

ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ДАННЫХ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА



© Е.В. Ковалева, Р.Х. Салимханов*, А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милюткина, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, О.К. Викулова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Хронический гипопаратиреоз (ГипоПТ) — относительно редкое эндокринное заболевание, адекватный контроль за которым требует назначения многокомпонентной пожизненной терапии. Отсутствие стойкой компенсации ГипоПТ ассоциируется с развитием как ранних, так и отсроченных осложнений, включая функциональную и структурную патологию почек, катаракту, кальцификацию головного мозга, нарушения ритма и/или проводимости сердца и других.

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных параметров, а также принимаемой терапии с долгосрочными осложнениями хронического ГипоПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обсервационное, непрерывное исследование основано на данных Всероссийского регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим ГипоПТ, в исследование включены 1776 пациентов из 81 региона Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследуемой популяции хотя бы одно из ассоциированных с ГипоПТ осложнений имели 26,3% пациентов ($n=467$), из них наиболее часто выявлялся нефролитиаз/нефромикролитиаз — у 33,4%. Нефрокальциноз был диагностирован у 10,7% и чаще носил двухсторонний характер (93,5%). У 17,4% пациентов наблюдалось значимое снижение рСКФ, соответствующее хронической болезни почек (ХБП) 3а-5 стадиям. Катаракта наблюдалась в 34,7% случаев. Статистически значимые ассоциации были получены для продолжительности заболевания с нарушением фильтрационной функции почек ($p<0,001$), нефрокальцинозом/нефролитиазом ($p=0,001$) и катарактой ($p<0,001$). У пациентов с худшей функцией почек регистрировались более высокие значения ионизированного кальция крови ($p=0,0071$) и более низкие — фосфора крови ($p=0,002$). Катаракта преимущественно диагностировалась у пациентов старшей возрастной группы ($p<0,001$), преобладала при наличии гипокальциемии по уровню ионизированного кальция ($p=0,001$). Среди пациентов, которым выполнялась МСКТ головного мозга в связи с неврологической симптоматикой, кальцификация базальных ганглиев отмечалась в более чем половине случаев (56,2%). Кальцификация структур головного мозга ассоциировалась с более молодым возрастом пациентов ($p<0,001$), гиперфосфатемией ($p<0,001$), гипомагниемией ($p=0,010$). При анализе влияния принимаемой медикаментозной терапии на развитие осложнений статистически значимые ассоциации прослеживались между кальцификацией структур головного мозга и более высокими дозами альфакальцидола и карбоната кальция ($p=0,007$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,011$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ представленной базы данных выявил ряд ассоциаций между клиническими, лабораторно-инструментальными параметрами и долгосрочными осложнениями ГипоПТ. Наиболее значимыми факторами развития почечной патологии и катаракты являются продолжительность заболевания, а также нецелевые показатели кальций-фосфорного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; осложнения; прогноз осложнений; хроническая болезнь почек.

COMPLICATIONS OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM ACCORDING TO ANALYSIS DATABASE RUSSIAN REGISTRY

© Elena V. Kovaleva, Rustam K. Salimkhanov*, Alina R. Elfimova, Anna K. Eremkina, Anastasia P. Pershina-Miliutina, Ekaterina E. Bibik, Anna M. Gorbacheva, Olga K. Vikulova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Chronic hypoparathyroidism (HypoPT) is a relatively rare endocrine disorder. Adequate control of the disease requires the prescription of lifelong multicomponent therapy. Lack of sustained compensation of HypoPT is associated with the development of both early and delayed complications, including functional and structural renal pathology, cataracts, cerebral calcification, cardiac rhythm and/or conduction disorders, and others.

AIM. To study the associations of clinical, laboratory and instrumental parameters, as well as the medical therapy, with long-term complications of chronic HypoPT.

MATERIALS AND METHODS. The observational, continuous study was based on the data of the Russian Registry of Patients with Chronic Postoperative and Nonsurgical HypoPT; 1776 patients from 81 regions of the Russian Federation were included in the study.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



RESULTS. In the study population, 26,3% of patients ($n=467$) had at least one of the HypoPT complications, among them nephrolithiasis/nephromicrolithiasis was diagnosed in 33,4%. Nephrocalcinosis was observed in 10,7% and was more often bilateral (93,5%). In 17,4% of patients there was a significant decrease in GFR, corresponding to CKD stages 3a-5. Cataract was present in 34,7% of patients with chronic HypoPT. Statistically significant associations were found for disease duration with impaired renal filtration function ($p<0,001$), nephrocalcinosis/nephrolithiasis ($p=0,001$) and cataract ($p<0,001$). Patients with impaired renal function had higher serum ionized calcium level ($p=0,0071$) and lower phosphorus level ($p=0,002$). Cataract was predominantly diagnosed in patients of older age group ($p<0,001$), predominant in the presence of hypocalcemia by ionized calcium level ($p=0,001$). In patients undergoing brain MSCT for neurological symptoms, basal ganglia calcifications were detected in more than half of the cases (56,2%). Brain calcification was associated with younger patient age ($p<0,001$), hyperphosphatemia ($p<0,001$), hypomagnesemia ($p=0,010$). Statistically significant associations were observed between calcification of brain structures and higher doses of alfacalcidol and calcium carbonate ($p=0,007$).

CONCLUSION. The analysis of the database revealed a number of associations between clinical, laboratory and instrumental parameters and long-term complications of HypoPT. The most significant factors in the development of renal pathology and cataracts are the duration of the disease, as well as off-target indicators of calcium-phosphorus metabolism.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; complications; predicting complications; chronic kidney disease.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз (ГипоПТ) — редкое заболевание эндокринной системы, характеризующееся снижением или полным отсутствием секреции паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) и, как следствие, развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [1].

В зависимости от продолжительности и обратимости заболевания выделяют транзиторный (послеоперационный (п/о), функциональный) и хронический ГипоПТ. Основной этиологический фактор, способствующий развитию хронического ГипоПТ, — хирургическое вмешательство на органах шеи (~75% случаев), приводящее к непосредственному повреждению/удалению ОЩЖ или нарушению их кровоснабжения [2]. П/о ГипоПТ расценивается как хронический при сохранении неадекватно низкой секреции ПТГ и гипокальциемии в течение более чем 6–12 месяцев после хирургического лечения [3]. Другими, более редкими причинами ГипоПТ могут быть аутоиммунный и генетически-опосредованный ГипоПТ в рамках различных заболеваний. В ряде случаев генез ГипоПТ остается неизвестным, что расценивается как идиопатическая форма заболевания [4]. Отдельно выделяют функциональный ГипоПТ, например, вследствие тяжелой гипомagneмии, который чаще носит обратимый характер [5].

Эпидемиологические характеристики ГипоПТ все еще нуждаются в уточнении в связи с отсутствием достаточного количества крупных исследований. Данные о распространенности ГипоПТ варьируют в разных странах и составляют примерно 37/100 000 человек в США, из которых 8/100 000 нехирургической (н/х) этиологии, 22/100 000 в Дании, где н/х ГипоПТ 2,3/100 000 случаев и 10,2/100 000 человек в Норвегии [6, 7]. В Российской Федерации (РФ) распространенность хронического ГипоПТ достоверно неизвестна. Согласно данным Всероссийского регистра, созданного с целью улучшения эпидемиологического контроля над заболеванием, на 01.01.2024 г. она составила 0,8/100 000 человек, что, безусловно, не отражает истинную ситуацию и требует последующего накопления и анализа информации.

Клинические проявления ГипоПТ различны, их вариабельность зависит от степени выраженности гипокальциемии и скорости ее возникновения. Резкое снижение концентрации кальция крови потенцирует нервно-мышечную возбудимость, способствуя спазмам, парестези-

ям, судорогам мышечной ткани [8]. Кроме того, тяжелая гипокальциемия может привести к бронхо- и/или ларингоспазму и, как следствие, остановке дыхания.

Согласно данным крупного систематического обзора 93 исследований (более 18 000 участников) наиболее распространенными осложнениями хронического ГипоПТ являются нефрокальциноз/нефролитиаз (медиана распространенности среди всех исследований 15%), ХБП (12%), катаракта (17%), судороги (11%), нарушения ритма (7%) и ишемическая болезнь сердца (7%), а также депрессия (9%) и инфекционные заболевания (11%) [9]. Для пациентов с ГипоПТ по сравнению с общей популяцией характерна большая частота структурных и функциональных нарушений почек, что зависит от длительности заболевания, наличия гиперкальциурии. Нефролитиаз/нефрокальциноз временно могут оставаться бессимптомными, поэтому в указанной группе необходим регулярный инструментальный скрининг (ультразвуковое исследование (УЗИ) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)) с целью динамического контроля изменений и их коррекции при наличии показаний. Несмотря на достижение лабораторной компенсации заболевания у части пациентов с хроническим ГипоПТ, получающих стандартную терапию препаратами витамина D и кальция, могут развиваться психоневрологические нарушения. Кальцификация структур головного мозга чаще протекает без клинических проявлений, однако на ее фоне могут возникать когнитивные [10] и даже органические аффективные расстройства [11].

Пациенты с хроническим ГипоПТ, вне зависимости от причин его развития, нуждаются в пожизненной многокомпонентной терапии, регулярном мониторинге показателей кальций-фосфорного обмена, а также индивидуальном подходе к выбору оптимальной тактики ведения. Отсутствие динамического наблюдения увеличивает риски развития как ранних, так и отсроченных осложнений ГипоПТ, что может существенно сказаться на качестве жизни пациентов [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциации клинических, лабораторно-инструментальных параметров, а также принимаемой терапии с долгосрочными осложнениями хронического ГипоПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное, непрерывное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва).

Техническая разработка и запуск регистра с онлайн-вводом данных были осуществлены в 2020 г. (<http://gipropt.clin-reg.ru/>). Регистр представляет собой информационно-аналитическую платформу, состоящую из блока для внесения информации о пациентах (в режиме «визитов») и аналитического блока. В настоящем исследовании проанализированы ретроспективные данные пациентов по первому «визиту», внесенные в Российский онлайн-регистр хронического п/о и н/х ГипоПТ в период с 07.2020 по 06.2024 гг.

В базу данных вошли пациенты с хроническим п/о и н/х ГипоПТ всех возрастов. Диагноз хронического п/о ГипоПТ устанавливался на основании результатов лабораторных исследований: стойкая гипокальциемия (концентрация кальция крови ниже нижней границы референсного диапазона) в сочетании со сниженной или низконормальной концентрацией ПТГ крови не менее чем через 6 месяцев после хирургического вмешательства на органах шеи. Коды по МКБ-10 для включения пациентов в регистр: E89.2 (ГипоПТ, вторичный по отношению к процедурам), E20.8 (другие типы ГипоПТ), E20.0 (идиопатический ГипоПТ), D82.1 (синдром Ди Джорджи), E31.0 (аутоиммунная полигландулярная недостаточность). Критерии исключения: функциональный ГипоПТ (в результате нарушения метаболизма магния); транзиторный п/о ГипоПТ (длительность заболевания менее 6 месяцев), псевдоГипоПТ. Все клинические данные пациентов собирались анонимно с использованием онлайн-медицинской карты на платформе регистра. Информированные согласия были получены в соответствии с общим разрешением на обработку персональных данных для научных исследований.

Нами были проанализированы следующие данные: демографические показатели (пол, возраст); длительность ГипоПТ; гормональный и биохимический анализы крови (ПТГ, 25(ОН)витамин D (25(ОН)D), кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, магний, альбумин, щелочная фосфатаза, креатинин с расчетом СКФ по СКD-EPI, креатинфосфокиназа), анализ суточной мочи на кальций; долгосрочные осложнения заболевания; медикаментозная терапия (дозы препаратов кальция, витамина D). Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал конкретной лаборатории с обязательным указанием нижней и верхней границ. Наличие или отсутствие осложнений, связанных с хроническим ГипоПТ, основывалось на результатах лабораторного и инструментального исследований.

Все данные были собраны и проанализированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России как в координирующем учреждении.

Принципы расчета объема выборки

Расчет объема выборки не требовался.

Статистический анализ

Проведен с использованием прикладной программы Statistica 13 (Tibco, США) и языка программирования Python 39. Описательная статистика количественных данных представлена медианами и интерквартильными диапазонами ($Me [Q_1; Q_3]$), качественных данных — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся тест Манна-Уитни (U-тест), для сравнения трех независимых групп — критерий Краскелла-Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполнялся с помощью двухстороннего точного критерия Фишера (ТКФ₂). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бенджамини-Хохберга, корректируя критический уровень значимости.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом (протокол №1 от 22.01.2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество пациентов в регистре, вошедших в исследование, составило 1776 человека из 81 региона РФ. В большинстве случаев диагностировался хронический п/о ГипоПТ — у 1244 пациентов (70,0%); н/х ГипоПТ — у 531 (30,0%), из которых идиопатический — у 390 (73,4%), аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1 типа — у 80 (15,1%), другие синдромальные формы ГипоПТ, обусловленные генетическими мутациями (за исключением АПС 1 типа), — у 15 (2,8%) и ГипоПТ иной этиологии — у 46 (8,7%). В исследуемой популяции хотя бы одно из ассоциированных с ГипоПТ осложнений имели 26,3% пациентов (n=467).

Структурная и функциональная патология почек

УЗИ и МСКТ почек были выполнены 24,2% (n=430) пациентам, среди которых нефролитиаз/нефромикролитиаз был диагностирован у 33,4% (n=137), а нефрокальциноз — у 10,7% (n=31). Нефрокальциноз чаще носил двухсторонний характер — 93,5% (n=29).

По данным сравнительного анализа, частота нефрокальциноза/нефролитиаза статистически значимо ассоциировалась с большей длительностью ГипоПТ ($p=0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,003$, табл. 1). Кроме того, были выявлены тенденции к повышению частоты данного осложнения для пациентов более молодого возраста ($p=0,010$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,005$) и при применении высоких доз альфакальцидола и карбоната кальция ($p=0,023$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0=0,008$). Значимых ассоциаций между другими показателями кальций-фосфорного обмена и структурной патологией почек выявлено не было.

Данные по уровню креатинина и рСКФ были доступны более чем в 60% наблюдений (n=1130), среди них в 17,4% случаев определялось значимое снижение рСКФ, соответствующее ХБП 3а-5 стадиям (рСКФ

Таблица 1. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в подгруппах со структурным нарушением почек и без них на первом «визите»

Признак		Структурная патология почек есть		Структурной патологии почек нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	159	134 (84%)	1617	1403 (87%)	0,394 ²	0,032
	М		25 (16%)		214 (13%)		
Возраст, лет		159	53 [37; 66]	1617	59 [43; 68]	0,010 ¹	0,005
Длительность заболевания, лет		159	7 [5; 13]	1616	6 [3; 12]	0,001¹	0,003
Кальций общ., ммоль/л		148	2,11 [1,98; 2,30]	1304	2,20 [2,00; 2,27]	0,219 ¹	0,018
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		95	2,09 [1,91; 2,22]	362	2,08 [1,89; 2,25]	0,533 ¹	0,037
Кальций ионизир., ммоль/л		97	1,02 [0,93; 1,10]	704	1,05 [0,95; 1,12]	0,201 ¹	0,016
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		17	4,3 [1,4; 8,6]	27	2,9 [0,5; 4,6]	0,262 ¹	0,021
Фосфор, ммоль/л		135	1,51 [1,31; 1,76]	794	1,48 [1,30; 1,70]	0,358 ¹	0,029
Магний, ммоль/л		106	0,74 [0,70; 0,80]	413	0,76 [0,70; 0,81]	0,553 ¹	0,039
Щелочная фосфатаза, Ед/л		85	65 [54; 96]	285	71 [52; 110]	0,477 ¹	0,034
Креатинин, мкмоль/л		137	75,5 [65,8; 90,0]	1018	73,8 [67,0; 85,0]	0,268 ¹	0,024
pCKF по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		121	80 [61; 93]	938	77 [65; 92]	0,770 ¹	0,047
25(ОН)витамин D, нг/мл		34	31,6 [21,9; 44,0]	190	30,8 [24,0; 41,0]	0,914 ¹	0,050
Креатинфосфокиназа, Ед/л		38	130,0 [84,8; 215,8]	77	124,0 [82,0; 204,0]	0,647 ¹	0,042
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		94	6,3 [4,2; 8,5]	282	5,3 [3,1; 8,6]	0,063 ¹	0,013
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	111	85 (77%)	787	634 (81%)	0,313 ²	0,026
	>2 мкг/сут.		26 (23%)		153 (19%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	121	94 (78%)	800	633 (79%)	0,720 ²	0,045
	>2000 мг/сут.		27 (22%)		167 (21%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	80	64 (80%)	457	409 (89%)	0,023 ²	0,008
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		16 (20%)		48 (11%)		

¹U-тест

²ТКФ₂

по CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м²). Нарушение фильтрационной функции почек статистически значимо ассоциировалось со старшим возрастом пациентов ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,003$), большей длительностью заболевания ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,005$) и меньшими принимаемыми дозами альфакальцидола и кальция карбоната ($p = 0,023$, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,029$, табл. 2). Среди пациентов с хроническим ГипоПТ в группе с функциональными нарушениями почек в сравнении с группой без них фиксировались статистически значимо более высокие значения ионизированного кальция крови ($p = 0,0071$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,018$) и более низкие — фосфора крови ($p = 0,002$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,016$). Значимых ассоциаций между другими показателями кальций-фосфорного обмена и функциональными нарушениями почек не отмечалось.

Патология органа зрения

Катаракта была диагностирована у 34,7% ($n = 116$) пациентов, 75% ($n = 87$) из них имели п/о ГипоПТ. Развитие катаракты у пациентов с хроническим ГипоПТ статистически значимо ассоциировалось с большими возрастом ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,005$) и длительностью заболевания ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,008$). У пациентов с диагностированной катарактой наблюдались статистически значимо более низкие уровни ионизированного кальция крови ($p = 0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,011$), тенденции к более низким уровням общего ($p = 0,003$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,013$) и альбумин-скорректированного кальция крови ($p = 0,037$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга $p_0 = 0,018$). Кроме того, наблюдалась статистически значимая связь между развитием катаракты при хроническом ГипоПТ и снижением фильтрационной функции почек ($p < 0,001$, U-тест, с учетом поправки

Таблица 2. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с нарушениями функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) и без них на первом «визите»

Признак		Нарушения функции почек есть		Нарушений функции почек нет		p	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	205	177 (86%)	1571	1360 (87%)	0,913 ²	0,050
	М		28 (14%)		211 (13%)		
Возраст, лет		205	67 [58; 74]	1571	56 [41; 66]	<0,001 ¹	0,003
Длительность заболевания, лет		205	11 [5; 20]	1570	6 [2; 11]	<0,001 ¹	0,005
Кальций общ., ммоль/л		199	2,19 [2,00; 2,31]	1253	2,20 [2,00; 2,27]	0,525 ¹	0,042
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		73	2,14 [1,97; 2,30]	384	2,08 [1,89; 2,24]	0,186 ¹	0,026
Кальций ионизир., ммоль/л		126	1,08 [0,97; 1,14]	675	1,04 [0,95; 1,12]	0,007 ¹	0,018
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		5	2,35; 14,35; 2,5; 3,47; 1,38	39	3,0 [0,7; 6,9]	0,824 ¹	0,047
Фосфор, ммоль/л		159	1,43 [1,25; 1,62]	770	1,50 [1,31; 1,74]	0,002 ¹	0,016
Магний, ммоль/л		84	0,74 [0,69; 0,81]	435	0,75 [0,70; 0,81]	0,430 ¹	0,037
Щелочная фосфатаза, Ед/л		65	78 [61; 110]	305	68 [52; 106]	0,026 ¹	0,021
Креатинин, мкмоль/л		199	105,0 [95,0; 127,5]	956	72,0 [65,0; 77,1]	<0,001 ¹	0,011
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м²		193	50 [41; 55]	866	81 [73; 94]	<0,001 ¹	0,008
25(ОН)витамин D, нг/мл		39	33,4 [26,9; 40,4]	185	30,4 [23,7; 41,4]	0,311 ¹	0,034
Креатинфосфокиназа, Ед/л		13	105,0 [74,0; 369,0]	102	131,0 [85,2; 207,8]	0,637 ¹	0,045
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		63	5,3 [2,9; 8,2]	313	5,5 [3,6; 8,7]	0,500 ¹	0,039
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	155	131 (85%)	743	588 (79%)	0,150 ²	0,024
	>2 мкг/сут.		24 (15%)		155 (21%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	143	118 (83%)	778	609 (78%)	0,267 ²	0,032
	>2000 мг/сут.		25 (17%)		169 (22%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	92	85 (92%)	445	388 (87%)	0,023 ²	0,029
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		7 (8%)		57 (13%)		

¹U-тест
²ТКФ₂

Бенджамини-Хохберга p₀=0,003). Иных значимых ассоциаций с другими показателями кальций-фосфорного обмена, дозами принимаемой пациентами медикаментозной терапии (альфакальцидол, карбонат кальция) и катарактой зарегистрировано не было (табл. 3).

Кальцификация структур головного мозга

КТ головного мозга без контрастного усиления проводилась 6% (n=112) пациентам с хроническим ГипоПТ, среди них кальцификация базальных ганглиев была выявлена в более чем половине случаев — 56,2% (n=63). Кальцификация головного мозга статистически значимо чаще развивалась у пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола (p<0,001, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,008), а также у лиц более молодого возраста (p<0,001, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,003). Другими факторами статистически значимо ассоциированными с кальцификацией головного мозга были гиперфосфатемия (p<0,001, U-тест,

с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,005), гипомагниемия (p=0,010, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,013) и терапия более высокими дозами альфакальцидола и кальция карбоната (p=0,007, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,011). Кроме того, отмечалась тенденция к развитию кальцификации головного мозга при увеличении длительности заболевания (p=0,019, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,016). Значимой связи между другими показателями кальций-фосфорного обмена и кальцификацией головного мозга выявлено не было (табл. 4).

Нарушения ритма сердца

Нарушения ритма и/или проводимости сердца были выявлены у 4,5% (n=80) пациентов, дилатационная кардиомиопатия — у 1,4% (n=5). У пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола статистически значимо чаще развивались нарушения ритма и/или проводимости сердца (p=0,002, ТКФ₂ с учетом поправки Бенджамини-Хохберга

Таблица 3. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с катарактой и без нее на первом «визите»

Признак		Катаракта есть		Катаракты нет		p	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	120	95 (79%)	214	163 (76%)	0,588 ²	0,034
	М		25 (21%)		51 (24%)		
Возраст, лет		120	60 [39; 69]	214	38 [18; 56]	<0,001 ¹	0,005
Длительность заболевания, лет		120	8 [5; 18]	214	6 [3; 10]	<0,001 ¹	0,008
Кальций общ., ммоль/л		112	2,10 [1,85; 2,26]	199	2,19 [2,01; 2,34]	0,003 ¹	0,013
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		82	2,04 [1,87; 2,20]	135	2,11 [1,95; 2,25]	0,037 ¹	0,018
Кальций ионизир., ммоль/л		71	0,99 [0,90; 1,05]	139	1,04 [0,97; 1,11]	0,001 ¹	0,011
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		13	2,9 [1,2; 5,0]	17	1,4 [0,3; 3,8]	0,586 ¹	0,029
Р, ммоль/л		106	1,55 [1,39; 1,90]	173	1,60 [1,33; 1,87]	0,934 ¹	0,047
Магний, ммоль/л		78	0,75 [0,69; 0,80]	121	0,75 [0,70; 0,82]	0,673 ¹	0,037
Щелочная фосфатаза, Ед/л		73	62 [54; 103]	118	73 [54; 131]	0,210 ¹	0,024
Креатинин, мкмоль/л		108	73,9 [66,1; 91,0]	189	68,4 [59,8; 80,7]	0,006 ¹	0,016
pСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		93	74 [62; 88]	135	85 [72; 103]	<0,001 ¹	0,003
25(ОН)витамин D, нг/мл		32	29,0 [22,4; 40,2]	56	32,8 [25,0; 40,1]	0,555 ¹	0,026
Креатинфосфокиназа, Ед/л		39	172,0 [101,0; 234,5]	43	109,0 [81,5; 203,5]	0,071 ¹	0,021
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		70	5,3 [2,8; 7,9]	73	5,1 [3,6; 8,0]	0,586 ¹	0,032
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	83	56 (67%)	130	89 (68%)	0,881 ²	0,042
	>2 мкг/сут.		27 (33%)		41 (32%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	94	68 (72%)	143	102 (71%)	0,884 ²	0,045
	>2000 мг/сут.		26 (28%)		41 (29%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	57	42 (74%)	66	48 (73%)	1,000 ²	0,050
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		15 (26%)		18 (27%)		

¹U-тест²ТКФ₂

P₀=0,003). На уровне тенденции прослеживалась прямая связь между нарушениями ритма и/или проводимости сердца при хроническом ГипоПТ и гипокальциемией по ионизированному кальцию (p=0,018, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,011), гиперфосфатемией (p=0,022, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,016), гипомагниемией (p=0,009, U-тест, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,005), а также более высокими дозами альфакальцидола и карбоната кальция (p=0,010, ТКФ₂, с учетом поправки Бенджамини-Хохберга P₀=0,008). Значимых ассоциаций между возрастом, другими показателями кальций-фосфорного обмена и нарушениями ритма и/или проводимости сердца зарегистрировано не было (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Структурная и функциональная патология почек — наиболее распространенные долгосрочные осложнения

хронического ГипоПТ. Частота нефрокальциноза и нефролитиаза согласно результатам когортных исследований варьирует в пределах 12–57%, а риск их развития в 5 раз превышает общепопуляционный [13, 14]. Аналогичные результаты были получены и в отношении нарушений фильтрационной функции почек [9]. Преобладающим типом конкрементов у пациентов с хроническим ГипоПТ по химическому составу считаются оксалаты и/или фосфаты кальция, которые составляют до 8–90% всех конкрементов мочевыделительной системы [15].

При ретроспективном анализе данных Massachusetts General Hospital частота ХБП С3-5 стадий в группе пациентов с ГипоПТ в 2–35 раз превышала значения, соответствующие возрасту. Снижение pСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² встречалось в 12-41% случаев. В популяции пациентов Датского национального регистра Line Underbjerg et al. продемонстрировали значимое увеличение рисков развития нефрокальциноза и почечной дисфункции (ОР 4,31; 95% ДИ 2,84–6,52) в группе

Таблица 4. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с кальцификацией головного мозга и без нее на первом «визите»

Признак		Кальцификация головного мозга есть		Кальцификации головного мозга нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	63	40 (63%)	1713	1497 (87%)	<0,001 ²	0,008
	М		23 (37%)		216 (13%)		
Возраст, лет		63	34 [17; 55]	1713	59 [43; 68]	<0,001 ¹	0,003
Длительность заболевания, лет		63	7 [4; 16]	1712	6 [3; 12]	0,019 ¹	0,016
Кальций общ., ммоль/л		53	2,16 [2,01; 2,35]	1399	2,20 [2,00; 2,27]	0,994 ¹	0,050
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		33	2,14 [1,97; 2,30]	424	2,08 [1,88; 2,25]	0,083 ¹	0,021
Кальций ионизир., ммоль/л		43	1,01 [0,95; 1,09]	758	1,05 [0,95; 1,12]	0,172 ¹	0,024
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		8	2,5 [1,1; 3,5]	36	3,2 [1,0; 7,8]	0,456 ¹	0,034
Р, ммоль/л		49	1,66 [1,47; 2,01]	880	1,48 [1,29; 1,70]	<0,001 ¹	0,005
Магний, ммоль/л		32	0,72 [0,68; 0,76]	487	0,76 [0,70; 0,81]	0,010 ¹	0,013
Щелочная фосфатаза, Ед/л		34	71 [56; 125]	336	70 [52; 104]	0,426 ¹	0,032
Креатинин, мкмоль/л		51	71,7 [59,1; 93,7]	1104	74,0 [67,0; 85,0]	0,236 ¹	0,029
pСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		32	74 [56; 100]	1027	77 [65; 92]	0,872 ¹	0,047
25(ОН)витамин D, нг/мл		8	29,9 [26,9; 32,6]	216	31,1 [24,0; 41,5]	0,714 ¹	0,039
Креатинфосфокиназа, Ед/л		12	116,0 [78,5; 234,0]	103	128,0 [84,5; 206,5]	0,823 ¹	0,045
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		29	5,8 [4,6; 7,7]	347	5,5 [3,3; 8,7]	0,734 ¹	0,042
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	34	22 (65%)	864	697 (81%)	0,029 ²	0,018
	>2 мкг/сут.		12 (35%)		167 (19%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	48	34 (71%)	873	693 (79%)	0,201 ²	0,026
	>2000 мг/сут.		14 (29%)		180 (21%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	21	14 (67%)	516	459 (89%)	0,007 ²	0,011
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		7 (33%)		57 (11%)		

¹U-тест
²ТКФ₂

с п/о ГипоПТ, в том числе после коррекции на наличие сопутствующих заболеваний почек и сахарного диабета (ОР 3,67; 95% ДИ 2,41–5,59). В сравнении с контрольной группой у пациентов с п/о ГипоПТ риск нефролитиаза возрастал в 5 раз (ОР 4,82; 95% ДИ 2,00–11,64) [16, 17].

Одним из распространенных метаболических факторов, провоцирующим развитие нефрокальциноза и нефролитиаза у пациентов с ГипоПТ, является гиперкальциурия [18]. Повышение концентрации кальция в моче при ГипоПТ может быть объяснено потерей эффектов ПТГ, направленных на почечную реабсорбцию кальция [13]. В то же время в исследовании Karen Gronemeyer et al. наиболее значимыми факторами, способствующими развитию нефрокальциноза у пациентов с хроническим ГипоПТ, были гипофосфатемия (ОР 1,364, 95% ДИ 1,049–1,776, p<0,05) и большая продолжительность заболевания (ОР 1,063, 95% ДИ 1,021–1,106, p<0,01), гиперкальциурия достигла статистической значимости в качестве предиктора нефрокальциноза только после исключения пациентов, получающих терапию

рекомбинантным человеческим ПТГ (ОР 1,215, 95% ДИ 1,058–1,396, p<0,01) [19].

В нашем исследовании как функциональные, так и структурные нарушения почек значимо ассоциировались с большей длительностью хронического ГипоПТ [20]. Тенденция к увеличению частоты нефрокальциноза и нефролитиаза наблюдалась среди пациентов более молодого возраста, скорее всего, за счет н/х ГипоПТ. Мы не подтвердили статистически значимой связи между снижением фильтрационной функции почек, развитием нефрокальциноза/нефролитиаза и кальциурией, что могло быть обусловлено ограниченной доступностью данного показателя среди включенных пациентов. В отличие от работы Karen Gronemeyer et al., более низкий уровень фосфора крови регистрировался у пациентов с хроническим ГипоПТ при снижении pСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², но не был связан с кальцинозом почек или формированием конкрементов. В анализируемой популяции более высокие дозы альфакальцидола и кальция карбоната значимо ассоциировались с отсутствием функциональных

Таблица 5. Сравнение основных демографических характеристик, показателей кальций-фосфорного обмена и медикаментозной терапии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом в группах с нарушениями ритма и/или проводимости сердца и без них на первом «визите»

Признак		Нарушения ритма и/или проводимости сердца есть		Нарушений ритма и/или проводимости сердца нет		P	P ₀
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%)		
Пол	Ж	80	59 (74%)	1696	1478 (87%)	0,002²	0,003
	М		21 (26%)		218 (13%)		
Возраст, лет		80	54 [28; 66]	1696	58 [43; 68]	0,021 ¹	0,013
Длительность заболевания, лет		80	6 [3; 10]	1695	6 [3; 12]	0,710 ¹	0,039
Кальций общ., ммоль/л		76	2,08 [1,90; 2,30]	1376	2,20 [2,00; 2,27]	0,072 ¹	0,024
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л		40	2,03 [1,87; 2,19]	417	2,09 [1,90; 2,25]	0,279 ¹	0,029
Кальций ионизир., ммоль/л		56	1,00 [0,89; 1,08]	745	1,05 [0,96; 1,12]	0,018 ¹	0,011
ПТГ, пг/мл или пмоль/л		6	2,2 [1,4; 7,2]	38	3,0 [0,6; 6,2]	1,000 ¹	0,050
Фосфор, ммоль/л		69	1,56 [1,38; 1,75]	860	1,48 [1,30; 1,70]	0,022 ¹	0,016
Магний, ммоль/л		43	0,73 [0,67; 0,78]	476	0,76 [0,70; 0,81]	0,009 ¹	0,005
Щелочная фосфатаза, Ед/л		35	58 [48; 96]	335	71 [54; 110]	0,103 ¹	0,026
Креатинин, мкмоль/л		70	76,0 [65,2; 90,5]	1085	73,8 [67,0; 85,0]	0,755 ¹	0,042
pCKF по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		60	81 [67; 94]	999	77 [65; 91]	0,370 ¹	0,034
25(ОН)витамин D, нг/мл		14	29,3 [20,9; 54,8]	210	31,0 [24,1; 41,1]	0,981 ¹	0,047
Креатинфосфокиназа, Ед/л		14	86,0 [56,8; 179,2]	101	130,0 [87,0; 216,0]	0,053 ¹	0,021
Кальций сут. мочи, ммоль/сут.		37	5,8 [2,9; 9,1]	339	5,5 [3,4; 8,4]	0,541 ¹	0,037
Суточная доза альфакальцидола	≤2 мкг/сут.	55	41 (75%)	843	678 (80%)	0,297 ²	0,032
	>2 мкг/сут.		14 (25%)		165 (20%)		
Суточная доза карбоната кальция	≤2000 мг/сут.	55	37 (67%)	866	690 (80%)	0,039 ²	0,08
	>2000 мг/сут.		18 (33%)		176 (20%)		
Суточная доза альфакальцидола и карбоната кальция	≤2 мкг/сут. + ≤2000 мг/сут.	33	24 (73%)	504	449 (89%)	0,010 ²	0,008
	>2 мкг/сут. + >2000 мг/сут.		9 (27%)		55 (11%)		

¹U-тест²ТКФ₂

нарушений почек, однако имели тенденцию к увеличению частоты структурной почечной патологии. Тем не менее, в отличие от результатов Line Underbjerg et al. [21], клинически значимое влияние терапии на формирование осложнений со стороны почек нами не было продемонстрировано, что в целом соотносится с анализом базы данных Всероссийского регистра п/о и н/х ГипоПТ в 2020 г. [22].

В литературе встречается описание связи между хроническим н/х ГипоПТ и катарактой. Underbjerg et al. продемонстрировали увеличение риска развития катаракты при н/х ГипоПТ в 4 раза в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (ОР 4,21, 95% ДИ 2,13–8,34) в отличие от п/о ГипоПТ, где не было различий между группами ни в частоте встречаемости (ОР 1,17, 95% ДИ 0,66–2,09), ни в возрасте манифестации заболевания [23, 24]. В нашем исследовании у пациентов с хроническим ГипоПТ старший возраст и большая длительность заболевания статистически значимо ассоциировались с развитием катаракты, что, вероятно, объясняется трудностями в поддержании удовлетворительной компенсации ГипоПТ на протяжении

продолжительного периода времени. Кроме того, значимую роль в развитии катаракты играют более низкие значения кальция крови, что согласуется с данными, опубликованными ранее [25–27]. Потенциальным механизмом катаракты при гипокальциемии может быть агрегация белков и нарушение клеточной структуры хрусталика [28]. Мы подтвердили статистически значимую связь между развитием катаракты и снижением фильтрационной функции почек в соответствии с другими крупными исследованиями. В работе Chun-Yen Huang et al. катаракта примерно в полтора раза чаще диагностировалась у пациентов с ХБП в сравнении с контрольной группой (ОР 1,498, 95% ДИ 1,114–2,013, p=0,007) [29].

Кальцификация базальных ганглиев головного мозга (или синдром Фара) — тяжелое осложнение хронического ГипоПТ, наблюдается в 52–74% случаев [30–32], что соотносится с результатами, полученными в нашей работе. При синдроме Фара риск развития неврологических и психических расстройств в 2,01–2,45 раза выше, чем в общей популяции [24, 33, 34]. В нашем исследовании, как

и в других, статистически значимо чаще кальцификация структур головного мозга развивалась у пациентов более молодого возраста, что связано с преобладанием осложнения у пациентов с идиопатическим ГипоПТ (до 74%) [35]. Связь с такими факторами, как гипокальциемия и длительность заболевания, не достигла значимости, более вероятно, в связи с отсутствием разделения пациентов с хроническим ГипоПТ на группы в зависимости от причины заболевания (п/о и н/х). Гиперфосфатемия и гипомагниемия значимо ассоциировались с кальцификацией головного мозга у наших пациентов. Длительное повышение концентрации фосфора крови, как вследствие декомпенсации ГипоПТ, так и передозировки препаратами витамина D, способно активировать фосфатный транспортер P1T-1 (SLC20A1), запуская экспрессию остеогенных молекул в хвостом ядре и сером веществе и обуславливая кальцификацию базальных ганглиев [36].

Как гипо-, так и гиперкальциемия, повышают риск развития нарушений ритма и/или проводимости сердца. При ГипоПТ аритмии чаще развиваются вследствие острой гипокальциемии, ассоциированной с удлинением интервала QT. При этом нарушения ритма, как правило, носят обратимый характер и регрессируют после достижения компенсации основного заболевания [37]. В исследовании Underbjerg et al. нарушения ритма сердца у пациентов с ГипоПТ встречались почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (ОР 1,78, 95% ДИ 0,96–3,30, $p=0,03$) [38], аналогичные результаты были получены в корейской популяции пациентов с н/х ГипоПТ (ОР 2,03; 95% ДИ 1,11–3,70, $p=0,021$) [39]. Несмотря на то, что женский пол имеет более высокие риски нарушений ритма сердца, связанные с удлинением интервала QT [40], в нашем случае значимая связь с частотой аритмий прослеживалась у пациентов с хроническим ГипоПТ мужского пола. По результатам имеющихся исследований риск развития желудочковых аритмий и синдрома Бругада преобладает у лиц мужского пола с ГипоПТ [41]. Мы не учитывали конкретный характер нарушений ритма и/или проводимости сердца, поэтому они могли быть обусловлены в том числе сопутствующими заболеваниями пациентов. Как кальций, так и магний участвуют во множестве метаболических, ферментативных и электрофизиологических процессах, обеспечивающих электрическую стабильность миокарда желудочков [42]. Электролитные нарушения (гипокальциемия, гиперфосфатемия и гипомагниемия) в нашем исследовании ассоциировались у пациентов с хроническим ГипоПТ с аритмиями на уровне тенденций. Пациенты, принимавшие более высокие дозы препаратов витамина D и кальция, также имели тенденцию к развитию нарушений сердечного ритма и/или проводимости, более вероятно, вследствие передозировки препаратами.

Ограничения исследования

С учетом ретроспективного характера исследования основным ограничением являлась возможная потеря данных, внесенных в регистрационную форму. Кроме того, многоцентровое исследование подразумевало использование лабораторных показателей, определяемых в разных лабораториях, а инструментальные исследования проводились разными специалистами на разном оборудовании. Российские клинические рекомендации по ГипоПТ были разрабо-

таны и утверждены в 2021 г., ранее отсутствовал единый официальный стандарт обследования пациентов. В связи с отсутствием повсеместных рекомендаций по скринингу осложнений ГипоПТ часть пациентов не имели данных об осложнениях заболевания. Расширенное обследование в нашем исследовании проводилось у пациентов, госпитализированных преимущественно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в РФ ограничены эпидемиологические сведения о распространенности и заболеваемости ГипоПТ, прежде всего в связи с отсутствием в официальных статистического учета данной нозологии. Указанная проблема является предпосылкой для отсроченной диагностики и лечения пациентов, что в долгосрочной перспективе увеличивает риски развития осложнений заболевания. Регистр ГипоПТ может рассматриваться в виде основного инструмента, направленного не только на уточнение эпидемиологических характеристик нозологии в регионах РФ, но и для накопления, анализа клинически значимых параметров. Изучение анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик ГипоПТ у пациентов в российской популяции — важный этап на пути оптимизации лечения и диагностики заболевания в данной когорте пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Елфимова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Салимханов Р.Х. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, редактирование текста статьи; Першина-Милюткина А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Бибики Е.Е. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Горбачева А.М. — анализ данных, сбор материала, редактирование текста статьи; Викулова О.К. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в исследовании, а также всем сотрудникам ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и других медицинских учреждений, участвовавших в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6). doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA113>
2. Lalos A, Wilhelm A, Linke K, et al. Low serum iPTH at the end of surgery is the earliest predictor of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):450. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-023-03194-8>
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marocchi C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
4. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.483>
5. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008;336(7656):1298-1302. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.39582.589433.BE>
6. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Position Statement: Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-3908>
7. Astor MC, Løvas K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-3053. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2016-1477>
8. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro.* 2015;7(2):1-9. doi: <https://doi.org/10.1177/1759091415578050>
9. Yao L, Hui X, Li M, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2022;37(12):2642-2653. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.4673>
10. Kowdley K V, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1999;317(5):273. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199905000-00001>
11. López-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, et al. Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Arch Neurol.* 1996;53(3):251-256. doi: <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1996.00550030061023>
12. Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone.* 2019;120:542-547. doi: <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2018.09.017>
13. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(12):4507-4514. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>
14. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: Long-term retrospective follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015;100(11):4106-4113. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2257>
15. Sorensen MD. Calcium intake and urinary stone disease. *Transl Androl Urol.* 2014;3(3):235-240. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.05>
16. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):759-770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.001>
17. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2013;28(11):2277-2285. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.1979>
18. Peacock M. Hypoparathyroidism and the Kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):839-853. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EJCL.2018.07.009>
19. Gronemeyer K, Fuss CT, Hermes F, et al. Renal complications in chronic hypoparathyroidism – a systematic cross-sectional assessment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1244647. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1244647/BIBTEX>
20. Kovaleva E V, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.800119>
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.2501>
22. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva E V, Krupinova JA, Vikulova OK. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Ter Arkh.* 2021;93(10):1149-1154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>
24. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(S1):2504-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2273>
25. Freedman DB, Smith N, Housley D. Profound hypocalcaemia associated with bilateral cataracts post-total thyroidectomy. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt4):400-402. doi: <https://doi.org/10.1258/000456307780945651>
26. Liao X, Huang X. Characteristic Cataract Associated with Idiopathic Hypoparathyroidism. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2016;07(04). doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000588>
27. Kazi GQ, Phillips CI, Lambie AT, Winney RJ. Hypocalcaemic cataract as a presenting symptom of renal insufficiency. *Postgrad Med J.* 1984;60(700):166-167. doi: <https://doi.org/10.1136/PGMJ.60.700.166>
28. Malchugina A., Atarshikov D., Lipatov D., Melnichenko G. Гипопаратиреоз и катаракта. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009;5(4):9-14. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2009549-14>
29. Huang CY, Lee JI, Chang CW, et al. Chronic kidney disease and its association with cataracts—A cross-sectional and longitudinal study. *Front Public Health.* 2022;10. doi: <https://doi.org/10.3389/FPUH.2022.1029962/FULL>
30. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
31. Kwasnicki A, McGuire LS, Lichtenbaum R. Neurologic Clinical Manifestations of Fahr Syndrome and Hypoparathyroidism. *World Neurosurg.* 2020;144:115-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.07.160>
32. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):245-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01355-w>
33. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232842. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232842>
34. Sardella A, Bellone F, Morabito N, et al. The association between hypoparathyroidism and cognitive impairment: a systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):905-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01423-1>
35. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-206. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2012.04353.X>
36. Goswami R, Millo T, Mishra S, et al. Expression of Osteogenic Molecules in the Caudate Nucleus and Gray Matter and Their Potential Relevance for Basal Ganglia Calcification in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1741. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3863>
37. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2017;13(2):49-54. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49>
38. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(11):2504-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/JBMR.2273>

39. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2020;15(5). doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0232842>
40. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Duru F. The Link Between Sex Hormones and Susceptibility to Cardiac Arrhythmias: From Molecular Basis to Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. doi: <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.644279>
41. Gillis AM. Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias: Sex Differences in Electrophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, and Clinical Outcomes. *Circulation*. 2017;135(6):593-608. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025312>
42. Negru AG, Pastorici A, Crisan S, Cismaru G, Popescu FG, Luca CT. The Role of Hypomagnesemia in Cardiac Arrhythmias: A Clinical Perspective. *Biomedicines*. 2022;10(10). doi: <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10102356>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; eLibrary SPIN: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasia P. Pershina-Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 06.08.2024. Рукопись одобрена: 15.08.2024. Received: 06.08.2024. Accepted: 15.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Салимханов Р.Х., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Першина-Милутина А.П., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Викулова О.К., Мокрышева Н.Г. Осложнения хронического гипопаратиреоза по результатам анализа данных Все-российского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №1. — С. 30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Salimkhanov RK, Elfimova AR, Eremkina AK, Pershina-Miliutina AP, Bibik EE, Gorbacheva AM, Vikulova OK, Mokrysheva NG. Complications of chronic hypoparathyroidism according to analysis database Russian Registry. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>