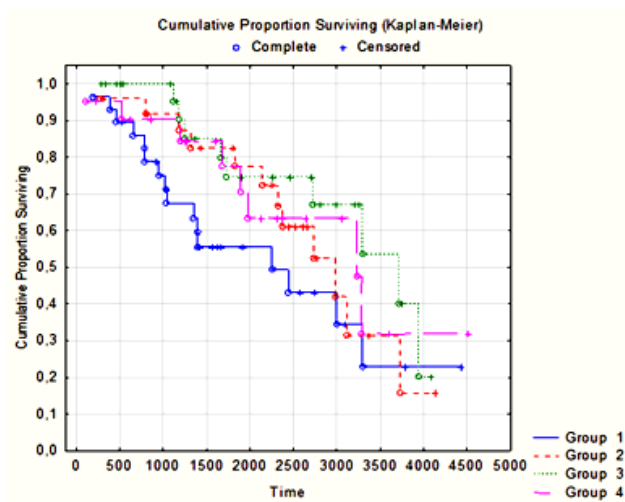


Рисунок 2 – Анализ выживаемости пациентов с тХБП в кластерах 0-4

Самый быстрый спад накопленной доли выживших наблюдался в кластере 0. В кластерах 1, 2, 3 на начальных этапах наблюдения данный показатель был примерно на одном уровне. Далее в кластере 1 наблюдался резкий спад накопленной доли выживших до значения 0,22, что ниже, чем в остальных кластерах. Конечная накопленная доля выживших в подгруппе 3 была самая высокая и составила 0,31. В кластере 0 все показатели МПК имели минимальные значения и находились в интервале, соответствующем остеопении или остеопорозу, отмечены наиболее высокие показатели ПТГ, ОС, СТх, Р и наиболее низкие значения 25(ОН)D. В кластере 1 показатели МПК находились в интервале остеопении. В кластере 2 в среднем Ткр и Zкр были в районе нулевого значения. Кластеры 1 и 2 практически не отличались по разбросу и средним значениям показателей. В кластере 3 показатели МПК превышали нулевую отметку, отмечены минимальные показатели ПТГ, ОС, СТх, Р с наименее выраженным разбросом их значений и максимальные – 25(ОН)D. По результатам оценки распределения в группах пациентов с различными стадиями ХБП установлены различия всех биохимических показателей костного и минерального метаболизма внутри каждого кластера в зависимости от СКФ. Не зарегистрировано представителей кластеров 0 и 1 среди лиц группы сравнения. Среди пациентов с ХБП и сохранной функцией почек не было лиц из кластера 0, а пациенты кластера 3 не отличались от группы сравнения по показателям ПТГ, ОС и СТх. В кластере 3 у пациентов с ХБП 3 наблюдается некоторое повышение ПТГ, ЩФ, ОС и СТх в сравнении с лицами без ХБП и пациентами с ХБП с сохранной функцией почек. При ХБП 4 и ХБП 5 продолжается умеренный равномерный прирост всех показателей. В кластерах 0, 1, 2 – более выраженный прирост показателей и/или их дисбаланс. В соответствии с результатами кластеризации и анализа выживаемости установлено, что оптимальное состояние костного метаболизма соответствует показателям кластера 3, а значения ПТГ, биохимических маркеров костного метаболизма в этом кластере может быть принято за РИ нормы данных показателей в каждой конкретной подгруппе с учетом СКФ и стадии ХБП. Анализ квантилей ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения, в т. ч. с помощью математической технологии «BootStrap», позволили определить верхний предел РИ в подгруппах пациентов с ХБП, составивший 97,5 квантиля в кластере 3. Нижний предел РИ ПТГ не имеет различий в кластерах и группах пациентов с различными стадиями ХБП. Важное значение имеет верхний предел РИ ПТГ, который при СКФ<35 мл/мин отличается от общепопуляционного. Установлены следующие верхние пределы РИ ПТГ для пациентов с ХБП: СКФ>35 мл/мин/1,73 м² совпадает с общепопуляционным; СКФ 15-35 мл/мин/1,73 м² составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный); СКФ<15 мл/мин/1,73 м² – 500 пг/мл (в 7,5 раз превышает общепопуляционный). У диализных пациентов «тело» распределения показателя ПТГ находилось в пределах 500 пг/мл. Математически у данных пациентов значения ПТГ>730 пг/мл были идентифицированы как выбросы. У 4 пациентов сывороточная

концентрация ПТГ составила >1000 пг/мл. Была произведена ручная подборка верхнего предела РИ ПТГ, в ходе которой рассмотрены пороги 500, 730, 1000, 1500. Сделано заключение, что у диализных пациентов верхний предел РИ ПТГ составляет 500 пг/мл, при ПТГ 500-1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена, но для принятия адекватного решения по стратегии лечения в данном интервале необходим анализ дополнительных параметров. Сывороточная концентрация ПТГ >1500 пг/мл указывает на экстремальный риск костных осложнений ВГПТ. Широкий размах колебаний доверительных интервалов квантилей Q 97,5, Q 90 ПТГ у пациентов кластера 3 с выраженным снижением СКФ указывает, что гиперпродукция ПТГ не всегда сопровождается декомпенсацией костного обмена. Для интерпретации результата оценки ПТГ и выбора стратегии лечебно-профилактических мероприятий необходимо исследование иных параметров.

Установлено, что среди всех пациентов с ХБП распространенность ВГПТ по установленным критериям составляет 30,7%, варьируя от 13,6 до 33,9% при разных стадиях ХБП.

В соответствии с установленными различиями верхнего предела РИ ПТГ у пациентов с ХБП дальнейший анализ проводили в группах в зависимости от стадии ХБП и в подгруппах, для которых установлены различные пределы РИ ПТГ: подгруппа 1 – пациенты с СКФ >35 мл/мин/1,73 м²; подгруппа 2 – с СКФ 15-35 мл/мин/1,73 м²; подгруппа 3 – додиализные пациенты с тХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), подгруппа 4 – диализные пациенты с тХБП.

Распространенность дефицита витамина D и его роль в формировании ВГПТ при ХБП. Полиморфизмы гена витамина D у пациентов с ВГПТ и ХБП

Медиана (Ме) сывороточной концентрации 25(ОН)D у пациентов с ХБП ниже, чем у лиц группы сравнения: 22,2 нг/мл (19,2-27,6) vs 13,9 нг/мл (17,5-25,6), U=6924,5, z= -5,70 p $<0,001$. По мере снижения СКФ параллельно происходит снижение показателя 25(ОН)D, наиболее низкая Ме 25(ОН)D 9,8 нг/мл (5,0-15,1) установлена у додиализных пациентов с тХБП.

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с ХБП составила 87,5%, частота 25(ОН)D <10 нг/мл – 3,3% в группе сравнения, 33,3% – у всех пациентов с ХБП, и достигла максимума у 50% пациентов с ХБП 4 и додиализных пациентов ХБП 5 ($\chi^2=112,94$, p $<0,01$). Частота дефицита витамина D при наличии ВГПТ составила 72,8%, а без него – 51,7% в общей группе; в подгруппе 2 – 83,7% и 67,9% ($\chi^2=4,57$; p=0,033), в подгруппе 3 – 100% и 74,6% ($\chi^2=4,19$; p=0,041), в подгруппе 4 – 46,3 и 72,6% ($\chi^2=4,76$; p=0,03) соответственно. У пациентов с ВГПТ и СКФ >35 мл/мин/1,73 м² частота тяжелого дефицита витамина D составила 36,4%, что выше, чем у лиц без ВГПТ (12,1%, p $<0,05$). При СКФ >35 мл/мин/1,73 м² установлена значимая корреляционная взаимосвязь (r= -0,41) показателей ПТГ и витамина D. Полученные данные указывают на сочетанный генез ВГПТ, в котором участвуют классические факторы, ассоциированные с ХБП (гиперфосфатемия, тенденция к гипокальциемии,

дефицит кальцитриола), а также наличие первичного дефицита витамина D. Максимальное влияние на развитие ВГПТ недостаточность витамина D оказывает при умеренном снижении функции почек.

По результатам исследования полиморфизмов генов рецептора витамина D (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) не установлено различий частоты дикого, мутантного и гетерозиготного генотипов, средних значений ПТГ и 25(OH)D у лиц с различными генотипами, что позволило сделать вывод об отсутствии патогенетической взаимосвязи нарушений секреции ПТГ и дефицита витамина D с особенностями генетических полиморфизмов у пациентов с ХБП.

Анализ гуморальных фосфатонинов FGF 23, Klotho и их взаимосвязи с ВГПТ

У пациентов с ХБП сывороточные концентрации FGF 23 выше, а Klotho – ниже, чем в группе сравнения. Тенденция к снижению Klotho выявлена у пациентов с ХБП 1-2 до формирования почечной недостаточности (U=723,5; p=0,065), более низкие показатели установлены при ХБП 3 – 19,0 пг/мл (2,6-52,2) vs 29,9 пг/мл (21,4-112,7), U=406,5; p=0,034. У пациентов с ХБП 3-5 установлены более высокие значения FGF 23, максимальные – у диализных пациентов. Это может свидетельствовать о продолжающейся гиперпродукции FGF 23 при нарастании ХБП и о замедленной деградации. Значимые различия средних значений FGF23 с группой сравнения (83,4 пг/мл (39,9-101,4) установлены при ХБП 4 (193,9 пг/мл (11,1-615,8), U=763,0; p=0,047), ХБП 5 (160,6 пг/мл (19,3-862,2), U=383,0; p=0,038) и ХБП 5Д (966,9 пг/мл (233,0-1000,0), U=258,0; p=0,000). Сравнение показателей в зависимости от наличия ВГПТ показало, что в подгруппах 2, 3 Me сывороточной концентрации FGF 23 выше у пациентов с ВГПТ по сравнению с лицами без ВГПТ – 188,6 пг/мл (11,1-580,1) vs 95,1 пг/мл (6,9-474,1), U=417,0, p=0,045 и 402,8 пг/мл (58,5-848,6) vs 160,6 пг/мл (25,8-909,1), U=250,0, p=0,049. При корреляционном анализе установлена значимая взаимосвязь FGF 23 со следующими показателями: креатинин (r=0,33), СКФ (r= -0,16), ПТГ (r=0,17), P (r=0,23), Klotho: возраст (r= -0,17), креатинин (r= -0,16), СКФ (r=0,21), 25(OH)D (r= -0,17).

Анализ показателей системы альдостерон-ренин и их взаимосвязи с ВГПТ

У пациентов с ХБП средние значения альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения (АРС) ниже, а ренина – выше, чем у пациентов группы сравнения. Для пациентов с ХБП характерно развитие гиперренинемии, которая в целом по группе установлена у 80% пациентов. Максимальная гиперренинемия характерна для пациентов с ХБП 1-2. По мере снижения почечной функции частота гиперренинемии снижается до 72% у пациентов с ХБП 5 и 56,3% – у трансплантированных пациентов ($\chi^2=77,0$; p<0,001). Медиана концентрации альдостерона увеличивается по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума при ХБП 4 (201,7 пг/мл; $\chi^2=50,1$; p<0,001). У пациентов с ХБП с равной частотой (9,3%) зарегистрированы гипо- и гиперальдостеронизм. Максимальная частота

гиперальдостеронизма зафиксирована у пациентов с ХБП 5Д и перенесших трансплантацию (23,8 и 12,5% соответственно). Однозначной тенденции изменений частоты нарушений концентрации альдостерона в зависимости от стадии ХБП не установлено, что может быть следствием влияния на показатель альдостерона приема гипотензивных лекарственных средств и достигнутого контроля АД.

Для анализа взаимосвязи с ПТГ и развитием ВГПТ было проведено сравнение показателей РААС в подгруппах пациентов с наличием или отсутствием ВГПТ, анализ корреляции показателей альдостерона, ренина, АРС и ПТГ. При сравнении подгрупп ВГПТ+ и ВГПТ– установлены различия концентраций альдостерона в группе 2 ($z = -2,05$; $p = 0,040$) и группе 3 ($z = -2,08$; $p = 0,037$). Показана слабая прямая ($r = 0,17$; $p = 0,016$) корреляционная связь между значениями ПТГ и альдостерона у пациентов с ХБП. При этом выявлены разнонаправленные изменения Me концентраций в крови альдостерона и ренина в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВГПТ. Полученные данные не подтвердили взаимосвязь показателей РААС с гиперпродукцией ПТГ у пациентов с ХБП.

Анализ показателей адипоцитокинов и их взаимосвязи с ВГПТ

Медиана сывороточной концентрации лептина ниже у пациентов с ХБП по сравнению с лицами без ХБП. Гиполептинемия выявлена у 79,5% пациентов с ХБП vs 5,1% лиц группы сравнения, $F = 0,4$, $p < 0,001$. Наиболее низкие сывороточные концентрации лептина выявлены у диализных и трансплантированных пациентов. Гиполептинемия у пациентов с выраженным снижением функции почек может являться одним из патофизиологических механизмов развития недостаточного нутритивного статуса. Установлены корреляционные взаимосвязи показателя лептина с ИМТ ($\rho = 0,411$) и возрастом пациентов ($\rho = 0,189$), а также соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин ($\rho = 0,395$ и $\rho = -0,395$) с ИМТ у пациентов с ХБП, сохраняющиеся в подгруппах по стадиям ХБП. Точечные оценки средних значений адипонектина у пациентов с ХБП были выше, чем в группе сравнения с тенденцией к росту медианы адипонектина при снижении функции почек. Отмечено, что пациенты с ХБП 4-5, включая пациентов на диализе и после трансплантации почки, характеризовались большей долей лиц со значениями адипонектина выше верхней границы РИ по сравнению с начальными стадиями (ХБП 1-3): 87,3% vs 68,8% ($\chi^2 = 8,8$, $p = 0,003$). Подгруппы 1 и 4 также различались по структуре распределения значений адипонектина: доля лиц с гиперадипонектинемией была выше при прогрессировании ХБП (91,7% vs 60,0%, $F = 0,1$, $p = 0,038$). Выявлены различия по значениям соотношений лептин/адипонектин и адипонектин/лептин между пациентами с ХБП и группой сравнения, при этом в группах пациентов с различной СКФ данные отличия нивелируются. С учетом выявленной гиполептинемии и тенденции к гиперадипонектинемии для описания гормональной дисфункции жировой ткани у пациентов с ХБП обоснованно использовать соотношение адипонектин/лептин.

При проведении корреляционного анализа в группе сравнения и в группе пациентов с ХБП не получено зависимостей сывороточной концентрации адипонектина с другими исследуемыми параметрами (ИМТ, возраст, липидограмма, ПТГ, витамин D, маркеры фосфорно-кальциевого обмена). Не установлено различий показателей адипоцитокинов у пациентов с ХБП, в т.ч. с различными стадиями, в подгруппах с наличием и отсутствием ВГПТ. Определено наличие тенденций к более низким показателям лептина у пациентов с ВГПТ и более высоким – соотношения адипонектин/лептин.

Оценка взаимосвязи развития ВГПТ с возрастом пациентов, нозологической причиной ХБП

Выявлены различия частоты ВГПТ в возрастных подгруппах пациентов, выделенных в соответствии с возрастной периодизацией ВОЗ: распространенность ВГПТ нарастает с 32% у молодых пациентов до 50% в категории 75+ ($\chi^2=3,46$; $p=0,063$). Максимально выражены различия у пациентов с сохранной функцией почек и с умеренным ее снижением: 18,7% vs 75,0% ($\chi^2=7,14$; $p=0,008$). При выраженном снижении СКФ значимых возрастных различий гиперпродукции ПТГ не установлено. При анализе распространенности ВГПТ внутри возрастных подгрупп в зависимости от степени снижения функции почек отмечен рост частоты ВГПТ у пациентов моложе 45 лет (с 18,7% до 38,3%, $\chi^2=8,68$; $p=0,003$), отсутствие динамики в возрасте 45-59 лет (29,2-34,3) и снижение распространенности в возрасте 60-74 года и старше 75 лет (с 75,0 до 28,6%, $\chi^2=2,2$; $p=0,137$). Установлено, что частота ВГПТ максимальна у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) вне зависимости от значения СКФ, наиболее низкая – у пациентов с СД, особенно при СД 2 типа. У пациентов с ХГН и ВАМП средние значения содержания ПТГ в крови значительно превышали показатели у пациентов с другими причинами ВГПТ. При умеренном снижении почечной функции нозологическая причина не оказывает значимого влияния на значение ПТГ и частоту встречаемости ВГПТ. Результаты парного сравнения групп у пациентов с СКФ<35 мл/мин/1,73 м² выявили различия медиан концентраций ПТГ между следующими категориями пациентов в соответствии с нозологической причиной ХБП: СД 1 vs ХГН: $z= -4,09$; $p<0,0001$; vs ВАМП: $z= -3,69$; $p<0,0001$; vs прочие: $z= -2,57$; $p=0,010$; СД 2 vs ХГН: $z= -2,28$; $p=0,023$; vs ВАМП: $z= -2,32$; $p=0,020$; vs прочие: $z= -2,28$; $p=0,022$; АГ vs ХГН: $z= -2,35$; $p=0,019$; vs ВАМП: $z= -2,23$; $p=0,026$.

Клинические симптомы и признаки ВГПТ, нарушений фосфорно-кальциевого обмена и остеопатии

Пациенты были опрошены и осмотрены с целью уточнения наличия 14 клинических симптомов, предположительно связанных с ВГПТ, наличия или отсутствия кальцификатов мягких тканей, кальцифилаксии, переломов в анамнезе. У пациентов с ХБП вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности и показателя ПТГ более часто встречаются жалобы на боли в суставах (41,9%), боли в костях (19,1%), различные

проявления мышечной слабости (20,8-31,8%), кожный зуд (22,1%) и жажду (17,0%). По результатам анализа ранговой корреляции по Спирмену установлена взаимосвязь сывороточной концентрации ПТГ с жаждой ($r=0,32$), болью в костях ($r=-0,25$), частой переменной настроением ($r=-0,22$). При оценке корреляции симптомов с другими показателями установлена корреляция наличия кожного зуда с показателями: 25(ОН)D ($r=-0,30$), P ($r=0,27$), Mg ($r=0,27$), ОС ($r=0,24$). Слабость в мышцах взаимосвязана с сывороточными концентрациями ОС ($r=0,27$), СТх ($r=0,34$). Жажда, помимо показателя ПТГ, ассоциирована со значениями ОС ($r=0,29$), СТх ($r=0,30$). С возрастом ($r=0,29$), и женским полом ($r=0,30$) связано наличие суставных болей. Наличие переломов костей в анамнезе взаимосвязано с показателями Т-кр ШБ ($r=-0,33$), Z-кр ШБ ($r=-0,32$). Для подтверждения полученных данных была проведена оценка относительного риска (ОР) при концентрации ПТГ >130 пг/мл, >300 пг/мл, >600 пг/мл, в зависимости от наличия или отсутствия вышеперечисленных симптомов. Наиболее повышает ОР выявления ВГПТ наличие жалобы на жажду: для ПТГ >300 пг/мл – в 6,04 (2,32-15,76) раза (чувствительность – 53,8%, специфичность – 89,1%). При наличии костно-суставных болей ОР ВГПТ с ПТГ >300 пг/мл – в 1,83 (1,18-2,83) раза (чувствительность – 56,3%, специфичность – 62,9%). При мышечной слабости (быстрая утомляемость мышц, затруднение при вставании со стула, дивана, кровати) ОР ВГПТ с ПТГ >300 пг/мл – в 3,23 (1,21-8,65) раза (чувствительность – 28,1 и 46,2%, специфичность – 70,7 и 82,6% соответственно). Установлено, что при наличии у пациента мышечной слабости ОР выявления недостаточности 25(ОН)D (<30 нг/мл) составляет 1,00 (0,93-1,06), дефицита 25(ОН)D – 1,04 (0,92-1,17); тяжелого дефицита – 1,43 (1,10-1,85) (чувствительность – 39,8%, специфичность – 75,2%). Не выявлено увеличения ОР ВГПТ при наличии жалобы на кожный зуд: ОР 1,22 (0,78-1,91); 1,53 (0,53-4,39); 1,04 (0,12-9,36) соответственно. Вместе с тем при наличии кожного зуда ОР выявления дефицита 25(ОН)D составил 1,79 (1,46-2,18), с чувствительностью 77,6%, специфичностью 83,7%. Также установлена ассоциация кожного зуда с гиперфосфатемией, чувствительность данного симптома в отношении которой составляет 25,0% в целом по группе и возрастает до 50,0% при содержании в крови P >3,0 ммоль/л.

Для пациентов с ХБП характерна высокая частота встречаемости анемии и гиперурикемии – >50% у пациентов с ХБП 4 и ХБП 5, однако не установлено прямой взаимосвязи этих показателей с ВГПТ. При нарастании стадии ХБП характерна гипертриглицеридемия и снижение сывороточной концентрации ЛПВП, которые в максимальной степени характерны для пациентов с тХБП. Не подтверждено взаимосвязи липидных нарушений и ВГПТ.

Визуализация парацитовидных желез у пациентов с ХБП

Гиперплазия ПЩЖ по данным УЗИ установлена у одного человека в группе контроля (1,7%) и у 193 пациентов с ХБП (40,4%), 150 из 193 (77,7%) составили диализные пациенты. Всего у лиц с ХБП обнаружены

312 ПЩЖ (в среднем 1,6 желез на 1 пациента). У пациентов с ХБП 1-2 ПЩЖ не были визуализированы, при ХБП 3 – выявлены в 13,6%, при ХБП 4 и ХБП 5 (додиализные пациенты) – в 21% и 23%, у диализных пациентов – в 61,4% случаях. У реципиентов почечного трансплантата частота выявления гиперплазированных ПЩЖ составила 30%. У додиализных пациентов в большинстве случаев регистрируется гиперплазия одной ПЩЖ, до 5% случаев ХБП 4 и ХБП 5 – гиперплазия двух ПЩЖ. У диализных пациентов почти в 30% случаев регистрируются две и более ПЩЖ (13,3% – три и более). Типичная гиперплазированная ПЩЖ сонографически – гипоехогенное образование с ровными четкими контурами, в 75,5% случаев неоднородной структуры, 56,8% – без признаков кровотока, 32,3% – с признаками внутреннего кровотока, в 11,1% случаев – с кальцификатами. Типичная локализация ПЩЖ: у нижних полюсов справа и/или слева, по заднему контуру, в нижней или средней трети (95% всех случаев). Эктопия ПЩЖ установлена в 3,2% случаев, чаще всего – в ткань ЩЖ. У пациентов с ХБП и сывороточной концентрацией ПТГ в пределах общепопуляционного РИ частота встречаемости гиперплазированных ПЩЖ составила 16,3%. С увеличением ПТГ частота гиперплазированных ПЩЖ возрастает и составляет 100,0% при ПТГ > 1500 пг/мл. Также нарастает частота регистрации 2, 3 и более ПЩЖ, установлена корреляционная взаимосвязь объема наибольшей ПЩЖ и суммарного объема ПЩЖ от показателя ПТГ: $r=0,6096$ и $r=0,6129$. Получены уравнения линейной регрессии:

$$\text{общий объем ПЩЖ} = 0,1127 + 0,0012 \times \text{ПТГ};$$

$$\text{объем наибольшей ПЩЖ} = 0,1803 + 0,0007 \times \text{ПТГ}.$$

В соответствии с полученными уравнениями, ПТГ 65 пг/мл соответствует объем ПЩЖ 0,20 см³; ПТГ 185 пг/мл – объем наибольшей ПЩЖ составит 0,31 см³, общий объем ПЩЖ – 0,33 см³; 500 пг/мл – 0,53 и 0,71 см³ соответственно; 1000 пг/мл – 0,88 и 1,31 см³; 1500 пг/мл – 1,23 и 1,91 см³. При выполнении УЗИ структурная патология ЩЖ была выявлена у 62,7% пациентов с ХБП (44,5% – узловая патология) и у 40% группы сравнения.

24 диализным пациентам с ВГПТ была проведена сцинтиграфия ЩЖ и ПЩЖ, при которой выявлены гиперплазированные ПЩЖ в 30,4% случаях. У 7 человек аденом ПЩЖ выявлено не было, в то же время по результатам УЗИ у них максимальный объем выявленных ПЩЖ составил в среднем 0,28 см³, а суммарный объем ПЩЖ – 0,39 см³. При этом ПТГ превышал целевые значения и достигал 2000 пг/мл. У остальных 16 пациентов при проведении УЗИ было выявлено от 1 до 3 аденом ПЩЖ: у половины (8 человек) – солитарная гиперфункциональная аденома, у 6 человек – 2 аденомы, у 2 человек – 3 аденомы. Размеры увеличенных ПЩЖ колебались от 10 до 30 мм, наиболее часто аденомы выявлялись под нижними полюсами правой, левой долей. Сравнение результатов измерений ПЩЖ показывает, что минимальный линейный размер образований, выявляемых при сцинтиграфии, составляет 10-15 мм, тогда как сонография позволяет обнаружить образование с линейным размером от 2 мм, объемом 0,02 см³,

что ограничивает применение сцинтиграфии для диагностики ВГПТ. В то же время при тяжелом ВГПТ, требующем хирургического лечения, данная методика может дополнить результаты сонографии с учетом ограничений методов. Преимуществом сцинтиграфии является возможность визуализации эктопированных ПЩЖ, в т. ч. в область средостения.

Оценка остеопатии у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП

В целом у пациентов с ХБП в 12,2% случаев в анамнезе был установлен факт перелома. Частота переломов возрастала от 0% у пациентов с ХБП без нарушения функции почек до 5% у пациентов с ХБП 3, до 14,3% у диализных пациентов и максимально до 18,5% у пациентов с почечным трансплантатом ($p < 0,05$). 10-летний риск остеопоротического перелома у пациентов с ХБП в возрасте 40-90 лет, оцененный с помощью FRAХ (The Fracture Risk Assessment Tool), возрастал от 2,2% у пациентов с сохранной функцией почек до 5,0% при тХБП и до 8,7% у пациентов после пересадки почки. Риск перелома ПОВ составил $< 1\%$ у пациентов с ХБП 1-3, удваивался у пациентов с ХБП 4-5 и достиг 5,6% у пациентов с трансплантированной почкой.

В качестве конечных точек структуры костной ткани были проанализированы 17 показателей МПК по результатам ДРА. Установлено, что средние значения показателей МПК не отличаются у пациентов группы сравнения и пациентов с ХБП 1-2. При усугублении почечной недостаточности наблюдается снижение показателей МПК с достижением наиболее низких значений у диализных и трансплантированных пациентов. Частота остеопороза у пациентов с ХБП составила от 13,8 до 28,2% в разных регионах скелета. Отмечено увеличение частоты остеопороза до 20% у пациентов с ХБП 4 в сравнении с лицами без ХБП и с ХБП 1-3 ($p < 0,05$). Максимальная частота остеопороза зарегистрирована при тХБП и у пациентов, перенесших трансплантацию: 16,7-18,5% – в ПОП, 27,5-38,5% – в ШБ, 16,7-33,3% – в ЛК 33%.

Считается, что ПТГ является ключевым фактором потери массы кости у пациентов с ХБП. По результатам корреляционного анализа установлена значимая взаимосвязь ПТГ со всеми показателями ДРА с коэффициентами корреляции от $-0,24$ до $-0,38$. В подгруппе пациентов с ВГПТ были выявлены более низкие показатели МПК во всех тестированных регионах скелета, максимально проявившиеся в ПОП и ПОВ. Для определения наиболее значимых параметров ДРА проведено сравнение показателей в полученных при выполнении нейросетевого алгоритма на скрытом слое автоэнкодера кластерах 0, 1, 2, 3 с помощью критерия Краскела–Уолисса, методом одномерного дисперсионного анализа и методом главных компонент. Наиболее значимыми являются параметры с наибольшей дисперсией, с максимальными коэффициентами при анализе главных компонент, имеющие наибольшее значение статистики и уровня значимости p . В порядке убывания степени значимости это $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, $T_{кр}$ ПОВ, $Z_{кр}$ ПОВ, $Z_{кр}$ ШБ, $T_{кр}$ ШБ, $Z_{кр}$ ЛК33, $Z_{кр}$ ЛК, $T_{кр}$ ЛК33, $T_{кр}$ ЛК. Вышеизложенные факты подтверждают гипотезу о многофакторном генезе

остеопатии у пациентов с ХБП. СКФ и ВГПТ являются важными, но не единственными факторами риска ее развития. Проанализированы 23 потенциальных фактора риска снижения массы кости и переломов, 20 биохимических показателей и их взаимосвязь с показателями МПК. Среди обследованных женщин нарушения менструального цикла установлены в 49,1% лиц с ХБП и у 21,4% группы сравнения (максимальная частота – 78,4% при ХБП 5Д). Случаев аменореи/менопаузы в возрасте до 45 лет не зарегистрировано у женщин с сохраненной функцией почек (группа сравнения и ХБП 1-2). В целом среди женщин с ХБП данный фактор риска отмечен в 19,0% случаев: 2-6% пациенток с различными стадиями ХБП, не получающих диализотерапию, и 26,8% диализных пациенток ($p < 0,05$). Пребывание на открытом воздухе менее 10 минут в день установлено у 7,1% группы сравнения, у 10% пациентов с ХБП без нарушений почечной функции, у 15-20% пациентов с додиализными стадиями ХБП, и у 1/3 пациентов на диализе. У пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию (диализ, трансплантация), недостаточная физическая активность отмечена в $>80\%$ случаев, у пациентов с додиализными стадиями – в 60-65%, с нормальной функцией почек – 23%, у здоровых лиц группы сравнения – 19%. Среди лекарственных средств с потенциальным негативным влиянием на МПК отмечена распространенность применения глюкокортикостероидов и цитостатиков (5-10% у диализных пациентов и $>80\%$ трансплантированных пациентов), а также H2-блокаторов: 30-45% пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию. С целью оценки данных взаимодействий выполнен анализ ранговой корреляции по Спирмену вышеперечисленных показателей с показателями ДРА. Показатели ПОП, ПОБ и ШБ коррелируют с наличием переломов в анамнезе, возрастом, ИМТ, женским полом, наличием аменореи/менопаузы, применением глюкокортикостероидов (ПОБ, ШБ), холекальциферола (ПОП), пребыванием на открытом воздухе <10 минут (ПОБ, ШБ), дефицитом витамина D (ШБ). Корреляция установлена со значением СКФ и стадией ХБП, с длительностью диализотерапии, трансплантацией почки, показателем ПТГ, наличием ВГПТ, с сывороточными концентрациями пролактина, биохимических маркеров костного метаболизма, с анемией. При анализе показателей ЛК установлено меньшее количество значимых корреляционных связей, а показатели ТКИ в наименьшей степени взаимосвязаны с факторами риска снижения МПК.

Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике ВГПТ, ассоциированных минеральных и костных нарушений

Показатели биохимических маркеров костного метаболизма (БМКМ) у пациентов с ХБП были достоверно выше, чем в группе сравнения, отмечен их достоверный рост с усугублением стадии ХБП вплоть до тХБП и тенденция к улучшению показателей в группе пациентов с почечным трансплантатом. Средние значения СТх и ОС у пациентов с ХБП, начиная с ХБП 3, превышают верхнюю границу общепопуляционного РИ, далее прогрессивно нарастают и при ХБП 5Д в 7-10 раз превышают верхний предел нормы в общей популяции. Анализ ранговой корреляции по

Спирмену выявил достоверные взаимосвязи ОС с СКФ, $r = -0,80$, и с ПТГ, $r = 0,69$; СТх с СКФ, $r = -0,78$ и с ПТГ, $r = 0,75$). Сравнение пациентов с ВГПТ и сывороточной концентрацией ПТГ в пределах РИ показало различия показателей БМКМ во всех подгруппах вне зависимости от стадии ХБП. Установлены корреляционные взаимосвязи ОС, СТх и ЩФ с показателями МПК (наиболее значимая для СТх), что обуславливает потенциал оценки данных параметров в диагностике ВГПТ и ассоциированной остеопатии, однако требует уточнения РИ в зависимости от стадии ХБП. Интерпретация результатов исследования данных показателей относительно общепопуляционных РИ является недостаточно информативной в силу особенностей метаболизма. Для определения РИ БМКМ в зависимости от стадии ХБП была применена построенная ранее модель искусственной нейросети, показатели кластера 3 использованы для определения РИ. Результаты анализа квантилей значений ОС и СТх показал, что для пациентов с ХБП 1, 2, 3 может быть установлен единый РИ, соответствующий общей популяции. Для пациентов с ХБП 4, 5, 5Д предложены референтные диапазоны, соответствующие границам 10-90% квантиль распределения в кластере 3: при ХБП 4 – 55-125 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 35-235 пг/мл, диализные – 70-550 пг/мл; СТх: ХБП 4 – 0,3-1,2 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 0,7-2,3 пг/мл, диализные – 0,7-2,5 пг/мл.

Динамическое наблюдение пациентов с ВГПТ

У пациентов с ВГПТ на фоне ХБП в течение периода наблюдения от 6 до 24 месяцев не произошло значимых изменений сывороточных концентраций ПТГ. Отмечено снижение показателя фосфора крови и распространенности гиперфосфатемии, что является следствием приверженности пациентов выполнению рекомендаций по соблюдению гипофосфатной диеты и применения фосфат-связывающих лекарственных средств. Применение препаратов кальция и витамина D в случае, когда это не приводит к существенным изменениям (нормализации) показателей фосфорно-кальциевого обмена, не оказывает значимого влияния на показатель ПТГ в ходе динамического наблюдения. Персистенцию и усугубление ВГПТ в ходе динамического наблюдения определяют высокие исходные показатели ПТГ, ЩФ, ОС и СТх, а также молодой возраст пациентов. На усугубление ВГПТ наибольшее влияние оказывает персистенция гиперфосфатемии. При стабильных показателях фосфорно-кальциевого обмена на фоне отсутствия коррекции фосфорно-кальциевого обмена или применения диеты в сочетании с препаратами кальция и витамина D для контроля показателя ПТГ достаточно выполнять его определение 1 раз в год. У лиц молодого возраста с повышенными показателями ПТГ, ЩФ, ОС, СТх и персистенцией гиперфосфатемии – 1 раз в квартал.

Оценена эффективность и безопасность применения лекарственного средства холекальциферол для коррекции дефицита витамина D и ВГПТ у пациентов с ХБП 3-5 ст. у 67 пациентов в течение 12 месяцев. Дозу назначали в соответствии с сывороточной концентрацией 25(OH)D:

<10 нг/мл – 3000 МЕ; 10-19 нг/мл – 2000 МЕ; 20-29 нг/мл – 1000 МЕ. В группу сравнения вошли 43 человека, не получавших лечения. В группе пациентов, принимавших холекальциферол, достигнуто значимое увеличение 25(ОН)D крови ($12,2 \pm 7,9$ vs $26,5 \pm 11,9$ нг/мл, $p < 0,0001$) в среднем на $17,4 \pm 12,8$ нг/мл (95% ДИ 13,1-21,6) при отсутствии изменений в группе сравнения ($17,3 \pm 10,1$ vs $18,6 \pm 11,5$ нг/мл; $p = 0,581$). Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью прироста сывороточной концентрации 25(ОН)D и применяемой дозой витамина D ($r = 0,42$; $p < 0,05$). В группе пациентов, получавших холекальциферол, сывороточная концентрация ПТГ снизилась в 60,5% случаев, в среднем на $93,0 \pm 147,5$ пг/мл (95% ДИ 29,2-156,8). По данным нейросетевого алгоритма установлено, что оптимальное состояние МПК у пациентов с ХБП соответствует $25(ОН)D > 20$ нг/мл. При этом даже наличие тяжелого дефицита витамина D не является основополагающим фактором, определяющим состояние костной ткани при ХБП и ВГПТ. На основании полученных данных предложено у пациентов с ХБП считать целевым содержанием в крови $25(ОН)D > 20$ нг/мл. При коррекции дефицита витамина D достаточно поддержание сывороточной концентрации 25(ОН)D в пределах 20-30 нг/мл. В случае $25(ОН)D < 10$ нг/мл восполнение дефицита витамина D является обязательным, < 20 нг/мл – желательным.

Проведено наблюдение за 37 диализными пациентами с тХБП, 21 человек получали лечение кальцитриолом per os в дозе от 0,75 до 3,5 мкг/нед. в течение 6 месяцев, 16 пациентов наблюдались без лечения. В группе кальцитриола у 16 пациентов (84,2%) произошло снижение сывороточной концентрации ПТГ, Me снижения составила 233,4 пг/мл (22% от первоначального показателя ПТГ). Оптимальный эффект терапии кальцитриолом достижим при ВГПТ легкой и умеренной степени. 9 пациентов исходно имели $ПТГ > 1000$ пг/мл, из них снижение ПТГ отмечено у 5 человек на 51,0-744,0 пг/мл. По современным представлениям $ПТГ > 1000$ пг/мл является показанием для паратиреоидэктомии (ПТЭ), и в большинстве исследований по изучению эффективности препаратов витамина D для лечения ВГПТ сывороточная концентрация ПТГ не превышала 600-800 пг/мл. Наши данные указывают на удовлетворительный супрессивный эффект кальцитриола в относительно небольших дозах пероральной формы, даже при исходном $ПТГ > 1000$ пг/мл. Наблюдение за группами пациентов, получавших и не получавших кальцитриол, позволило заключить, что применение гипофосфатной диеты и фосфат-связывающих препаратов не позволяет адекватно контролировать сывороточную концентрацию ПТГ, однако приводит к значимому снижению фосфатемии и выраженности кожного зуда.

Проанализированы результаты выполнения ПТЭ у 13 пациентов с тХБП. Основным показанием для выполнения ПТЭ были ВГПТ тяжелой степени ($ПТГ > 1000$ пг/мл), высокий Ca-P продукт, костные боли, кальцификаты мягких тканей, кальцифилаксия и кожный зуд. Из 40 удаленных ПЩЖ в 28 (70%) случаях при гистологическом исследовании

определялась аденоматозная ткань, тогда как в остальных случаях (30%) обнаруживалась узловая гиперплазия различной степени выраженности. Несмотря на тяжелый фон пациентов (терминальная уремия) и необходимость регулярного проведения диализа, медиана койко-дня была 9 дней (5-12), тогда как медиана общего койко-дня по отделению головы и шеи составляет 11 дней (8-13). В раннем послеоперационном периоде у 72,8% пациентов развилась гипокальциемия. У 36,4% человек уровень сывороточного Са составил $<1,7$ ммоль/л, что соответствует тяжелой гипокальциемии. При этом у всех пациентов отсутствовал симптом Хвостека и Труссо, а также какие-либо жалобы со стороны нервно-мышечной системы. Установлено снижение сывороточного ПТГ с 2298,0 пг/мл (1547,0-2567,0) до 330,2 пг/мл (136,5-486,9) через 1 месяц ($p=0,07$). В отдаленном периоде (через 1 год) у пациентов установлено увеличение МПК, исчезновение подкожных кальцификатов и других проявлений минеральных нарушений. У 6 пациентов (46,2%) через 1 год показатель ПТГ составил >300 пг/мл, что позволило предположить недостаточность объема оперативного вмешательства (субтотальная ПТЭ).

Оценка результатов применения лекарственного средства ибандроновой кислоты (per os в дозе 150 мг утром натощак 1 раз в месяц в течение 6 месяцев) для коррекции вторичной остеопатии у диализных пациентов с ВГПТ проведена по результатам наблюдения за 15 пациентами (13 женщин и 2 мужчин). В исследование включали пациентов с ВГПТ с ПТГ >600 пг/мл и показателями БМКМ, свидетельствующими о высоком обмене костной ткани. В целом по группе отмечена прибавка МПК в ШБ (Ткр $-2,03 \pm 0,85$ vs $-1,86 \pm 0,97$; $p=0,033$), а также тенденция к улучшению денситометрических показателей ПОП. В дистальной трети луча оцениваемые показатели остались практически неизменными. В ШБ у 10 человек (76,9%) отмечен позитивный эффект приема ибандроновой кислоты, медиана динамики МПК составила +2,3%. Умеренная прибавка (0,7-3,1%) отмечена у 6 человек, в четырех случаях прибавка МПК была значительной и составила 4,5%; 5,7%; 9,5%; 10,8%. У трех пациентов с отрицательной динамикой денситометрических показателей снижение МПК было небольшим ($-0,2\%$; $-1,7\%$; $-2,6\%$).

Разработка клинических рекомендаций по диагностике, лечению и наблюдению ВГПТ у пациентов с ХБП

На основании данных литературы, полученных путем анализа источников PubMed и Google Scholar, и результатов собственных исследований у 635 пациентов с различными стадиями ХБП нами впервые разработаны и обоснованы с позиций доказательной медицины клинические рекомендации по диагностике и лечению ВГПТ на фоне ХБП.

Данные рекомендации предназначены для использования в практике работы врачей-эндокринологов, врачей-нефрологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей лучевой диагностики и иных специалистов, принимающих участие в оказании медицинской помощи пациентам с ВГПТ на фоне ХБП и включают: показания для скрининга ВГПТ у пациентов

с ХБП и объем исследований для обязательного выполнения; предикторы ВГПТ, определяющие показания для диагностики ВГПТ у иных пациентов; подход к интерпретации сывороточной концентрации ПТГ; перечень параметров, подтверждающих синдром гиперпаратиреоза и его осложнения и показания для их определения; критерии установления диагноза; порядок дифференциальной диагностики; цель лечения и факторы, которые требуют учета при назначении лечения; показания, противопоказания и порядок выполнения лечебных наблюдений; показания к госпитализации; план и объем динамического наблюдения; порядок организации диагностики и лечения пациентов с ВГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Доля пациентов с ХБП и повышением ПТГ выше верхней границы общепопуляционного РИ составляет 73,4% с нарастанием от 15,3% у пациентов с СКФ>60 мл/мин/1,73 м² до 96,6% у пациентов с ХБП 5. Сывороточная концентрация ПТГ начинает возрастать при СКФ<35,8 мл/мин/1,73 м² (диагностическая чувствительность – 90,4%, специфичность – 71,4%). Частота ВГПТ составляет 85% при СКФ≤35 мл/мин/1,73 м² и 26% – при СКФ>35 мл/мин/1,73 м² (p<0,0001). Эти данные указывают на необходимость скринингового исследования ПТГ у пациентов с СКФ<35 мл/мин/1,73 м², диагностический поиск при СКФ>35 мл/мин/1,73 м² обоснован при наличии дополнительных факторов риска ВГПТ. На основании нейросетевого алгоритма и анализа выживаемости пациентов установлено, что верхний предел РИ ПТГ у пациентов с ХБП, СКФ>35 мл/мин/1,73 м² совпадает с общепопуляционным; СКФ 15-35 мл/мин/1,73 м² составляет 185 пг/мл; СКФ<15 мл/мин/1,73 м² – 500 пг/мл. У диализных пациентов при ПТГ 500-1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена, ПТГ>1500 пг/мл определяет высокий риск остеопатии [1-А, 23-А, 26-А, 36-А, 63-А, 67-А, 70-А].

2. Сывороточная концентрация 25(ОН)D прогрессивно уменьшается при снижении СКФ и коррелирует с показателем ПТГ. Частота дефицита витамина D составила в целом по группе пациентов с ХБП 68,1% и достигла 85,2% у додиализных пациентов с тХБП. Частота тяжелого дефицита витамина D составила 3,3% у лиц группы сравнения, 33,3% – у всех пациентов с ХБП и 51,9% – у додиализных пациентов с тХБП. Более высокие сывороточные концентрации 25(ОН)D у диализных пациентов обусловлены частым применением комбинированных препаратов кальция и витамина D. Ассоциация дефицита витамина D, особенно тяжелого дефицита, с развитием ВГПТ (r= -0,41) у пациентов с СКФ>35 мл/мин/1,73 м² доказывает влияние дефицита витамина D на формирование ВГПТ у пациентов с ХБП. Не получено убедительных данных о наличии взаимосвязи полиморфизмов

гена рецептора витамина D (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) с развитием у пациентов ВГПТ на фоне ХБП, нарушений МПК, а также наличием дефицита витамина D, что свидетельствует о преимущественном влиянии метаболических факторов на развитие заболевания [1-А, 18-А, 19-А, 25-А, 27-А, 36-А, 56-А, 70-А].

3. Дефицит витамина D и Klotho развивается на начальных стадиях ХБП с сохранной функцией почек. Гиперпродукция FGF 23 отсутствует у пациентов с ХБП 1, 2, 3, а при СКФ < 35 мл/мин/1,73 м² ассоциирована с ВГПТ [1-А, 19-А, 20-А, 29-А]. Нарушения РААС характеризуются гиперрениемией (у 80% пациентов) и нарушениями секреции альдостерона (18,5%). Высокие концентрации ренина регистрируются на ранних стадиях ХБП, коррелируют с 25(OH)D и его снижением по мере прогрессирования почечной недостаточности. Максимальная частота гиперальдостеронизма зафиксирована при ХБП 5Д и перенесших трансплантацию (23,8 и 12,5% соответственно) при слабой ($r=0,17$; $p=0,0160$) корреляционной связи между концентрациями ПТГ и альдостерона у пациентов с ХБП. Разнонаправленные изменения содержания в крови альдостерона и ренина в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВГПТ не позволяют утверждать о прямых взаимосвязях показателей РААС с гиперпродукцией ПТГ [1-А, 30-А, 32-А]. При гиполептинемии у пациентов с ХБП отмечено наличие корреляционных связей сывороточной концентрации лептина с ИМТ ($\rho=0,411$) и возрастом пациентов ($\rho=0,189$), сохраняющихся в подгруппах по стадиям почечной недостаточности. Установленное снижение показателя лептина и увеличение доли пациентов с гиполептинемией при уменьшении СКФ может быть важным фактором, определяющим статус питания (ИМТ) у пациентов с ХБП. Доля пациентов с гиперлипидемией значимо выше у лиц с тХБП по сравнению с пациентами с ХБП 1-2. Не установлено взаимосвязи адипоцитокинов с показателем ПТГ и наличием ВГПТ [1-А, 31-А, 33-А, 58-А, 59-А, 64-А].

4. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена не характерны для ХБП 1-3, развиваются при ХБП 4, достигают максимума при ХБП 5 и ассоциированы с ВГПТ. Тенденция к гипокальциемии и гиперфосфатемии регистрируется при повышении ПТГ > 65 пг/мл вне зависимости от стадии ХБП. Выявленные закономерности минеральных нарушений показывают, что оценка данных показателей не является основополагающей для ранней диагностики ВГПТ, но важна с точки зрения их коррекции для предотвращения неблагоприятных последствий МХН-ХБП [1-А, 3-А, 5-А, 10-А, 19-А, 36-А, 42-А, 65-А].

5. Возраст является фактором риска ВГПТ у пациентов с ХБП, особенно на ранних стадиях почечной недостаточности, что может быть следствием влияния недостаточности витамина D, широко распространенной у возрастных пациентов. Это подтверждает гипотезу о сочетанном генезе ВГПТ у пациентов с ХБП, включающих помимо классических патогенетических факторов (гиперфосфатемия, тенденция к гипокальциемии, дефицит кальцитриола, гиперпродукция FGF 23, дефицит Klotho) также

недостаточность витамина D [1-А, 29-А, 36-А]. Частота встречаемости ВГПТ максимальна у пациентов с ХГН вне зависимости от значения СКФ, наиболее низкая – у пациентов с СД, особенно при СД 2 типа [1-А, 29-А, 36-А, 53-А, 54-А, 69-А, 70-А].

6. У пациентов с ХБП вне зависимости от стадии ХБП и показателя ПТГ более часто встречаются жалобы на боли в суставах (41,9%), боли в костях (19,1%), различные проявления мышечной слабости (20,8-31,8%), кожный зуд (22,1%) и жажду (17,0%). Наличие ВГПТ определяет наличие в >50% случаев жалоб на костно-суставные боли, мышечную слабость и жажду. Помимо ПТГ важным фактором, определяющим наличие мышечной слабости, является дефицит витамина D. Кожный зуд не является симптомом ВГПТ. Данный симптом может свидетельствовать о наличии дефицита витамина D и/или гиперфосфатемии. При диагностике и определении тактики коррекции ВГПТ и МКН-ХБП следует учитывать наличие костно-суставных болей, мышечной слабости, жажды и кожного зуда [1-А, 21-А, 22-А, 36-А, 38-А, 67-А, 70-А].

7. Ультрасонографически гиперплазированные ПЩЖ у пациентов с ХБП представляют собой гипоехогенные образования с ровными четкими контурами, в 75% случаев – неоднородной структуры, в 50% – без признаков кровотока, в 11% – с кальцификатами. Наиболее часто у пациентов с ХБП визуализируется гиперплазия нижних ПЩЖ. Обнаружена связь повышения показателя ПТГ с частотой выявления множественных увеличенных ПЩЖ при ВГПТ. Незначительные различия размеров ПЩЖ наибольшего объема и суммарного объема гиперплазированных ПЩЖ указывают на то, что при ВГПТ имеется доминантная ПЩЖ, объем которой следует учитывать при принятии клинического решения. Показателю ПТГ 65 пг/мл соответствует объем ПЩЖ 0,20 см³; для ПТГ 185 пг/мл объем наибольшей ПЩЖ составляет 0,31 см³, общий объем – 0,33 см³; для 500 пг/мл – 0,53 и 0,71 см³ соответственно; 1000 пг/мл – 0,88 и 1,31 см³; 1500 пг/мл – 1,23 и 1,91 см³. У пациентов с ВГПТ гиперплазированные ПЩЖ установлены в 60,5% случаев, при этом в 15,5% случаев у пациентов с ХБП и ПТГ < 65 пг/мл при ультрасонографии выявляются ПЩЖ. Сопутствующая патология ПЩЖ установлена у 62% пациентов, в т. ч. узловые образования – у 44%. Это является ограничением применения сонографии для диагностики ВГПТ. Минимальный линейный размер образований, выявляемых при скинтиграфии, составляет 10-15 мм, в то время как УЗИ позволяет обнаружить образование с линейным размером от 2-3 мм, объемом 0,02 см³, что ограничивает применение скинтиграфии для диагностики ВГПТ. При тяжелом ВГПТ, требующем хирургического лечения, данная методика может дополнить результаты ультрасонографии с учетом указанных ограничений метода и позволяет визуализировать эктопированные ПЩЖ [1-А, 11-А, 13-А, 14-А, 36-А, 40-А, 52-А, 65-А, 66-А, 67-А, 70-А].

8. Распространенность снижения МПК у пациентов с ХБП выше, чем в общей популяции, и нарастает с усугублением стадии ХБП. Частота остеопороза составляет от 13,8 до 28,2% в разных регионах скелета,

нарастает с усугублением стадии ХБП, достигая максимальных значений у пациентов с ХБП 4, 5 и у трансплантированных пациентов. Аналогичная зависимость сохраняется при оценке частоты переломов в анамнезе, которая в целом по группе составляет 12,2% и нарастает до 14-18% у диализных и трансплантированных пациентов [1-А, 15-А, 16-А, 37-А, 43-А, 44-А, 45-А, 46-А, 47-А, 48-А, 49-А]. Наиболее важным показателем остеоденситометрии, отражающим состояние костной ткани у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, является Т-критерий ПОП и ПОБ, что косвенно указывает на полиэтиологический процесс. С учетом высокой распространенности остеопороза выполнение остеоденситометрии рекомендовано всем пациентам с тХБП, а также пациентам с ВГПТ вне зависимости от стадии ХБП. Показатель ПТГ и наличие ВГПТ являются основными факторами риска снижения МПК. Дополнительные факторы риска включают женский пол, аменорею (менопаузу), возраст 50+, низкий ИМТ, недостаточное пребывание на открытом воздухе и низкую физическую активность, а также стадию ХБП 4-5, длительность диализа (для пациентов с ХБП 5Д), наличие анемии, гиперпролактинемии [1-А, 4-А, 15-А, 16-А, 23-А, 24-А, 28-А, 34-А, 38-А, 48-А, 50-А, 51-А, 53-А, 57-А].

Выявлен прогрессивный рост БМКМ (ОС, СТх, ЩФ) при усугублении ХБП, что может быть совокупным результатом нарушения костного метаболизма, деградаци и элиминации в условиях снижения функции почек. Общепопуляционные РИ показателей ОС, СТх не применимы у пациентов с ХБП 4-5. С помощью нейросетевого алгоритма определены РИ в зависимости от стадии ХБП: ОС: ХБП 4 – 55-125 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 35-235 пг/мл, диализные – 70-550 пг/мл; СТх: ХБП 4 – 0,3-1,2 пг/мл, ХБП 5 до диализа – 0,7-2,3 пг/мл, диализные – 0,7-2,5 пг/мл. Показатели ОС, СТх, ЩФ ассоциированы с ВГПТ и снижением МПК и могут использоваться в качестве источника дополнительной информации, характеризующей состояние костного обмена [1-А, 16-А, 23-А, 35-А, 36-А, 39-А, 41-А, 42-А, 44-А].

9. У пациентов с ВГПТ на фоне ХБП в течение периода наблюдения от 6 до 24 месяцев в целом по группе не произошло статистически значимых изменений сывороточных концентраций ПТГ. Персистенцию и прогрессию ВГПТ в ходе динамического наблюдения определяют высокие исходные показатели ПТГ, ЩФ, ОС и СТх, а также молодой возраст. На усугубление ВГПТ наибольшее влияние оказывает персистенция гиперфосфатемии. У пациентов со стабильными показателями фосфорно-кальциевого обмена на фоне отсутствия коррекции или применения диеты в сочетании с препаратами кальция и витамина D для контроля ПТГ достаточно выполнять его определение 1 раз в год, за исключением лиц молодого возраста с высокими исходными показателями ПТГ, ЩФ, ОС, СТх и персистенцией гиперфосфатемии [1-А, 8-А, 17-А, 36-А, 55-А, 60-А, 65-А, 70-А].

10. У пациентов с ХБП 3-5, дефицитом витамина D и ВГПТ при применении холекальциферола (1000-3000 МЕ/сут) достигнуто увеличение

25(ОН)D: $12,2 \pm 7,9$ vs $26,5 \pm 11,9$ нг/мл, $p < 0,0001$. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью прироста 25(ОН)D и применяемой дозой холекальциферола ($r=0,42$; $p < 0,05$). Применение холекальциферола привело к повышению 25(ОН)D в среднем на $17,4 \pm 12,8$ нг/мл (95% ДИ 13,1-21,6), что сопровождалось снижением сывороточной концентрации ПТГ, в среднем на $93,0 \pm 147,5$ пг/мл (95% ДИ 29,2-156,8) в 60,5% случаев. По результатам применения нейросетевого алгоритма установлено, что оптимальное состояние МПК достижимо при $25(ОН)D > 20$ нг/мл. При этом даже наличие тяжелого дефицита витамина D не является основополагающим фактором, определяющим состояние костной ткани при ХБП и ВГПТ. При коррекции дефицита витамина D достаточно поддержание сывороточной концентрации 25(ОН)D в пределах 20-30 нг/мл, при $25(ОН)D < 10$ нг/мл восполнение дефицита витамина D является облигатным, при $25(ОН)D < 20$ нг/мл – желательным [1-А, 21-А, 27-А, 36-А, 62-А, 68-А, 70-А].

11. Использование кальцитриола (0,75-3,5 мкг/нед.) для коррекции ВГПТ у диализных пациентов в 84,2% приводит к снижению ПТГ (–22% от первоначального показателя ПТГ). Полученные данные указывают на удовлетворительный супрессивный эффект кальцитриола в относительно небольших дозах пероральной формы, даже в случае $ПТГ > 1000$ пг/мл, когда традиционно рассматривается назначение ПТЭ. При применении кальцитриола необходимо соблюдение строгой гипофосфатной диеты и регулярный (не реже 1 раза в месяц) мониторинг сывороточных концентраций Са и Р для своевременного выявления, коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и предотвращения метастатической кальцификации [1-А, 7-А, 10-А, 36-А, 65-А, 70-А].

12. Применение ибандроновой кислоты (150 мг/мес.) в течение 6 месяцев у диализных пациентов с остеопорозом и ВГПТ привело к значимой прибавке МПК ШБ (Ткр $-2,03 \pm 0,85$ vs $-1,86 \pm 0,97$; $p=0,033$) у 76,9% пациентов. С учетом потенциальной неэффективности бисфосфонатов у пациентов с остеопатией с низким костным метаболизмом, помимо ВГПТ, дополнительными критериями высокого обмена кости являются БМКМ [1-А, 6-А, 10-А, 12-А, 35-А, 36-А, 39-А, 65-А, 70-А].

13. Стратегия диагностики, медицинской профилактики и лечения ВГПТ предполагает поэтапную раннюю диагностику, многофакторную коррекцию всех установленных факторов риска МКН-ХБП, включая медикаментозную терапию [1-А, 2-А, 6-А, 7-А, 10-А, 36-А, 61-А, 65-А, 66-А, 67-А, 68-А, 70-А]. ПТЭ следует рассматривать в случае безуспешности терапевтических мероприятий, при сохранении $ПТГ > 1000$ пг/мл и значимых клинических проявлениях МКН-ХБП. ПТЭ приводит к реверсии клинических проявлений, в т. ч. к увеличению МПК, однако требует тщательного наблюдения и коррекции изменений, связанных с резким снижением длительно повышенного ПТГ, которое проявляется тяжелой и бессимптомной гипокальциемией [1-А, 9-А, 10-А, 36-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработан метод диагностики ВГПТ, основанный на скрининговом определении ПТГ у пациентов с СКФ $<$ 35 мл/мин/1,73 м² и определении ПТГ при наличии установленных факторов риска у пациентов с СКФ \geq 35 мл/мин/1,73 м². Интерпретация значения ПТГ и диагностика ВГПТ проводится в соответствии с установленными РИ.

2. Высокая распространенность дефицита витамина D определяет показание для исследования сывороточной концентрации 25(ОН)D у всех пациентов с ХБП. Установлено, что оптимальное состояние МПК достижимо при 25(ОН)D $>$ 20 нг/мл, поэтому при коррекции дефицита витамина D достаточно поддержание сывороточной концентрации 25(ОН)D в пределах 20-30 нг/мл. При 25(ОН)D $<$ 10 нг/мл восполнение дефицита витамина D является облигатным, при 25(ОН)D $<$ 20 нг/мл – желательным. Разработан метод лечения дефицита витамина D, который включает дифференцированные схемы лечения в зависимости от сывороточной концентрации 25(ОН)D.

3. Определены показания и последовательность выполнения методов визуализации ПЩЖ в диагностике ВГПТ. Ультрасонография является методом выбора визуализации ПЩЖ, в типичных случаях применения данного метода достаточно. Сцинтиграфия дополняет результаты УЗИ и позволяет визуализировать эктопированные ПЩЖ.

4. Выполнение остеоденситометрии рекомендовано всем пациентам с ВГПТ на фоне ХБП и с терминальной стадией ХБП вне зависимости от показателя ПТГ. Максимальную значимость имеет оценка показателей Ткр ПОП и Ткр ПОБ. Для оценки скорости костного метаболизма и определения тактики лечения остеопороза могут быть использованы БМКМ. С помощью нейросетевого алгоритма определены РИ ОС, СТх для пациентов с ХБП 4-5.

5. Результаты динамического наблюдения за течением ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений позволили определить кратность определения ПТГ у пациентов с ХБП – не реже 1 раза в год. У пациентов молодого возраста с гиперфостатемией, высокими показателями ПТГ, БМКМ и остеопорозом ожидается быстрое прогрессирование патологического процесса, что определяет необходимость определения показателей 1 раз в 3 месяца. Аналогичная кратность определения ПТГ оправдана при применении профилактических и лечебных мероприятий.

6. Использование кальцитриола для коррекции ВГПТ у диализных пациентов в дозе от 0,75 до 3,5 мкг/нед. оказывает супрессивное влияние на сывороточную концентрацию ПТГ даже в случае ПТГ $>$ 1000 пг/мл. Ограничением применения метода является гиперфосфатемия и (реже) гиперкальциемия, что требует регулярного контроля Са и Р и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена для предотвращения метастатической кальцификации.

7. Применение ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев у диализных пациентов с остеопорозом и ВГПТ приводит

к значимой прибавке МПК. Ограничением метода является остеопатия с низким костным метаболизмом, при которой применение бисфосфонатов может быть неэффективным и небезопасным.

8. Паратиреоидэктомия показана при неэффективности терапевтических мероприятий, при сохранении ПТГ > 1000 пг/мл и значимых клинических проявлениях МКН-ХБП. ПТЭ приводит к реверсии клинических проявлений, однако требует тщательного наблюдения в послеоперационном периоде в связи с развитием тяжелой и бессимптомной гипокальциемии вследствие резкого снижения длительно повышенного ПТГ.

9. Полученные новые данные о нарушениях РААС и адипоцитокинов у пациентов с различными стадиями ХБП являются новым научным направлением для будущих исследований в области взаимодействия гормональных систем, регулирующих минеральный и костный обмен, нутритивный статус, развитие и прогрессию атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и других процессов, определяющих исходы ХБП.

10. Утверждены 4 инструкции по применению. Подготовлено учебно-методическое пособие по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с ВГПТ на фоне ХБП. Результаты внедрены в практическое здравоохранение (30 актов внедрения) и образовательный процесс (6 актов внедрения).

11. Подготовлен клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями паращитовидных желез» (постановление Минздрава Республики Беларусь от 21.06.2021 № 85 «Об утверждении клинических протоколов»), который устанавливает общие требования к оказанию медицинской помощи пациентам (взрослому населению) с ВГПТ на фоне ХБП и предназначены для применения врачами-терапевтами, врачами-эндокринологами, врачами-нефрологами и иными специалистами, оказывающими медицинскую помощь данной категории пациентов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монография

1-А. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: моногр. / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск: БГМУ, 2021. – 177 с.

Статьи в рецензируемых журналах

2-А. Почечная остео дистрофия: современные подходы к диагностике и лечению / Н. В. Карлович, К. С. Комиссаров, В. Н. Громыко, Т. В. Мохорт, В. С. Пилотович // Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 44–48.

3-А. Возможности и перспективы коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у диализных больных в Республике Беларусь / К. С. Комиссаров, В. С. Пилотович, В. Н. Громыко, Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, О. В. Сысоева, О. Э. Валовик // Рецепт. – 2007. – № 1. – С. 148–152.

4-А. Карлович, Н. В. Остеопороз: особенности развития и диагностики у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Мед. новости. – 2008. – № 4. – С. 23–28.

5-А. Карлович, Н. В. Нарушение функции паращитовидных желез при хронической болезни почек: современные подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Міжнар. ендокрин. журн. – 2008. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7139>. – Дата доступа: 10.04.2022.

6-А. Карлович, Н. В. Возможности коррекции остеопороза у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Здравоохранение. – 2008. – № 5. – С. 60–64.

7-А. Применение кальцитриола для коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на диализе / Н. В. Карлович, К. С. Комиссаров, О. В. Сысоева, О. Э. Валовик, В. С. Снапков, Г. И. Кулаковская, Т. В. Мохорт, В. С. Пилотович // Здравоохранение. – 2008. – № 7. – С. 56–61.

8-А. Коррекция гиперфосфатемии у диализных больных / К. С. Комиссаров, Н. В. Карлович, В. С. Пилотович, В. Н. Громыко, Т. В. Мохорт, О. В. Сысоева, О. Э. Валовик // Лечеб. дело. – 2008. – № 4. – С. 25–28.

9-А. Паратиреоидэктомия как метод лечения вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных / К. С. Комиссаров, Н. В. Карлович, В. А. Кондратович, В. С. Пилотович, Т. В. Мохорт, В. Н. Громыко, О. В. Сысоева // Медицина. – 2009. – № 2. – С. 88–90.

10-А. Карлович, Н. В. Нарушения секреции паратгормона и состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович // Мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 72–75.

11-А. Карлович, Н. В. Возможности визуализации паращитовидных желез / Н. В. Карлович // Мед. новости. – 2009. – № 3. – С. 12–16.

12-А. Применение ибандроновой кислоты для коррекции остеопороза у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при диализе / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, О. В. Сысоева, Н. А. Васильева, О. В. Баранова, В. Г. Кравчук, Г. А. Кулаковская, К. С. Комиссаров, В. С. Пилотович // Здоровоохранение. – 2009. – № 6. – С. 75–79.

13-А. Результаты визуализации паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне терминальной стадии хронической болезни почек / Н. В. Карлович, В. М. Мойсеева, Ю. В. Толкачев, В. С. Снапков, К. С. Комиссаров, Т. В. Мохорт // ARS Medica. Искусство медицины. – 2011. – № 10. – С. 74–79.

14-А. Сложности диагностики первичного гиперпаратиреоза» / Э. А. Михневич, Н. И. Артишевская, Н. В. Карлович, И. И. Кунаш, Н. А. Кручина, Н. Р. Слаута, Т. В. Мохорт // Здоровоохранение. – 2011. – № 2. – С. 70–73

15-А. Карлович, Н. В. Влияние некоторых факторов на минеральную плотность кости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович // Мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 73–75.

16-А. Карлович, Н. В. Комплексная оценка состояния костной ткани у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович // Здоровоохранение. – 2014. – № 11. – С. 15–19.

17-А. Карлович, Н. В. Результаты динамического когортного наблюдения функции паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом / Н. В. Карлович // Міжнар. ендокрин. журн. – 2015. – № 1. – С. 13–18.

18-А. Карлович, Н. В. Витамин D, паратгормон и хроническая болезнь почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Лечеб. дело. – 2016. – № 4. – С. 73–79.

19-А. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина Д3 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович // Лечеб. дело. – 2016. – № 5. – С. 35–39.

20-А. Карлович, Н. В. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) – новый гормон, регулирующий минеральный обмен / Н. В. Карлович // Лечеб. дело. – 2017. – № 4. – С. 61–67.

21-А. Опыт применения колекальциферола для коррекции дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович, Е. Г. Сазонова, О. Э. Валовик, Ю. А. Волчек, Е. В. Юреня, Т. В. Мохорт // Лечеб. дело. – 2019. – № 4. – С. 34–39.

22-А. Карлович, Н. В. Оценка значимости клинических симптомов в диагностике вторичного гиперпаратиреоза / Н. В. Карлович // Лечеб. дело. – 2020. – № 2. – С. 57–62.

23-А. Вторичный гиперпаратиреоз и костный метаболизм у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович,

О. Спиридонова, Е. Г. Сазонова, О. Э. Валовик, О. В. Ильинчик, Ю. А. Волчек, Т. В. Мохорт // Проблемы эндокрин. патології. – 2020. – № 2. – С. 34–43.

24-А. Оценка распространенности гиперпролактинемии и параметров, ассоциированных с изменением уровня пролактина при хронической болезни почек / Ю. А. Волчек, Н. В. Карлович, Е. Г. Сазонова, Т. В. Мохорт // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2. – С. 72–81.

25-А. Полиморфизмы гена рецептора витамина Д, дефицит витамина Д и вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович, С. И. Марчук, Е. Г. Сазонова, Т. В. Мохорт // Рецепт. Спецвыпуск: Актуальные вопросы эндокринологии. – 2020. – Т. 23, № 5, Ч. 2. – С. 54–62.

26-А. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович, О. С. Спиридонова, Е. Г. Сазонова, Т. В. Мохорт // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 186–195.

27-А. Мохорт, Т. В. Витамин Д в практике эндокринолога: факты и предположения / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович // Мед. новости. – 2021. – № 4. – С. 25–33.

28-А. Параметры трабекулярного костного индекса у взрослых с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Ю. В. Дыдышко, Т. В. Мохорт, А. П. Шепелькевич, Н. А. Васильева, Е. Г. Сазонова // Рецепт. Спецвыпуск: Междисциплинарные аспекты эндокринной патологии. – 2021. – Т. 24, № 2, Ч. 2. – С. 63–77.

29-А. Карлович, Н. В. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho: оценка роли в формировании вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с различными стадиями снижения функции почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Міжнар. эндокрин. журн. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 385–392.

30-А. Карлович, Н. В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: традиционная функция и плейотропные эффекты регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Ю. А. Волчек // Мед. новости. – 2021. – № 10. – С. 22–26.

31-А. Карлович, Н. В. Лептин и адипонектин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова // Міжнар. эндокрин. журн. – 2021. – Т. 17, № 8. – С. 596–603.

32-А. Карлович, Н. В. Анализ показателей системы альдостерон-ренин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Ю. А. Волчек // Мед. журн. – 2022. – № 1. – С. 147–153.

33-А. Карлович, Н. В. Гормональная дисфункция жировой ткани при хронической болезни почек и вторичном гиперпаратиреозе: традиционные эффекты и новые данные об адипонектине и лептине / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова // Мед. новости. – 2022. – № 3. – С. 8–12.

34-А. Карлович, Н. В. Остеопороз: что важно знать каждому врачу / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова // *Здравоохранение*. – 2022. – № 4. – С. 43–53.

35-А. Карлович, Н. В. Костная патология при хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова // *Остеопороз и остеопатии*. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 14–23.

36-А. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек: обоснование клинических рекомендаций по диагностике и лечению / Н. В. Карлович // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2022. – № 1. – С. 135–150.

37-А. Оценка минеральной плотности кости у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, О. С. Спиридонова, Е. Г. Сазонова, Н. А. Васильева // *Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 208–218.

38-А. Карлович, Н. В. Оценка факторов риска остеопатии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // *Здравоохранение*. – 2022. – № 7. – С. 14–22.

39-А. Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович, О. С. Спиридонова, Т. В. Мохорт, Н. А. Васильева, В. С. Снапков, Н. С. Сердюченко // *Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 263–277.

40-А. Карлович, Н. В. Результаты ультразвукографии паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2022. – № 2. – С. 78–86.

Тезисы докладов и материалы конференций

41-А. Evaluation of parathyroid hormone and bone turnover markers in end-stage renal disease patients / N. V. Karlovich, T. V. Mokhort, K. S. Komissarov, V. S. Pilotovich, V. G. Kravchuk // 7th European congress of endocrinology 2005: abstr., Göteborg, Sweden, 3–7 September 2005. – [Publ.] *Endocrine Abstr.* – 2005. – Abstr. P376.

42-А. Comparative assessment of parathyroid hormone and bone turnover markers in patients on continues ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis (HD) / K. S. Komissarov, V. S. Pilotovich, N. V. Karlovich, T. V. Mokhort, V. G. Kravchuk // 7th European Peritoneal Dialysis Meeting 2005: abstr., Prague, Czech Republic, 15–18 October 2005. – [Publ.] *Abstr.* – 2005. – Abstr. P46.

43-А. Bone mineral density in end-stage chronic kidney disease patients / N. Karlovich, T. Mokhort, N. Vasiljeva, K. Komissarov, V. Gromyko, V. Pilotovich // 9th European congress of endocrinology: abstr. book, Budapest, Hungary, 28 April – 2 May 2007. – [Publ.] *Endocrine Abstr.* – 2007. – Vol. 14. – Abstr. P410.

44-A. Comparative assessment of parathyroid hormone, bone turnover markers and bone mineral density in diabetic and non-diabetic patients with end-stage renal disease / N. V. Karlovich, T. V. Mokhort, E. A. Kholodova, K. S. Komissarov, V. S. Pilotovich // 13th International Congress of Endocrinology 2008: abstr., Rio de Janeiro, Brazil, 8–12 November 2008. – [Publ.] Abstr. – 2008. – Abstr. P308.

45-A. Prevalence of low bone mineral density in dialysis patients with different parathyroid hormone levels / N. Karlovich, T. Mokhort, O. Sysoyeva, N. Vasiljeva, O. Baranova, V. Snapkov, K. Komissarov, V. Pilotovich // IOF World Congress on Osteoporosis 2008: abstr., Bangkok, Thailand, December 2008. – [Publ.] Abstr. – 2008. – Abstr. P110.

46-A. Распространенность нарушений минеральной плотности костной ткани у диализных пациентов в зависимости от уровня паратгормона / Н. Карлович, Т. Мохорт, О. Сысоева, Н. Васильева, О. Баранова, В. Снапков, К. Комиссаров, В. Пилотович // Остеопороз: современные возможности диагностики и перспективы терапии: материалы Респ. науч.-практ. конф., Гомель, 20 марта 2008 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека; редкол.: А. В. Рожко [и др.]. – Гомель, 2008. – С. 31–32.

47-A. Карлович, Н. В. Минеральная плотность кости у диализных пациентов в зависимости от уровня паратгормона / Н. В. Карлович // III Российский конгресс по остеопорозу, Екатеринбург, 6–8 октября 2008 г.: тез. докл. – Екатеринбург, 2008. – С. 110–111.

48-A. Карлович, Н. В. Нарушения функции паращитовидных желез и остеопенический синдром у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек вследствие диабетической нефропатии / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Всероссийский конгресс «Диабет и почки»: тез. докл., Москва, 17–20 мая 2009 г. / РАН. – М., 2009. – С. 35.

49-A. Карлович, Н. В. Минеральная плотность кости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович // V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета: тез. докл., Москва, 18–20 ноября 2013 г. / Рос. ассоц. по остеопорозу. – М., 2013. – С. 122-123.

50-A. Карлович, Н. В. Состояние минеральной плотности кости у женщин с компенсированной гиперпролактинемией / Н. В. Карлович // V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета: тез. докл., Москва, 18–20 ноября 2013 г. / Рос. ассоц. по остеопорозу. – М., 2013. С. 112.

51-A. Карлович, Н. В. Распространенность гиперпролактинемии у пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию / Н. В. Карлович // ARS Medica. Искусство медицины. – 2013. – № 9. – С. 148–151.

52-A. Analysis of ultrasound structure of the thyroid gland and assessment of structural changes in patients with diabetes mellitus type 1 at different stages of chronic kidney disease / A. Sazonava, N. Karlovich, M. Astarovich, T. Mokhort //

16th European congress of endocrinology 2014: abstr., Wrocław, Poland, 3–7 May 2014. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2014. – Vol. 35. – Abstr. P439.

53-A. Karlovich, N. Comparative assessment of parathyroid hormone and bone turnover markers in diabetic and non-diabetic patients with end-stage chronic kidney disease / N. Karlovich, T. Mokhort // 16th European congress of endocrinology 2014: abstr., Wrocław, Poland, 3–7 May 2014. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2014. – Vol. 35. – Abstr. P444.

54-A. Comparative analysis of methods for the evaluation of renal function in patients with diabetes mellitus type 1 at different stages of chronic kidney disease / N. Karlovich, A. Sazonava, T. Mokhort, N. Trunova // 16th European congress of endocrinology 2014: abstr., Wrocław, Poland, 3–7 May 2014. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2014. – Vol. 35. – Abstr. P440.

55-A. Karlovich, N. Observational study of PTH secretion dynamics in patients with secondary hyperparathyroidism / N. Karlovich // 17th European congress of endocrinology 2015: abstr., Dublin, Ireland, 16–20 May 2015. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2015. – Vol. 37. – Abstr. EP302.

56-A. Karlovich, N. Vitamin D3 deficiency and secondary hyperparathyroidism development in patients with different stages of chronic kidney disease / N. Karlovich // 18th European congress of endocrinology 2016: abstr., Munich, Germany, 28–31 May 2016. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2016. – Vol. 41. – Abstr. EP153.

57-A. Karlovich, N. Secondary hyperparathyroidism and its implication on bone mineral density in patients with different stages of chronic kidney disease / N. Karlovich // 19th European congress of endocrinology 2017: abstr., Lisbon, Portugal, 20–23 May 2017. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2017. – Vol. 49. – Abstr. EP242.

58-A. Correlation of serum adiponectin and NGAL levels in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy [Electronic resource] / A. Sazonava, T. Mokhort, V. Shyshko, A. Mokhort, N. Karlovich // IDF Congress 2017: abstr., Abu Dhabi, 4–8 Dec. 2017. – Abstr. P-0673. – Mode of access: <http://conference.idf.org/IDF2017/abstracts/data/HtmlApp/main.html#0>. – Date of access: 11.04.2022.

59-A. TSH and adiponectin levels in patients with diabetic kidney disease after renal transplantation / A. Sazonava, T. Mokhort, N. Karlovich, V. Shyshko, A. Dolgolikova // 20th European congress of endocrinology 2018: abstr., Barcelona, Spain, 19–22 May 2018. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2018. – Vol. 56. – Abstr. P443.

60-A. Karlovich, N. PTH secretion dynamics in patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 during 1 year of observation / N. Karlovich // 20th European congress of endocrinology 2018: abstr., Barcelona, Spain, 19–22 May 2018. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2018. – Vol. 56. – Abstr. P243.

61-A. Karlovich, N. Secondary hyperparathyroidism / N. Karlovich // 23rd ESE Postgraduate Training Course on Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2018: abstr., Minsk, Belarus, 9–11 November 2018. – [Publ.] Abstract Book. – 2018. – P142.

62-A. Karlovich, N. Vitamin D repletion in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism / N. Karlovich // 21st European congress of endocrinology 2019: abstr., Lyon, France, 18–21 May 2019. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2019. – Vol. 63. – Abstr. P510.

63-A. Karlovich, N. Neural network algorithm to determine the optimal range of PTH level for patients with end-stage chronic kidney disease to maintain bone metabolism / N. Karlovich, O. Spiridonova, T. Mokhort // 22nd European congress of endocrinology 2020: abstr., 5–9 Sept. 2020. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2020. – Vol. 70. – Abstr. AEP166.

64-A. Sazonava, A. Assessment of serum adiponectin levels in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease / A. Sazonava, T. Mokhort, N. Karlovich // 23rd European congress of endocrinology 2021: abstr., 22–26 May 2021. – [Publ.] Endocrine Abstr. – 2021. – Vol. 73. – Abstr. AEP158.

Инструкции по применению

65-A. Диагностика, коррекция и мониторинг дисфункции паращитовидных желез и ассоциированных минеральных и костных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: инструкция по применению № 133-1108: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.01.2009 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, К. С. Комиссаров, В. С. Пилотович. – Минск, 2009. – 16 с.

66-A. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы у пациентов при хронической болезни почек: инструкция по применению № 023-0319: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.04.2019 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «Городской эндокринологический диспансер», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»; Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова, Н. В. Карлович. – Минск, 2019. – 9 с.

67-A. Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза: инструкция по применению № 147-1220: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2020 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»; Н. В. Карлович, О. С. Спиридонова, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова, О. Э. Валовик. – Минск, 2020. – 5 с.

68-A. Метод лечения недостаточности витамина Д: инструкция по применению № 154-1220: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2020 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «Городской эндокринологический диспансер»; Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Е. Г. Сазонова, О. Э. Валовик, Е. В. Юреня. – Минск, 2020. – 4 с.

Прочие публикации

69-А. Мохорт, Т. В. Клинические аспекты ведения диабетической нефропатии: метод. руководство / Т. В. Мохорт, Н. В. Карлович. – Минск, 2012. – 32 с.

70-А. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек: современные подходы к диагностике и лечению: учеб.-метод. пособие / Н. В. Карлович [и др.]. – Минск: БГМУ, 2022. – 28 с.

РЭЗІЮМЭ

Карловіч Наталія Віктараўна **Другасны гіперпаратэоз пры хранічнай хваробе нырак:** **дыягностыка, лячэнне і медыцынская прафілактыка**

другасны гіперпаратэоз (ДГПТ), паратгармон (ПТГ), вітамін D, хранічная хвароба нырак (ХХН), дыяліз, мінеральныя і касцявыя парушэнні, асацыяваныя з ХХН (МКП-ХХН), астэапатыя, астэапароз

Мэта даследавання: распрацаваць сістэму паэтапнай дыягностыкі і комплекснага персаніфікаванага падыходу да прафілактыкі і лячэння ДГПТ у дарослых на падставе вывучэння патагенетычных, клінічных, інструментальных характарыстык захворвання, ацэнкі вынікаў дынамічнага назірання цяжэння захворвання, эфектыўнасці і бяспекі лячэбна-прафілактычных мерапрыемстваў.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, ультрагукавы, рэнтгеналагічны, радыенуклідны, статыстычны, нейрасеткавы алгарытм.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Прааналізаваны публікацыі па пытанні дыягностыкі, прафілактыкі і лячэння ДГПТ на фоне ХХН, выкананы даследаванні, накіраваныя на ўстанаўленне рэферэнтных інтэрвалаў сываратчнай канцэтрацыі ПТГ у пацыентаў з рознымі стадыямі ХХН, ацэнку патагенетычных аспектаў фарміравання ДГПТ, клінічных праяў дадзенай паталогіі, магчымасці прымянення метадаў прафілактыкі, праведзена дынамічнае назіранне за пацыентамі.

Упершыню на падставе нейрасеткавага алгарытму ўстаноўлены рэферэнтныя інтэрвалы ПТГ, біяхімічных паказчыкаў касцявога метабалізму ў пацыентаў з рознымі стадыямі ХХН, дадзена комплексная ацэнка ўзаема сувязі развіцця ДГПТ з паказчыкамі рэнін-ангіятэнзін-альдастэронавай сістэмы, гумаральных фасфатанінаў, адыпацытакінаў. Новымі з'яўляюцца даныя па ацэнцы асабліва сцяў развіцця ДГПТ у залежнасці ад узросту пацыента, назалагічных прычын ХХН, па скаргах і сімптомах пры ДГПТ, асабліва сцяях візуалізацыі парашчытападобнай залозы, па дыягностыцы астэапатыі. Упершыню выканана комплексная ацэнка забяспечанасці вітамінам D і асабліва сцяі размеркавання частот паліморфных генатыпаў і алеляў гена рэцэптара вітаміну D у пацыентаў з ДГПТ на фоне розных стадый ХХН. Праведзена дынамічнае назіранне пацыентаў з ДГПТ з ацэнкай дынамікі ДГПТ, астэапатыі, у тым ліку на фоне прымянення прафілактычных і лячэбных мерапрыемстваў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: на падставе атрыманых доказных даных распрацаваны клінічныя рэкамендацыі па дыягностыцы і лячэнні ДГПТ у пацыентаў з ХХН, якія ўстанаўліваюць агульныя патрабаванні да аказання медыцынскай дапамогі пацыентам (даросламу насельніцтву) з ДГПТ на фоне ХХН.

Галіна прымянення: эндакрыналогія, нефралогія, тэрапія, агульная ўрачэбная практыка.

РЕЗЮМЕ

Карлович Наталия Викторовна **Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек:** **диагностика, лечение и медицинская профилактика**

вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), паратгормон (ПТГ), витамин D, хроническая болезнь почек (ХБП), диализ, минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП (МКН-ХБП), остеопатия, остеопороз

Цель исследования: разработать систему поэтапной диагностики и комплексного персонифицированного подхода к профилактике и лечению ВГПТ у взрослых на основании изучения патогенетических, клинических, инструментальных характеристик заболевания, оценки результатов динамического наблюдения течения заболевания, эффективности и безопасности лечебно-профилактических мероприятий.

Методы исследования: клинический, лабораторный, ультразвуковой, рентгенологический, радионуклидный, статистический, нейросетевой алгоритм.

Полученные результаты и их новизна. Проанализированы публикации по вопросу диагностики, профилактики и лечения ВГПТ на фоне ХБП, выполнены исследования, направленные на установление референтных интервалов сывороточной концентрации ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП, оценку патогенетических аспектов формирования ВГПТ, клинических проявлений данной патологии, возможности применения методов профилактики и лечения, проведено динамическое наблюдение за пациентами.

Впервые на основании нейросетевого алгоритма установлены референтные интервалы ПТГ, биохимических показателей костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП, дана комплексная оценка взаимосвязи развития ВГПТ с показателями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гуморальных фосфатонинов, адипоцитокинов. Новыми являются данные по оценке особенностей развития ВГПТ в зависимости от возраста пациента, нозологической причины ХБП, по жалобам и симптомам при ВГПТ, особенностям визуализации парашитовидной железы, по диагностике остеопатии. Впервые выполнена комплексная оценка обеспеченности витамином D и особенности распределения частот полиморфных генотипов и аллелей гена рецептора витамина D у пациентов с ВГПТ на фоне различных стадий ХБП. Проведено динамическое наблюдение пациентов с ВГПТ с оценкой динамики ВГПТ, остеопатии, в том числе на фоне применения профилактических и лечебных мероприятий.

Рекомендации по использованию: на основании полученных доказательных данных разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению ВГПТ у пациентов с ХБП, которые устанавливают общие требования к оказанию медицинской помощи пациентам (взрослому населению) с ВГПТ на фоне ХБП.

Область применения: эндокринология, нефрология, терапия, общая врачебная практика.

SUMMARY

Karlovich Natalia Viktorovna **Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: diagnosis, treatment and medical prevention**

secondary hyperparathyroidism (SHPT), parathyroid hormone (PTH), vitamin D, chronic kidney disease (CKD), dialysis, mineral and bone disorders associated with CKD (MBD-CKD), osteopathy, osteoporosis

Objective of the study: to develop a system of step-by-step diagnostics and a comprehensive personalized approach to the prevention and treatment of SHPT in adults based on the study of the pathogenetic, clinical, instrumental characteristics of the disease, the evaluation of the results of dynamic monitoring of the course of the disease, the effectiveness and safety of therapeutic and preventive measures.

Methods of the study: clinical, laboratory, ultrasound, radiological, radionuclide, statistical, neural network algorithm.

Obtained results and their novelty. Publications on the issue of diagnosis, prevention and treatment of SHPT against the background of CKD were analyzed, studies were carried out aimed at establishing reference intervals for blood PTH levels in patients with various stages of CKD, assessing the pathogenetic aspects of the formation of SHPT, clinical manifestations of this pathology, the possibility of using methods of prevention and treatment, dynamic monitoring of patients was carried out.

For the first time, on the basis of a neural network algorithm, reference intervals for PTH, biochemical parameters of bone metabolism in patients with various stages of CKD were established, a comprehensive assessment of the relationship between the development of SHPT and the levels of humoral phosphatonins, adipocytokines, and indicators of the renin-angiotensin-aldosterone system was given. New are the data on the assessment of the features of the development of SHPT depending on the age of the patient, the nosological cause of CKD, complaints and symptoms in SHPT, the features of visualization of the pancreas, and the diagnosis of osteopathy. For the first time, a comprehensive assessment of vitamin D sufficiency and features of the frequency distribution of polymorphic genotypes and alleles of the vitamin D receptor gene in patients with SHPT against the background of various stages of CKD was performed. A dynamic observation of patients with SHPT was carried out, with an assessment of the dynamics of SHPT, osteopathy, including application of preventive and therapeutic measures.

Recommendations for use: based on the evidence obtained, clinical guidelines have been developed for the diagnosis and treatment of SHPT in patients with CKD, which establish general requirements for the provision of medical care to patients (adult population) with SHPT on the background of CKD.

Field of applications: endocrinology, nephrology, therapy, general medical practice.

Подписано в печать 10.02.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,93. Тираж 60 экз. Заказ 96.

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.