

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

На правах рукописи

УДК 612.015.3-018:[616.61-036.12:616.447-008.61]-07

ГРОШЕВА
Ольга Павловна

**СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, ЕГО
ОРГАННОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ЭТАПАХ
РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:
ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНОГО И ТРЕТИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**

**Автореферат на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор В.С. Камышников;
кандидат медицинских наук,
доцент А.В.Величко.

МИНСК, 2016

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Научные руководители: **Камышников Владимир Семенович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Величко Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий хирургическим отделением государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Официальные оппоненты: **Лялик Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Чиж Константин Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент 2-ой кафедры внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится «08» сентября 2016 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.15.02 при учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (220113, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; тел. (8-017) 283 00 68; e-mail: natalkam@it.org.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Автореферат разослан «__» августа 2016 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



Мурашко Н.В.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хронической болезни почек (ХБП) часто осложняется формированием вторичного и третичного гиперпаратиреоза: как до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ), так и при проведении диализа. При этом существенно снижается качество жизни пациентов, получающих ЗПТ. Установлено, что у 15 – 75% пациентов, находящихся на диализе, развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [В. Ермоленко, 2009]. Гиперсекреция паратгормона (ПТГ) вызывает специфические метаболические нарушения в организме, совокупность которых позволяет рассматривать ПТГ как «универсальный органический токсин». Не все патологические эффекты, характерные для ВГПТ, корректируются ЗПТ, в связи с чем возникает необходимость в паратиреоидэктоми (ПТЭ) [Г. Волгина, 2000; Н. Кузина, 2008; W. Shen, 2009].

В настоящее время большое внимание уделяется технологиям трансплантации почки в терапии терминальной стадии ХБП, в то же время продолжает оставаться весьма актуальной оценка влияния ренальной аллотрансплантации на состояние ключевых звеньев регуляции фосфорно-кальциевого обмена в раннем посттрансплантационном периоде, во многом определяющая дальнейший прогноз течения заболевания. Исследования, посвященные комплексной характеристике нарушений состояния фосфорно-кальциевого обмена на этапах развития ХБП и при разных видах ЗПТ (гемодиализе (ГД), перитонеальном диализе (ПД), трансплантации почек), весьма немногочисленны и, к тому же, противоречивы — они не позволяют однозначно судить о метаболической основе формирования вторичного и третичного гиперпаратиреоза [Н. Самохвалова, 2007].

В связи с этим целесообразна разработка основанных на исследовании состояния фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма костной ткани, функциональной активности почек и паращитовидных желез (ПЩЖ) интегральных критериев оценки риска прогрессирования ВГПТ (как проявления осложненного течения ХБП) и методов диагностики вторичного и третичного гиперпаратиреоза.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках двух финансировавшихся целевым назначением тем научно-исследовательских работ: проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Исследование метаболических предикторов формирования вторичного гиперпаратиреоза и механизмов развития остепенического синдрома при хронической почечной

недостаточности» (№20143368 от 03.12.2014 г., срок выполнения — 23.05.2014 г. – 31.03.2016 г.) и проекта Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» «Разработать хирургические технологии лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов до и после трансплантации почки» (№20143564 от 12.12.2014 г., срок выполнения — 2014 – 2015 гг.).

Тема диссертационной работы соответствует п.п. 4.2 и 6.6 «Перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг.», приведенных в Постановлении Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 г. №585.

Цель и задачи исследования

Цель: установить лабораторные критерии риска и прогноза развития вторичного гиперпаратиреоза при прогрессировании и лечении хронической болезни почек; разработать методы диагностики вторичного и третичного гиперпаратиреоза для оптимизации тактики ведения пациентов с осложненным течением хронической болезни почек.

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма костной ткани и функциональной активности почек при хронической болезни почек в зависимости от ее стадии и вида заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки).

2. Оценить динамику показателей фосфорно-кальциевого обмена, гормональной активности паращитовидных желез, костного метаболизма и функционального состояния почек через 3 месяца после пересадки почки при нормальном функционировании почечного трансплантата.

3. Установить диагностически значимые лабораторные критерии оценки риска прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза на разных стадиях хронической болезни почек и после аллотрансплантации почки.

4. Разработать лабораторные методы оценки состояния паращитовидных желез и комплекс клинико-лабораторных критериев для дифференциальной диагностики вторичного и третичного гиперпаратиреоза.

Научная новизна

1. Выявлена направленность и степень выраженности биохимических изменений, характерных для разных этапов развития и лечения хронической болезни почек, на основании комплексного исследования фосфорно-кальциевого обмена (с учетом показателей тестов, отражающих состояние гуморальных механизмов регуляции функции почек и костного метаболизма).

2. Установлены лабораторные критерии высокого риска прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек на основании интегральной оценки прогностической значимости пороговых значений параметров, характеризующих состояние фосфорно-кальциевого обмена, функцию паращитовидных желез, костного метаболизма и функциональной активности почек.

3. Усовершенствован метод оценки функциональной активности паращитовидных желез и разработаны лабораторные критерии диагностики патологии паращитовидных желез.

4. Разработаны лабораторные критерии для дифференциальной диагностики вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек.

Положения, выносимые на защиту

1. Определяемые стадией ХБП нарушения фосфорно-кальциевого обмена происходят на фоне изменения эндокринной регуляции метаболических процессов, проявляемых достоверным увеличением уровня ПТГ, снижения функциональной активности почек и нарушений костного метаболизма. Выраженность изменений максимальна у пациентов на «диализной» стадии ХБП, доминируя при лечении перитонеальным диализом по сравнению с гемодиализом. Нормализация функции пересаженной почки после аллотрансплантации не сопровождается снижением уровня ПТГ, даже через 3 месяца он остается значительно повышенным.

2. Балльная оценка пороговых значений лабораторных тестов, характеризующих гормональную функцию паращитовидных желез, состояние фосфорно-кальциевого обмена, функциональную активность костной ткани и почек, позволяет рассчитать риск развития вторичного гиперпаратиреоза при ХБП: критерием высокого риска прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза является значение, превышающее сумму в 33 балла.

3. Лабораторная диагностика патологии паращитовидных желез при проведении тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, состоящая в определении уровня ПТГ в смывах с пункционной иглы, базируется на использовании установленного критерия, при отсекающем значении которого более 130 нг/л диагностируют гиперплазию или аденому паращитовидной железы, при меньшем — исключают патологию паращитовидных желез; информативность исследования повышается при сочетанном определении уровня ПТГ в ткани образования и в сыворотке крови.

4. Установленное пороговое значение уровня ПТГ в смывах с пункционной иглы, равное 4902 нг/л, позволяет дифференцировать аденому и гиперплазию паращитовидных желез; при более низких значениях

концентрации ПТГ диагностируют гиперплазию, при более высоких — аденому; информативность исследования повышается при сочетанном определении уровня ПТГ в смывах с пункционной иглы и уровня ионизированного (и/или общего) кальция в сыворотке крови (граничное значение ионизированного кальция 1,23 ммоль/л, общего кальция 2,46 ммоль/л; при значениях ниже граничных диагностируют гиперплазию, при более высоких — аденому).

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научными руководителями выбрана тема, сформулированы цель и задачи исследования, определен дизайн диссертационной работы, осуществлен забор биологического материала для исследований (личный вклад не менее 80%). Автором самостоятельно изучена литература по теме исследования, составлены исследовательские протоколы, сформирована база данных, освоены методы и выполнены лабораторные исследования, проведена статистическая обработка результатов, оформлены все разделы диссертации (личный вклад не менее 90%). Автором совместно с научными руководителями проведен анализ окончательных данных, сформулированы положения, выносимых на защиту, выводы и практические рекомендации. Научные результаты исследования представлены в статьях, материалах конференций и тезисах докладов. В публикациях вклад соискателя составил: [4, 5, 6, 8] – 50%, [1, 2, 3, 10, 11] – 85%, [7, 9] – 100%.

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению: «Метод дифференциальной диагностики образований паращитовидных желез» [№043-0514, 2014, 24], вклад соискателя составил 50%; «Алгоритм диагностики, оценки прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете» [№143-1114, 2015, 25], вклад соискателя составил 25%. Включено в Государственный регистр информационных ресурсов 11 баз данных информационных ресурсов. Признано к использованию 2 рационализаторских предложения, долевое участие в которых составило 50%.

Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ дифференциальной диагностики образований щитовидной и паращитовидной желез» [№ а 20140446, 2014, 27], вклад соискателя составил 50%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные научные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием: «Новые методы и инструменты в диагностике

неотложных состояний», г. Минск, 2013; «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2014; «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2015 г.

Результаты исследования использованы при разработке инструкций по применению «Метод дифференциальной диагностики образований паразитовидных желез» [№043-0514, 2014, 25], «Алгоритм диагностики, оценки прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете» [№143-1114, 2015, 26]. По результатам работы оформлено 7 актов внедрения в работу учреждений здравоохранения и системы медицинского последипломного образования.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе: 11 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (общим объемом 5,9 авторских листа), из них в единоличном авторстве — 1 статья (0,9 авторских листа), 12 публикаций в сборниках материалов научных конференций; издано (в соавторстве) 1 инструктивно-методическое пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 143 страницах машинописного текста, содержит 6 формул, 7 рисунков, 29 таблиц (общим объемом 16 страниц); состоит из введения, общей характеристики работы, главы с обзором литературы по теме исследования, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 203 источника литературы (129 зарубежных, 47 русскоязычных и 27 работ соискателя) и 23 приложений.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Всего исследовано 475 человек, из них 375 пациентов на разных стадиях ХБП, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в период с 2011 по 2015 гг., и 100 практически здоровых человек, составивших контрольную группу.

Пациенты были разделены на 3 группы:

1-ая группа включала 125 человек с 1 – 4-ой стадиями ХБП, из которых 40 — имели 1-ю стадию ХБП, 30 — 2-ую стадию ХБП, 25 — 3-ю стадию ХБП, 30 — 4-ую стадию ХБП. Стадии ХБП определялись по СКФ, согласно

рекомендациям Национального Почечного Фонда (NKF-K/DOQI, США). Среди обследуемых — 72 женщины (57,6%) и 53 мужчины (42,4%). Медиана возраста пациентов составила 47 [32; 58] лет. Пациенты 1-ой группы (n=125) были дополнительно разделены на подгруппы: 1-ую подгруппу составили пациенты на ранних (1-ой и 2-ой) стадиях ХБП (n=70), 2-ую — на поздних (3-ей и 4-ой) стадиях ХБП (n=55);

2-ая группа состояла из 125 человек с 5 стадией ХБП (терминальной), находящихся на программном диализе. Средняя продолжительность диализа составила 4,45 [2; 6] лет. Среди обследуемых — 60 женщин (48%) и 65 мужчин (52%). Медиана возраста пациентов составила 46 [31; 57] лет. Пациенты 2-ой группы (n=125) были дополнительно разделены на подгруппы в соответствии с типом ЗПТ: 1-ую подгруппу составили пациенты, находящиеся на программном ГД (n=92), 2-ую — на программном ПД (n=33);

3-я группа включала 125 реципиентов аллотрансплантированной почки в возрасте от 19 до 70 лет, медиана возраста составила 45 [36; 54] лет. Среди обследуемых — 50 женщин (40%) и 75 мужчин (60%). Обследование проводилось дважды (на 2-ые сутки и через три месяца после трансплантации почки);

Контрольную группу составили 100 человек, в качестве которых выступали практически здоровые лица, соответствующие критериям включения и невключения.

Биологическим материалом для исследования служили кровь (сыворотка и плазма), моча, смывы с пункционной иглы при проведении тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) образований ЦЖ и ПЦЖ.

Исследования образцов сыворотки крови пациентов, базирующиеся на использовании технологий абсорбционного оптического анализа, проводили на автоматическом биохимическом анализаторе («AbbottArchitect C8000», США). Данным методом определялись следующие показатели: концентрация кальция, неорганического фосфата, креатинина, мочевины, β 2-микроглобулина, цистатина С, активность общей щелочной фосфатазы (ЩФ). На автоматических анализаторах «AbbottArchitect i1000», США и «COBASRoche», Германия методом хемилюминисценции в сыворотке крови определялись концентрации ПТГ, витамина Д (25-гидроксикальциферола, 25-ОН-Д₃), остеокальцина, β -CrossLaps; в плазме крови — концентрации гомоцистеина (ГЦ), миелопероксидазы (МПО); в моче — концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

Для выполнения исследования использовались сертифицированные, зарегистрированные в Республике Беларусь наборы реагентов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 6,0 (StatSoft, GS-35F-5899H). Проверка

соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась по тесту Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$). Результаты выражали в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (P). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные значения и относительные (%) показатели. Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Взаимосвязь между показателями определялась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$). Для оценки клинической информативности показателей применяли метод логистической регрессии с использованием пакета SPSS версии 17.0. Для определения критических значений показателей проводился ROC-анализ. Показатели диагностической надежности тестов подтверждались также с применением технологии четырехпольных таблиц, основанной на клиническом наблюдении пациентов. Относительный риск рассчитывался через отношение шансов в статистическом портале WinPeri версия 11.47

Результаты исследования и их анализ

Гормонально-метаболический статус пациентов на разных стадиях хронической болезни почек и после аллотрансплантации почки

Показатели фосфорно-кальциевого обмена, функционально-метаболической активности почек, маркеров костного метаболизма у пациентов на 1-ой и 2-ой стадиях ХБП не различались между собой ($p > 0,05$), что позволило объединить пациентов на данных стадиях ХБП в единую группу — «группу пациентов на ранних стадиях ХБП». Пациенты на 3-ей и 4-ой стадиях ХБП по тем же показателям обменных процессов не различались между собой ($p > 0,05$), что послужило основанием для объединения пациентов на данных стадиях ХБП в единую группу — «группу пациентов на поздних стадиях ХБП». Уровни концентрации ПТГ, неорганического фосфора, мочевины и креатинина в группе пациентов на поздних стадиях ХБП были выше в сравнении с таковыми в группе пациентов на ранних стадиях ХБП ($p < 0,05$).

У пациентов на ранних стадиях ХБП установлено увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови (71,9 нг/л) по сравнению с соответствующим значением в контрольной группе (52,4 нг/л), $p < 0,05$. На поздних стадиях ХБП концентрация ПТГ составила 112,1 нг/л, что выше соответствующего значения в контрольной группе (52,4 нг/л), $p < 0,05$. Сохранение нормальных уровней ионизированного и общего кальция в

сыворотке крови пациентов данных групп, возможно, отражает «включение» компенсаторных механизмов регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

У пациентов с 5-ой стадией ХБП медиана концентрации ПТГ в сыворотке крови составила 597,4 нг/л, что в 11 раз выше, чем в контрольной группе пациентов (52,4 нг/л), $p < 0,05$. На этом фоне выявлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена, состоящие в увеличении уровня неорганического фосфата у 45,6% (95% ДИ (36,9–54,3%)) пациентов с 5-ой стадией ХБП при разнонаправленных сдвигах концентрации кальция, что может свидетельствовать о наличии в данной группе пациентов лиц с ВГПТ (при котором наблюдается гипокальциемия) и третичным гиперпаратиреозом, сопровождаемым гиперкальциемическим состоянием.

Показано, что характер проводимой ЗПТ оказывает влияние на выраженность нарушений функции ПЩЖ. Группа пациентов «на диализе» была неоднородна по степени тяжести гиперпаратиреоза: ВГПТ легкой степени тяжести констатирован у 14,4% (95% ДИ (8,3–20,6%)) пациентов, средней — у 12% (95% ДИ (6,3–17,8%)). У 31,2% (95% ДИ (23,1–39,3%)) выявлен тяжелый гиперпаратиреоз. Тяжелая степень гиперпаратиреоза в 1,5 раза чаще встречалась у пациентов, пребывающих на ПД, чем на ГД ($p < 0,05$).

На 2-е сутки после ренальной трансплантации уровень ПТГ составил 344,5 нг/л (657% от медианы показателя контрольной группы), по истечении 3-месячного срока после пересадки почки он оказался еще более высоким — 400,4 нг/л (764% от медианы). Та же зависимость отмечена и в отношении концентрации кальция, что, возможно, объясняется увеличением реабсорбции кальция, стимулированием желудочно-кишечного всасывания его, повышением резорбции кости под воздействием ПТГ при «включении» нормальной функциональной активности почек. Обратная корреляция отмечена между уровнем неорганического фосфата в сыворотке крови и периодом времени, прошедшим после трансплантации почки: на 2-ые сутки после трансплантации почки отмечалось нормальное его содержание, через 3 месяца — медиана концентрации неорганического фосфора была достоверно ниже таковой контрольной группы.

Для оценки ренальной функции у пациентов с ХБП использовались как рутинные тесты, так и специфические «почечные» маркеры. Показатели концентрации мочевины и креатинина у пациентов на ранних (1 – 2-ой) стадиях ХБП не различались с аналогичными показателями контрольной группы ($p > 0,05$). На поздних (3 – 4-ой) стадиях ХБП медианы концентраций мочевины и креатинина значимо превышали таковые контрольной группы ($p < 0,05$). Использование данных тестов не позволяет диагностировать дебют заболевания, в отличие от других биохимических маркеров функционально-метаболической активности почек, показатели которых значимо различались у

пациентов группы с 1 – 2-ой стадиями ХБП и контрольной группы ($p < 0,05$). Концентрация цистатина С у 67 пациентов (95,8%) (95% ДИ (92,6–99,4%)) с 1 – 2-ой стадиями ХБП была достоверно выше, чем в контрольной группе: до 250% от среднего показателя нормы ($p < 0,05$). У 47 человек (67,1%) (95% ДИ (58,1–74,7%)) на ранних стадиях ХБП отмечены повышенные уровни β 2-микроглобулина: до 196% от среднего показателя нормы ($p < 0,05$). У 10 пациентов (14,4%) (95% ДИ (8,3–20,6%)) на ранних стадиях ХБП установлено увеличение концентрации NGAL в моче: до 336% от медианы значения контрольной группы ($p < 0,05$).

На поздних стадиях ХБП повышенные уровни NGAL в моче отмечены у 32 пациентов (58,1%) (95% ДИ (49,4–67,7%)), уровни β 2-микроглобулина и цистатина С были повышены у всех пациентов (100%).

У пациентов, получающих терапию программным диализом, уровни данных маркеров были повышены у 100% лиц ($p < 0,05$).

На 2-ые сутки после ренальной аллотрансплантации уровни «почечных» маркеров оставались повышенными, однако отмечалась тенденция их снижения к 3-му месяцу после пересадки почки; в то же время по истечении трехмесячного срока после пересадки почки показатели тестов оценки почечной функции были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Медиана концентрации креатинина на 2-е сутки после операции составляла 237,0 мкмоль/л, к 3-му месяцу после пересадки почки — 160,4 мкмоль/л (в контрольной группе — 68,8 мкмоль/л), уровень мочевины с 11,7 ммоль/л достоверно снизился до 10,1 ммоль/л, (в контрольной группе — 4,8 ммоль/л).

Через 3 месяца после произведенной трансплантации почки повышенная концентрация NGAL в моче отмечалась у четвертой части пациентов (24,8%) (95% ДИ (17,2–32,4%)). Таким образом, нормализация показателя этого лабораторного теста у большей части пациентов (75,2%) говорит о снижении опасности острого повреждения почки (острейшего и острого отторжении почечного трансплантата) и о «включении в работу» пересаженной почки. При этом содержание цистатина С и β 2-микроглобулина у 100% реципиентов донорской почки через 3 месяца после ренальной трансплантации оставалось значительно повышенным, что говорит о необходимости более длительного динамического наблюдения за пациентами после аллотрансплантации почки.

При оценке маркеров костного метаболизма (β -CrossLaps, остеокальцин) в группах пациентов на ранних и поздних стадиях ХБП отмечалось возрастание их показателей по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе ($p < 0,05$). Однако, активность общей ЩФ в группах пациентов на ранних и поздних стадиях ХБП не отличалась от значений в контрольной группе ($p > 0,05$). В то же время, уровень витамина Д в группах пациентов на ранних и поздних стадиях ХБП был ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). У 12

пациентов (17,1%) (95% ДИ (10,5–23,6%)) с 1 – 2-ой стадиями ХБП выявлена Д-витаминная недостаточность. На поздних стадиях ХБП недостаточность витамина Д была выявлена у 17 пациентов (30,9%) (95% ДИ (23,1–39,1%)) Дефицита витамина Д в данных группах обследуемых выявлено не было.

С переходом к терминальной стадии ХБП количество пациентов с наличием изменений в костном метаболизме значительно увеличилось. Так, на 5-ой стадии ХБП повышенные уровни β -CrossLaps и остеокальцина были выявлены у 87,2% (95% ДИ (81,3–93,1%)) и 96% (95% ДИ (92,5–99,4%)) пациентов соответственно. У четвертой части пациентов «на диализе» выявлен дефицит витамина Д, а процент пациентов с Д-витаминной недостаточностью составил 33,6% (95% ДИ (25,3–41,9%)).

При динамической оценке уровней β -CrossLaps и остеокальцина после аллотрансплантации почки наблюдалась тенденция к восстановлению их до нормальных значений по мере увеличения времени прошедшего после пересадки почки, что может говорить о начавшемся нивелировании нарушений костного метаболизма при «включении» в работу пересаженной почки. Однако, процент лиц с Д-витаминной недостаточностью оставался на прежнем уровне — 33,6% (95% ДИ (25,3–41,9%)), тогда как относительное количество пациентов с Д-витаминным дефицитом снизилось почти в 4,5 раза и составило 5,6% (95% ДИ (1,6–9,6%)) ($p < 0,05$), что свидетельствует о постепенном восстановлении почечной функции в течение более длительного временного интервала.

Более чем у половины пациентов — 58,4% (95% ДИ (49,8–67,0%)) на 1 – 2-ой стадиях ХБП отмечалась повышенная концентрация МПО в плазме крови. На поздних стадиях ХБП процент пациентов с повышенным уровнем МПО составил 63,6% (95% ДИ (58,3–69,1%)). Однако, уровни ГЦ в группах пациентов как на ранних, так и на поздних стадиях ХБП не отличалась от таковых контрольной группы ($p > 0,05$).

На стадии «диализа» процент пациентов с гипергомоцистеинемией составил 87,2% (95% ДИ (81,3–93,1%)), процент лиц с повышенными уровнями МПО — 68% (95% ДИ (59,8–76,2%)). После трансплантации почки (при исследовании на 2-е сутки и через 3 месяца после трансплантации) показатели данных маркеров оказались выше таковых значений в контрольной группе ($p < 0,05$).

Были выделены потенциальные лабораторные предикторы прогрессирования ВГПТ при ХБП, в число которых вошли значения концентрации ПТГ, ионизированного и общего кальция, неорганического фосфора, мочевины, креатинина, общей ЩФ, витамина Д, МПО, ГЦ, β 2-микроглобулина, цистатина С, остеокальцина, β -CrossLaps, NGAL. Изменения концентрации ионизированного и общего кальция не являлись диагностически

значимыми при ВГПТ ($p=0,55$ и $p=0,78$ соответственно). Оценка прогрессирования ВГПТ проводилась через год после первичного обследования. Разделение пациентов на группы проводилось по уровню ПТГ (отсекающее значение ПТГ — 800 нг/л).

После установления пороговых значений предикторов с помощью регрессионного анализа был построен алгоритм для оценки риска прогрессирования ВГПТ. Для каждого из 13 включенных в модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента регрессионного уравнения (β) на 100 и округлением до целого числа (таблица 1).

Таблица 1. – Величина и характеристика точек разделения для лабораторных предикторов ВГПТ и значения коэффициентов регрессионного уравнения ($\text{Trunc}(\beta * 100)$)

Лабораторные предикторы	Пороговое значение	ДЧ, % (95% ДИ)	ДС, % (95% ДИ)	Балл при значении предиктора меньше и/или равного пороговому	Балл при значении предиктора больше порогового
ПТГ, нг/л	291	98,36 (91,2-100,0)	83,70 (79,7-87,2)	0	17
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,51	65,31 (50,4-78,3)	88,37 (84,6-91,5)	0	-3
Мочевина, ммоль/л	12,2	76,92 (63,2-87,5)	84,18 (79,8-87,9)	0	6
Креатинин, мкмоль/л	273	76,92 (63,2-87,5)	84,38 (80,0-88,1)	0	1
Общая ЩФ, ЕД/л	145	65,96 (50,7-79,1)	82,04 (77,4-86,1)	0	1
Витамин Д, мкг/л	19,6	91,80 (81,9-97,3)	78,77 (74,5-82,6)	0	-4
МПО, пкмоль/л	893,8	78,69 (66,3 - 88,1)	85,68 (81,9 - 88,9)	0	8
ГЦ, ммоль/л	15,2	86,89 (75,8-94,2)	64,69 (59,8-69,3)	0	1
β_2 -микроглобулин, мг/л	8,8	88,52 (77,8-95,3)	67,65 (62,9-72,2)	0	3
Цистатин С, мг/л	4,77	77,05 (64,5-86,8)	71,85 (67,2-76,2)	0	4
Остеокальцин, мкг/л	139,3	88,52 (77,8-95,3)	70,12 (65,4-74,5)	0	3
β -CrossLaps, мкг/л	1,25	83,61 (71,9-91,8)	61,23 (56,3-66,0)	0	4
NGAL, мкг/л	100,00	91,80 (81,9-97,3)	62,96 (58,1-67,7)	0	3

Полученные баллы были использованы для создания итоговой шкалы. Оптимальный порог отсечения суммы баллов, позволяющий разделить пациентов на 2 группы, соответствовал значению 33 балла (площадь под ROC-кривой — 0,96 (95% ДИ (0,89–0,98%)) при $p < 0,001$), при значении суммы баллов >33 прогнозируется высокий риск прогрессирования ВГПТ, при сумме баллов ≤ 33 — низкий. Проведенное исследование показало, что балльная оценка лабораторных предикторов ВГПТ является высокоинформативной в оценке риска прогрессирования ВГПТ при ХБП. Диагностическая чувствительность (ДЧ) и специфичность (ДС) составили 97,7% (95% ДИ (96,0–99,2%)) и 99,7% (95% ДИ (99,2–99,9%)) соответственно.

Лабораторная технология исследования и дифференциально-диагностическая значимость определения уровня паратиреоидного гормона в смывах с пункционной иглы

В ходе диссертационной работы был усовершенствован метод диагностики патологии ПЩЖ на основе определения уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы при проведении ТАПБ.

Установлено граничное значение уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы при проведении ТАПБ — 130 нг/л, позволяющее максимально надежно разделить группы пациентов с наличием патологии ПЩЖ и без таковой. У пациентов с уровнем ПТГ в смыве с пункционной иглы менее или равном 130 нг/л не обнаруживается патология ПЩЖ. Уровень ПТГ в смыве с пункционной иглы более 130 нг/л характерен для измененной ПЩЖ (аденома или гиперплазия). Данный метод обладает высокой диагностической надежностью: ДЧ лабораторного теста составила 83,9% (95% ДИ (68,7–94,0%)), ДС — 97,1% (95% ДИ (84,7–99,9%)), диагностическая эффективность (ДЭ) — 90,3%. Площадь под характеристической кривой была равна 0,91 (95% ДИ (0,83–0,98%)), уровень значимости $p < 0,001$. Отношение шансов для наличия образований ПЩЖ составило $OR=176$ (95% ДИ (20–1545)) при уровне значимости $p < 0,001$.

Диагностические характеристики данного метода оказались выше при совместной оценке уровня ПТГ в смыве из пункционной иглы и в сыворотке крови. Лабораторным критерием патологии ПЩЖ является уровень ПТГ в смывах с пункционной иглы свыше 130 нг/л и/или содержание ПТГ в сыворотке крови более 68,3 нг/л. Площадь под кривой при совместной оценке составила 0,92 (95% ДИ (0,84–0,96%)), $p < 0,0001$, что говорит о достаточно высокой диагностической значимости предложенного теста. ДЧ составила 95,1% (95% ДИ (83,5–99,4%)), ДС — 97,7% (95% ДИ (89,7–99,2%)). Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов — 88,6% (95% ДИ (80,9–95,4%)) и 93,7% (95% ДИ (87,9–99,0%)) соответственно.

Метод дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии парашитовидной железы, его лабораторно–диагностическая эффективность

Разработанный в ходе диссертационного исследования метод дает возможность проводить дифференциальную диагностику вторичного и третичного гиперпаратиреоза при ХБП. У пациентов с аденомой и гиперплазией ПЩЖ не было отмечено различий в уровне концентрации ПТГ в сыворотке крови как до, так и после ПТЭ ($p > 0,05$), что послужило основанием для исследования концентрации ПТГ в смыве с пункционной иглы при проведении ТАПБ ПЩЖ на дооперационном этапе и во время операции ПТЭ. Оценивались показатели концентрации ПТГ в сыворотке крови до ПТЭ и в смыве при ТАПБ ПЩЖ (транскутанно и интраоперационно) (таблица 2).

Таблица 2. – Показатели концентрации ПТГ в сыворотке крови за 30 минут до операции ПТЭ и в смыве при пункции ПЩЖ

Патология ПЩЖ	Концентрация ПТГ, нг/л; (n=60)		
	в смыве до операции (транскутанно) Me [P25; P75]	в смыве (интраоперационно) Me [P25; P75]	в сыворотке крови за 30 минут до операции Me [P25; P75]
Аденома	18600,4 [10489; 30960]	17804,05 [8659; 30000]	261,3 [164,7; 606,8]
Гиперплазия	2904,15 [1246; 3740]**	2304,15 [1056; 3600]**	235,5 [103,2; 326,1]*

* – различия в сывороточном содержании ПТГ не значимы, $p > 0,05$

** – различия значимы с показателями ПТГ в смыве при пункции аденомы и гиперплазии ПЩЖ, $p < 0,05$

Уровень ПТГ в смыве с пункционной иглы при проведении ТАПБ ПЩЖ (как транскутанно, так и интраоперационно) более 4902 нг/л свидетельствует об аденоме, менее и/или равной 4902 нг/л — о гиперплазии ПЩЖ (ДЧ — 95,7% (95% ДИ (85,2–99,5%)), ДС — 92,9% (95% ДИ (66,1–99,8%)). Площадь под характеристической кривой — 0,89 (95% ДИ (0,81–0,96%)), уровень значимости $p < 0,001$). Это позволяет рассматривать данный показатель концентрации ПТГ (4902 нг/л) как лабораторный дифференциально–диагностический критерий (граничное значение) аденомы и гиперплазии ПЩЖ.

Эффективность дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ПЩЖ выше при использовании комплекса лабораторных показателей, включающего в себя определение уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы при проведении ТАПБ ПЩЖ и уровня ионизированного (и / или общего) кальция в сыворотке крови.

При комплексной оценке лабораторным критерием дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ПЩЖ является уровень ПТГ в смыве с

пункционной иглы >4902 нг/л и/или концентрации ионизированного кальция $>1,23$ ммоль/л (общего кальция более $2,46$ ммоль/л): ДЧ — $96,7\%$ (95% ДИ ($86,5-98,7\%$)), ДС — $95,0\%$ (95% ДИ $86,7-99,3\%$) и ДЭ — $94,3\%$, при уровне значимости $p<0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. По мере прогрессирования ХБП усугубляются нарушения эндокринной регуляции фосфорно-кальциевого обмена с изменением метаболизма костной ткани, что проявляется дисбалансом кальция и неорганического фосфора; достоверным ростом уровня ПТГ (от $71,9$ нг/л на 1 – 2-ой стадиях ХБП до $597,4$ нг/л на 5-ой стадии ХБП) и снижением уровня витамина Д (на начальных стадиях на 23% от медианы значения контрольной группы и на 48% — в диализной стадии ХБП) в сыворотке крови. Нарушение метаболизма костной ткани выражается значимым нарастанием уровня остеокальцина (на начальных стадиях 143% от медианы значения контрольной группы и 605% — в диализной стадии ХБП) и β -Cross-Laps (на начальных стадиях 170% от медианы значения контрольной группы и 320% — в диализной стадии ХБП) в сыворотке крови. Почечная дисфункция проявляется увеличением уровня цистатина С (на начальных стадиях 250% от медианы значения контрольной группы и 770% — в диализной стадии ХБП), β_2 -микроглобулина (на начальных стадиях 196% от медианы значения контрольной группы и 823% — в диализной стадии ХБП) в сыворотке крови и NGAL (на начальных стадиях 336% от медианы значения контрольной группы и 1162% — в диализной стадии ХБП) в моче, ($p<0,05$). Достоверно увеличиваются уровни ГЦ (от «нормального» значения теста на начальных стадиях и до 196% от медианы значения контрольной группы — в диализной стадии ХБП) и МПО (на начальных стадиях 204% от медианы значения контрольной группы и 331% — в диализной стадии ХБП) в плазме крови [1, 2, 3, 6, 12, 13, 16, 23, 25, 26].

2. Выраженность нарушений фосфорно-кальциевого обмена и механизмов его регуляции оказывается наибольшей на «диализной» стадии ХБП и зависит от вида проводимой ЗПТ. Уровень ПТГ в сыворотке крови при ПД составляет 1550% от медианы значения контрольной группы против 923% при ГД ($p<0,05$) [1, 2, 3, 7, 9, 14, 15, 23].

3. У реципиентов аллотрансплантированной почки (при исследовании анализов на 2-ые сутки и через 3 месяца после произведенной пересадки) отмечается направленность к нормализации проанализированных показателей, за исключением уровня ПТГ, который в течение данного срока наблюдения остается значительно повышенным ($344,5$ нг/л на 2-е сутки после трансплантации почки, 400 нг/л через 3 месяца после трансплантации

относительно 52,4 нг/л — в контрольной группе) ($p < 0,05$), что может являться следствием либо гиперплазии ПЩЖ (при ВГПТ), либо аденомы ПЩЖ (при ТГПТ); в пользу первого свидетельствуют взаимно противоположная направленность изменений уровня кальция и ПТГ, в пользу второго — одинаковый характер сдвигов (в сторону увеличения) [1, 2, 3, 7, 9, 17, 18, 19].

4. С учетом выявленной тесной прямой и обратной связи между биохимическими параметрами фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма, показателей ренальной функции и общей метаболической реакции организма разработан метод оценки риска прогрессирования ВГПТ при ХБП. Лабораторным критерием диагностики высокого риска является значение, превышающее 33 балла: ДЧ — 97,7% (95% ДИ (96,0–99,2%)), ДС — 99,7% (95% ДИ (99,2–99,9%)), площадь под ROC-кривой — 0,96 (95% ДИ (0,89–0,98%)) при уровне значимости $p < 0,001$ [10, 11].

5. Исследование содержания ПТГ в смывах с пункционной иглы при проведении ТАПБ повышает информативность диагностики патологии ПЩЖ. Установлено граничное значение концентрации ПТГ в смывах с пункционной иглы, составляющее 130 нг/л. При уровне, превышающем этот лабораторный критерий, диагностируют гиперплазию или аденому ПЩЖ. Снижение показателя не характерно для патологии ПЩЖ: ДЧ лабораторного теста диагностики патологии ПЩЖ составляет 83,9% (95% ДИ (68,7–94,0%)), ДС — 97,1% (95% ДИ (84,7–99,9%)), ДЭ — 90,3%; площадь под ROC-кривой — 0,91; отношение шансов для наличия патологии (OR) — 176 (95% ДИ (20–1545%)), $p < 0,001$. Информативность исследования повышает сочетанное определение уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы и в сыворотке крови. ДЧ — 95,1% (95% ДИ (83,5–99,4%)), ДС — 97,7% (95% ДИ (89,7–99,2%)) [4, 5, 24, 27].

6. Дифференциальная диагностика вторичного (обусловленного гиперплазией клеток ПЩЖ) и третичного (вызванного аденомой ПЩЖ) гиперпаратиреоза базируется на дооперационном и/или интраоперационном определении концентрации ПТГ в смывах с пункционной иглы при проведении ТАПБ. При значениях концентрации ПТГ ниже 4902 нг/л диагностируют гиперплазию, при более высоких — аденому (показатели ДЧ и ДС лабораторного теста дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ПЩЖ составляют 95,7% (95% ДИ (85,2–99,5%)) и 92,9% (95% ДИ (66,1–99,8%)) соответственно. Информативность исследования повышает сочетанное определение уровня ПТГ в смывах с пункционной иглы и уровня кальция в сыворотке крови. Концентрации ПТГ ниже 4902 нг/л в сочетании с уровнем ионизированного кальция ниже 1,23 ммоль/л (общего ниже 2,46 ммоль/л) свидетельствует о наличии гиперплазии, превышение любого из указанных значений характерно для аденомы ПЩЖ. ДЧ, ДС, ДЭ составляют 96,7% (95%

(ДИ 86,5–98,7%)), 95,0% (95% (ДИ 86,7–99,3%)), 94,3%, соответственно, при уровне значимости $p < 0,001$ [8, 20, 21, 22].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью повышения качества диагностики ВГПТ рекомендуется проводить оценку состояния ПЩЖ в соответствии с инструкцией по применению «Метод дифференциальной диагностики образований паращитовидных желез», №043-0514 от 17.10.2014г. [24]. Предлагаемый метод не требует дорогостоящего оборудования и доступен районным и городским лечебно-профилактическим учреждениям.

2. С целью повышения эффективности диагностики ВГПТ при ХБП протокол исследования рекомендуется дополнить методом определения в смыве с пункционной иглы ПТГ как на догоспитальном этапе, так и интраоперационно [20, 21, 22, 24, 27].

3. Для оценки сочетанного действия факторов риска формирования вторичного и третичного гиперпаратиреоза рекомендуется использование балльной оценки риска прогрессирования ВГПТ [10, 11].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в научных журналах, включенных в перечень научных изданий
ВАК**

1. Грошева, О. П. Метаболические пути формирования вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек / О. П. Грошева, А. В. Величко // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2012. – № 2. – С. 130–137.
2. Грошева, О. П. Лабораторный мониторинг течения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном диализе и на ранних сроках посттрансплантационного периода / О. П. Грошева, А. В. Величко // *Arsmedica*. – 2013. – № 9. – С. 47–53.
3. Камышников, В. С. Показатели состояния фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек и реципиентов почечного трансплантата / В. С. Камышников, А. В. Величко, О. П. Грошева // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2013. – № 4. – С. 32–41.
4. Исследование уровня паратиреоидного гормона в смывах с пункционной иглы в диагностике патологий паращитовидной железы / О. П. Грошева, А. В. Величко, В. С. Камышников, А. А. Гончар, Е. А. Слепцова // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2014 – № 2. – С. 69–76.
5. Оценка эффективности тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем в топической диагностике новообразований шеи / В. С. Камышников, А. В. Величко, О. П. Грошева, А. А. Гончар, Е. А. Слепцова // *Мед. журн.* – 2014. – № 10. – С. 87–91.
6. Уровень нейтрофильного липокалина в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, О. П. Грошева, Н. А. Филипцова, М. В. Жмайлик // *Здравоохранение*. – 2014. – № 11. – С. 20–23.
7. Грошева, О. П. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и механизмов его регуляции у пациентов с гиперпаратиреозом на разных стадиях хронической болезни почек и после ренальной аллотрансплантации: диагностическая и прогностическая значимость исследования / О. П. Грошева // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2015. – № 2. – С. 42–49.
8. Интраоперационная дифференциальная диагностика патологии паращитовидной железы / А. В. Величко, О. П. Грошева, З. А. Дундаров, С. Л. Зыблев, В. В. Похожай // *Хирургия. Вост. Европа*. – 2015. – № 1. – С. 36–42.
9. Грошева, О. П. Лабораторные предикторы вторичного гиперпаратиреоза на разных стадиях хронической болезни почек и после ренальной аллотрансплантации / О. П. Грошева, А. В. Величко // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2015. – № 1. – С. 71–77.

10. Камышников, В. С. Оценка риска развития вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек / В. С. Камышников, О. П. Грошева, И. Г. Савастеева // Мед.новости. – 2015. – № 11. – С. 63–65.

11. Грошева, О. П. Оценка риска развития и прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек / О. П. Грошева, В. С. Камышников, И. Г. Савастеева // Хирургия. Восточная Европа. – 2015. – №4. – С. 81–91.

**Статьи в сборниках научных работ и материалах конференций,
тезисы научных докладов**

12. Грошева, О. П. Лабораторный мониторинг течения третичного гиперпаратиреоза у пациентов в послеоперационном периоде / О. П. Грошева, А. В. Величко // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., (г. Гомель, 31 янв. 2013 г.) / под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2013. – С. 17.

13. Камышников, В. С. Диагностическая ценность использования показателей фосфорно-кальциевого обмена после паратиреоидэктомии у пациентов с третичным гиперпаратиреозом / В. С. Камышников, А. В. Величко, О. П. Грошева // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итог. науч. сес., г. Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2014. – Т. 1. – С. 189–190.

14. Камышников, В. С. Лабораторные критерии прогноза развития вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном диализе и на ранних сроках посттрансплантационного периода / В. С. Камышников, А. В. Величко, О. П. Грошева // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 11 апр. 2014 г. – Гомель, 2014. – С. 78–81.

15. Грошева, О. П. Лабораторные критерии развития вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на программном диализе и на ранних сроках посттрансплантационного периода / О. П. Грошева, В. С. Камышников, А. В. Величко // БГМУ: 90 лет в авангарде белорусской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус.гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2014. – Вып. 4. – С. 67–70.

16. Грошева, О. П. Лабораторный мониторинг течения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов в послеоперационном периоде / О. П. Грошева // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : тез.докл. XVIII Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей (с междунар. участием), Санкт-Петербург, 19 апр. 2014 г. / С.-Петерб. гос. ун-т. Мед. фак. ; гл. ред. П. К. Яблонский. – СПб., 2014. – С. 121–122.

17. Грошева, О. П. Лабораторные критерии прогноза развития вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном диализе и в раннем посттрансплантационном периоде / О. П. Грошева, А. В. Величко, Е. А. Свистунова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед.ун-та, Гомель, 13–14 нояб. 2014 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызииков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 1. – С. 168–170.

18. Грошева, О. П. Фосфорно-кальциевый обмен у пациентов, находящихся на программном диализе и в посттрансплантационном периоде / О. П. Грошева, А. В. Величко // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Респ. Беларусь, Брест, 16–17 окт. 2014 г. / Белорус.ассоц. хирургов ; под ред. А. С. Карпицкого. – Брест, 2014. – С. 57–58.

19. Грошева, О. П. Анализ лабораторных предикторов вторичного гиперпаратиреоза на разных стадиях хронической болезни почек и после ренальной аллотрансплантации / О. П. Грошева // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : тез. XVIII Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей (с междунар. участием). – СПб., 2015. – С. 150–151.

20. Зависимость уровня паратгормона от морфологического строения паращитовидной железы / А. В. Величко, О. П. Грошева, С. Л. Зыблев, В. В. Похожай // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 24 апр. 2015 г. / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2015. – С. 73–74.

21. Методика интраоперационной дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидной железы / А. В. Величко, О. П. Грошева, С. Л. Зыблев, В. В. Похожай // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 24 апр. 2015 г. / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2015. – С. 72–73.

22. Уровень паратгормона в смыве с иглы при интраоперационной пункционной биопсии паращитовидной железы в зависимости от ее морфологического строения / А. В. Величко, О. П. Грошева, С. Л. Зыблев, В. В. Похожай // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 24 апр. 2015 г. / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2015. – С. 74–75.

23. Величко, А. В. Лабораторные предикторы вторичного гиперпаратиреоза на разных стадиях хронической болезни почек и после ренальной аллотрансплантации / А. В. Величко, О. П. Грошева // Современные проблемы радиационной медицины: от теории к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., г. Гомель, 24 апр. 2015 г. / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыл. АЭС, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2015. – С. 84–85.

**Инструкции по применению, утвержденные Министерством
здравоохранения Республики Беларусь**

24. Метод дифференциальной диагностики образований паращитовидных желез : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; сост. В. С. Камышников, А. А. Гончар, А. В. Величко, О. П. Грошева, Е. А. Слепцова, В. Н. Мартинков. – Минск, 2014. – 7 с.

25. Алгоритм диагностики, оценки прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.01.2015 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; сост. Т. В. Мохорт, А. В. Рожко, О. Н. Василькова, О. П. Грошева. – Минск, 2015. – 9 с.

Прочее

26. Камышников, В. С. Кардиоренальный синдром: метаболические механизмы формирования и лабораторная диагностика / В. С. Камышников, А. В. Величко, О. П. Грошева // Кардиоренальный синдром: метаболические проявления и лабораторная верификация. – 2013. – С. 6–9.

**Уведомление о положительном результате предварительной
экспертизы заявки на выдачу патента на изобретение**

27. Способ дифференциальной диагностики образований щитовидной и паращитовидной желез / О. П. Грошева, Е. А. Слепцова; В. С. Камышников, А. А. Гончар ; заявитель ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» – Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20140446 от 03.09.2014г. ; ходат. 18.08.2014г.

РЭЗІЮМЭ

Грошева Вольга Паўлаўна

Стан фосфарна-кальцыевага абмену, яго арганнай і гарманальнай рэгуляцыі на розных этапах развіцця і лячэннях хранічнай хваробы нырак: дыягностыка другаснага і троеснага гіперпаратырэоза

Ключавыя словы: хранічная хвароба нырак, другасны гіперпаратырэоз, паратырэойдны гармон.

Аб'ект даследавання: пробы сывороткі крыві, плазмы крыві, мачы пацыентаў і здаровых асоб.

Мэта даследавання: на падставе комплекснага клініка-лабараторнага даследавання стану фосфарна-кальцыевага абмену і механізмаў яго рэгуляцыі, ацэнкі метабалізму касцяной тканіны і функцыянальнай актыўнасці нырак на розных этапах прагрэсавання і лячэння хранічнай хваробы нырак ўсталяваць лабараторныя крытэрыі ацэнкі фактараў рызыкі, дыягностыкі і прагнозу развіцця захворвання, а таксама распрацаваць метадыкі дыягностыкі другаснага і троеснага гіперпаратырэоза, які ўскладняе працягу асноўнага захворвання.

Метады: іммунахімічныя, ТАПБ, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іхнавізна: устаноўлены лабараторныя крытэрыі дыягностыкі другаснага гіперпаратырэоза пры хранічнай хваробе нырак. Праведзена ацэнка лабараторных паказчыкаў стану фосфарна-кальцыевага абмену, маркераў касцявога метабалізму і функцыянальнага стану нырак у залежнасці ад стадыі хранічнай хваробы нырак, выгляду атрымоўванай замяшчальнай нырачнай тэрапіі, перыяду часу, які прайшоў з моманту трансплантацыі ныркі. Упершыню ужыты метады бальнай ацэнкі рызыкі развіцця другаснага гіперпаратырэозу, які дазваляе дыферэнцаваць рызыкі развіцця і прагрэсавання другаснага гіперпаратырэозу. Удасканалены метады дыферэнцыяльнай дыягностыкі утварэнняў шчытападобнай і парашчытападобных залоз, а таксама гіперплазіі і адэномы парашчытападобных залоз пры правядзенні ТАПБ як транскутанна (на дашпітальнаму этапе), так і інтраоперацыйна, якія з'яўляюцца высокаінфарматыўнымі ў выяўленні змененых парашчытападобных залоз.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць для павышэння эфектыўнасці лабараторнай дыягностыкі другаснага гіперпаратырэоза пры хранічнай ныркавай недастатковасці.

Вобласць ужывання: клінічная лабараторная дыягностыка, эндакрынная хірургія.

РЕЗЮМЕ

Грошева Ольга Павловна

Состояние фосфорно-кальциевого обмена, его органной и гормональной регуляции на разных этапах развития и лечения хронической болезни почек: диагностика вторичного и третичного гиперпаратиреоза

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон.

Объект исследования: пробы сыворотки крови, плазмы крови, мочи пациентов и здоровых лиц.

Цель исследования: на основании комплексного клинико-лабораторного исследования состояния фосфорно-кальциевого обмена и механизмов его регуляции, оценки метаболизма костной ткани и функциональной активности почек на разных этапах прогрессирования и лечения ХБП установить лабораторные критерии оценки факторов риска, диагностики и прогноза развития заболевания, а также разработать методики диагностики вторичного и третичного гиперпаратиреоза, осложняющего течение основного заболевания.

Методы: иммунохимические, ТАПБ, статистические.

Полученные результаты и их новизна: установлены лабораторные критерии диагностики ВГПТ при ХБП. Проведена оценка лабораторных показателей состояния фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма и функционального состояния почек в зависимости от стадии ХБП, вида получаемой ЗПТ, периода времени прошедшего с момента трансплантации почки. Впервые применен метод бальной оценки риска развития ВГПТ, позволяющий дифференцировать риски развития и прогрессирования ВГПТ. Усовершенствованы методы дифференциальной диагностики образований ЩЖ и ПЩЖ, а также гиперплазии и аденомы ПЩЖ при проведении ТАПБ как транскутанно (на догоспитальном этапе), так и интраоперационно, являющиеся высокоинформативными в выявлении измененных ПЩЖ.

Рекомендации по использованию: полученные результаты целесообразно использовать для повышения эффективности лабораторной диагностики ВГПТ при ХПН.

Область применения: клиническая лабораторная диагностика, эндокринная хирургия.

SUMMARY

Grosheva Olga Pavlovna

The status of phosphorus-calcium exchange, its organs and hormonal regulation at different stages of development and treatment of chronic kidney disease: diagnosis of secondary and tertiary hyperparathyroidism

Keywords: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone.

The object of study: serum, plasma and urine samples from patients and healthy individuals.

Objective: is to establish the laboratory criteria for risk assessment, diagnosis and prognosis of the disease, and to develop methods of diagnosis of secondary and tertiary hyperparathyroidism that complicates the underlying disease based on a comprehensive clinical and laboratory research on the state of calcium-phosphorus metabolism and the mechanisms of its regulation, assessment of bone metabolism and kidneys functional activity at different stages of progression and treatment of chronic kidney disease.

Methods: immunoassay, fine needle aspiration puncture biopsy (FNAPB), statistics.

The results and their novelty: laboratory criteria for diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease are established. The evaluation of laboratory indicators of calcium-phosphorus metabolism, bone metabolism markers and renal function, depending on the stage of chronic kidney disease, the type of received renal replacement therapy, a period of time elapsed since the transplant kidney were estimated. The method of grading the risk assessment of secondary hyperparathyroidism, which allows differentiating the risk of development and progression of secondary hyperparathyroidism, was introduced. The methods of differential diagnosis of neoplasms in thyroid and parathyroid glands, and hyperplasia and parathyroid adenoma during FNAPB both transcutaneous (pre-hospital stage) and intraoperative were established for the first time. These methods are highly informative in identifying changed parathyroid glands.

Directions for use: the results should be used to improve the efficiency of the laboratory diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure.

The scope of application: clinical laboratory diagnostics, endocrine surgery