

Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии

А.П. Першина-Милюткина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>, oa11111998@gmail.com

А.К. Еремкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>, eremkina.anna@endocrincentr.ru

И.Д. Ожималов², <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>, i.ozhimalov@gmail.com

А.М. Горбачева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>, gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Н.Г. Мокрышева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>, mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Введение. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и низкоэнергетические переломы (НЭП) являются частыми и грозными осложнениями первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). После радикального хирургического лечения ПГПТ восстановление МПК требует длительного времени, поэтому риск развития НЭП все еще остается повышенным. Данные о предикторах послеоперационных переломов в этой когорте пациентов остаются весьма малочисленными.

Цель. Определить факторы риска развития НЭП у пациентов с ПГПТ в течение 2 лет после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 247 пациентов, прошедших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Через 2 года после операции все пациенты были опрошены на предмет развития послеоперационных НЭП. Полученные данные использовались для проведения сравнительного анализа подгрупп, ROC-анализа и для построения бинарной логистической регрессии.

Результаты. Пациенты с послеоперационными НЭП отличались от пациентов без НЭП только по одному параметру – МПК лучевой кости в целом ($p = 0,0005$, $0,455 [0,374; 0,501]$ г/см² и $0,569 [0,452; 0,644]$ г/см² соответственно). Для этого параметра в результате ROC-анализа было получено значение AUC = $0,757$ (95% ДИ $0,674-0,841$), что говорит о его средней прогностической способности. При построении бинарной логистической регрессии были использованы количественные параметры, имеющие значимую разницу и разницу на уровне статистической тенденции. Построенная модель позволяет прогнозировать новые НЭП с точностью 94%.

Заключение. Возникновение НЭП у пациентов с ПГПТ после радикальной паратиреоидэктомии остается актуальной проблемой, в связи с чем необходима разработка методов их прогнозирования и предотвращения. Представленная математическая модель может быть использована в качестве системы поддержки принятия врачебных решений для скрининга пациентов с целью исключения групп низкого риска возникновения НЭП в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: метаболические нарушения, кальций-фосфорный обмен, послеоперационные осложнения, логистическая регрессия, математическая модель

Для цитирования: Першина-Милюткина АП, Еремкина АК, Ожималов ИД, Горбачева АМ, Мокрышева НГ. Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии. *Медицинский совет.* 2025;19(6):107–116. <https://doi.org/10.21518/ms2025-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A search for predictors of low-energy fractures in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy

Anastasiia P. Pershina-Miliutina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>, oa11111998@gmail.com

Anna K. Eremkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>, eremkina.anna@endocrincentr.ru

Iliia D. Ozhimalov², <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>, i.ozhimalov@gmail.com

Anna M. Gorbacheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>, gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Natalia G. Mokrysheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>, mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

¹ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Decreased bone mineral density (BMD) and low-energy fractures (LEF) are frequent and threatening complications of primary hyperparathyroidism (PHPT). After radical surgical treatment of PHPT, BMD recovery takes a long time, so the risk of LEF development is still elevated. Data on predictors of postoperative fractures in this cohort of patients remain very limited.

Aim. To determine risk factors for the development of low-energy fractures in patients with PHPT within two years after radical surgical treatment.

Materials and methods. The study group included 247 patients who underwent surgical treatment in Endocrinology Research Centre. In 2 years after surgery all patients were interviewed for the development of postoperative LEFs. The obtained data were used for comparative subgroup analysis, ROC-analysis and binary logistic regression construction.

Results. Patients with postoperative LEFs were different from patients without LEFs in only one parameter – radius BMD ($p = 0.0005$, $0.455 [0.374; 0.501]$ g/cm² vs $0.569 [0.452; 0.644]$ g/cm², respectively). For this parameter, ROC analysis resulted in an AUC = 0.757 (95% CI: 0.674 to 0.841), indicating its average predictive ability. Quantitative parameters with significant difference and difference at the level of statistical trend were used in the construction of binary logistic regression. The constructed model allows predicting new LEFs with an accuracy of 94%.

Conclusions. The occurrence of LEFs in patients with PHPT after radical PTE remains an actual problem; therefore, it is necessary to develop methods for their prediction and prevention. The presented mathematical model can be used as a medical decision support system for screening patients in order to exclude low-risk groups for the occurrence of LEFs in the postoperative period.

Keywords: metabolic disorders, calcium-phosphate metabolism, postoperative complications, logistic regression, mathematical model

For citation: Pershina-Miliutina AP, Eremkina AK, Ozhimalov ID, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. A search for predictors of low-energy fractures in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):107–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-177>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, возникающее вследствие автономной гиперпродукции паратгормона (ПТГ) первично измененными околощитовидными железами и характеризующееся высокой частотой развития костных осложнений. В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения в костях проявляются, как правило, в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) по результатам рентгеновской денситометрии. Симптомные формы ПГПТ, преобладающие на территории Российской Федерации, сопровождаются «классическими» проявлениями заболевания, к которым относятся тяжелый остеопороз с низкоэнергетическими переломами (НЭП) различных локализаций и фиброзно-кистозный остеит. При остеопоротических переломах болевой синдром может быть умеренным или выраженным, может наблюдаться внезапная потеря опороспособности нижних конечностей. Компрессионные переломы тел позвонков приводят к снижению роста пациентов, нарушению осанки, хроническим дорсалгиям, усиливающимся даже при минимальных физических нагрузках [1, 2]. Радикальное хирургическое лечение (паратиреоидэктомия, ПТЭ) ПГПТ позволяет достичь стойкой ремиссии и снижения уровня ПТГ, что в свою очередь приводит к остановке остеорезорбции. В отдаленном послеоперационном периоде даже вне антиостеопоротической терапии в течение нескольких лет отмечается прирост МПК. Однако низкоэнергетические переломы тел позвонков и иных локализаций могут развиваться и в послеоперационном периоде, что снижает качество и продолжительность жизни,

в связи с чем определение группы пациентов с высоким риском низкоэнергетических переломов после ПТЭ представляется актуальной задачей.

Цель – определить факторы риска развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ПГПТ в течение 2 лет после радикальной ПТЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

В исследование включены пациенты, госпитализированные в указанное отделение в период с января 2018 по сентябрь 2023 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше,
- наличие верифицированного согласно действующим клиническим рекомендациям ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0),
- проведенное хирургическое лечение ПГПТ (ПТЭ) с достижением стойкой ремиссии заболевания (в течение всего времени наблюдения).

Критерии исключения:

- нерадикальная ПТЭ,
- отсутствие достаточных сведений по клиническому течению ПГПТ (пред- и послеоперационное состояние костной ткани),
- наличие МЭН1-ассоциированного ПГПТ,
- наличие ХБП С5 ($pСКФ < 15$ мл/мин/1,73м²),
- беременность / лактация на момент манифестации заболевания.

В качестве исхода оценивался новый случай НЭП, произошедший в первые 24 мес. после ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на *рис. 1*. Способ формирования выборки сплошной.

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование.

Взятие крови из периферической вены для лабораторных исследований выполнялось утром натощак. Биохимические показатели сыворотки крови – кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (РИ 1,03–1,29 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH с8000 (Abbott, США). Определение иПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и СТх (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия); рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI 2009. Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 * (40 – измеренный уровень альбумина, г/л). Определение уровня 25(ОН) витамина D выполнялось в различных лабораториях по месту жительства пациентов.

Наличие НЭП до операции устанавливалось по данным анамнеза (медицинских заключений) или по результатам рентгенографии, выполненной в рамках стационарного обследования (с помощью рентгенодиагностической системы с дистанционным управлением Optima RF420, США). Оценка МПК проводилась методом рентгеновской

денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1-L4), шейки бедренной кости (FN), бедра в целом (TH), лучевой кости в целом (RT) и ее дистального отдела (R33%) (Lunar iDXA, GE Health). Анализировались как абсолютные значения МПК, так и T- и Z-критерии с учетом возраста и репродуктивной функции. Анализ предоперационной лекарственной терапии (в составе как комбинированной, так и монотерапии) проводился с учетом фармакокинетики следующих препаратов:

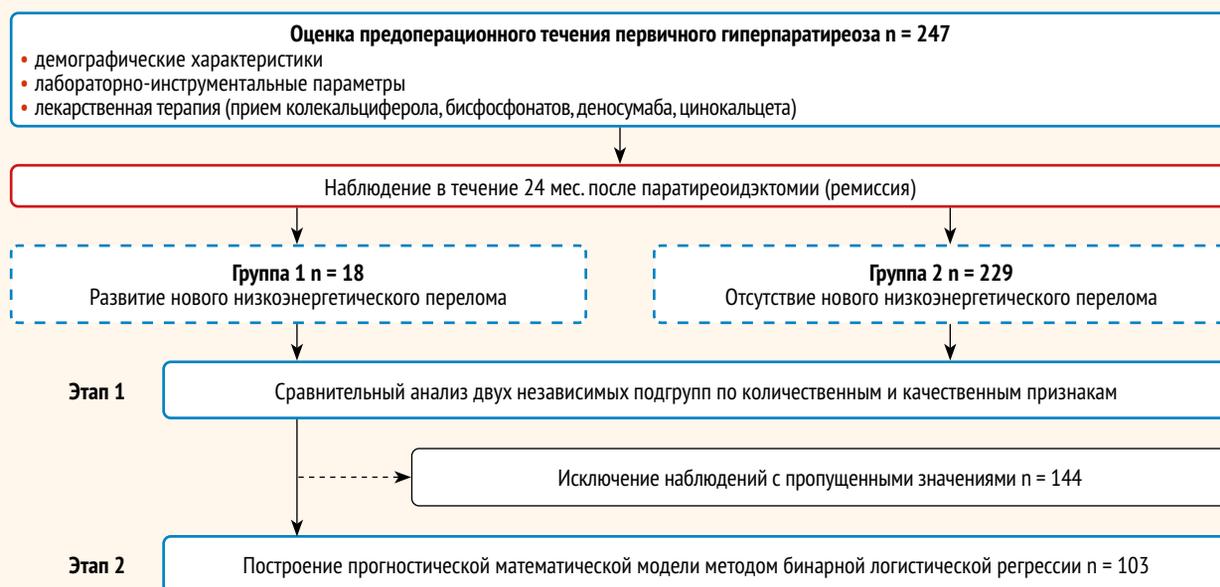
- колекальциферол, прием препарата минимум в течение 1 нед. перед операцией (да/нет);
- цинакальцет, хотя бы 30 мг однократно, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции (да/нет);
- деносуаб, 60 мг, хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 мес. (да/нет);
- алендроновая кислота: хотя бы 70 мг однократно, не более чем за 1 нед. до операции;
- ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 150 мг однократно, не более чем за 1 мес. до операции;
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл: хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 мес. до операции;
- золедроновая кислота: 5 мг, хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 мес. до операции.

Дополнительно учитывался общий анамнез антиостеопоротической терапии бисфосфонатами и деносуабом вне связи с датой операции:

- деносуаб, хотя бы 2 инъекции в анамнезе (да/нет);
- алендроновая кислота 70 мг: прием в течение не менее чем 3 мес. (да/нет);
- ибандроновая кислота в таблетированной форме 150 мг: прием в течение не менее чем 3 мес. (да/нет);
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл, хотя бы 1 инъекция (да/нет);
- золедроновая кислота 5 мг: хотя бы 1 инфузия в анамнезе (да/нет).

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования по прогнозированию низкоэнергетических переломов после паратиреоидэктомии при сроке наблюдения 2 года

● **Figure 1.** Design of a study on the prediction of LEF after PTE with a follow-up period of 2 years



Наличие нового послеоперационного НЭП устанавливалось по результатам активного опроса и/или результатам рентгенографии, выполненной в рамках динамической госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ после ПТЭ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Сравнительный анализ 2 независимых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера и критерия Фримена – Холтона. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони (p_0), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа был использован пакет прикладных программ SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Этапы представленного исследования были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике (протокол №1 от 17.01.2018, протокол №21 от 22.11.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 247 пациентов: 227 женщин (92%) и 20 мужчин (8%). Медиана возраста на момент операции составила 59 (50; 67) лет. В обследованной группе частота переломов, произошедших в первые 24 мес. после операции, составила 7,3% (18/247) с медианой времени до развития перелома 10,5 (6; 14) мес. Наиболее часто регистрировались компрессионные переломы тел позвонков (55,6%). Общая характеристика обследованной популяции пациентов представлена в *табл. 1*.

Были сформированы 2 группы пациентов: с наличием переломов в послеоперационном периоде (группа 1, $n = 18$) и без них (группа 2, $n = 229$). Сравнительный анализ 2 групп отражен в *табл. 2*. Статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения были получены только для абсолютного значения МПК в лучевой кости в целом, которое было ниже в группе 1 ($p = 0,0005$, 0,455 [0,374; 0,501] г/см² против 0,569 [0,452; 0,644] г/см²). Различия по лабораторным показателям на уровне статистически значимых тенденций были продемонстрированы только для уровня бета-кросслапса (по остальным лабораторным показателям статистически значимых различий не было обнаружено). Также на уровне статистической тенденции различались абсолютные значения МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и бедра в целом, дистальном отделе лучевой кости, и минимальный показатель Т-критерия, которые были ниже в группе с новыми НЭП. Кроме того, нами была проанализирована терапия, влияющая на кальций-фосфорный обмен, которую пациенты получали в целом в течение жизни или непосредственно перед операцией.

При сравнительном анализе различия на уровне статистической тенденции были отмечены только для факта приема бисфосфонатов (вне связи с датой операции).

Для предоперационного значения МПК RT, показавшего статистически значимые различия между группами 1 и 2, определена информативность прогнозирования новых переломов после операции с помощью ROC-анализа, AUC составила 0,757 (95% ДИ 0,674–0,841), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, найдена отрезная точка – 0,5485 г/см². Матрица классификации ($n = 194$) возникновения перелома в послеоперационном периоде с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной 0,5485 г/см², представлена в *табл. 3*. Были получены следующие операционные характеристики модели:

- диагностическая чувствительность (ДЧ) = 54,8% (95% ДИ 52,7–54,8%);
- диагностическая специфичность (ДС) = 100% (95% ДИ 78,0–100%);
- прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) = 100% (95% ДИ 96,1–100%);
- прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) = 17,5% (95% ДИ 13,7–17,5%).

Таким образом, для представленной отрезной точки наблюдались неудовлетворительные значения ПЦОР.

С целью улучшения качества прогнозирования была построена математическая модель бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов анализировались количественные признаки, показавшие статистически значимые различия или тенденции к статистически значимым различиям при сравнительном анализе: бета-кросслапс (нг/мл), Са ион. в послеоперационном периоде (ммоль/л), МПК L1–L4 (г/см²), МПК ТН (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33% (г/см²). В качестве отклика (прогнозируемого признака) использовалось наличие или отсутствие перелома в послеоперационном периоде. После исключения наблюдений с пропущенными значениями указанных предикторов размер выборки составил 103 пациента (10 пациентов с НЭП в послеоперационном периоде, 93 – без них).

В результате было получено уравнение логистической регрессии, включающее 7 предикторов:

$$p = 1 / (1 + e^{-y}) * 100\%$$

где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие, e – основание натурального логарифма 2,71,

$$y = -2,375x_1 + 19,729x_2 - 6,244x_3 + 0,491x_4 + 3,248x_5 - 44,271x_6 + 18,294x_7 - 11,054,$$

где x_1 – x_7 – независимые признаки (предоперационные значения бета-кросслапса (нг/мл), МПК L1–L4 (г/см²), МПК ТН (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33% (г/см²), Са ион. в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л).

Модель продемонстрировала свою статистическую значимость ($p < 0,001$), отношение шансов приведено в *табл. 4*.

Матрица классификации пациентов с НЭП в послеоперационном периоде с использованием полученной модели представлена в *табл. 5*.

● **Таблица 1.** Характеристика общей группы пациентов
 ● **Table 1.** Characteristics of the general group of patients

Признак		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Пол	Женский	247	227 (91,9%)
	Мужской		20 (8,1%)
Возраст на момент операции, лет		247	59 [50; 67]
НЭП после операции		247	18 (7,3%)
Локализация перелома	Позвоночник	18	10 (55,6%)
	Бедренная кость		0 (0%)
	Лучевая кость		1 (5,6%)
	Иное		7 (38,9%)
иПТГ, пг/мл		247	151,7 [104,65; 233,45]
Кальций общ., ммоль/л		247	2,78 [2,68; 2,96]
Кальций ион., ммоль/л		134	1,31 [1,26; 1,41]
Ca _{скорр.} , ммоль/л		245	2,70 [2,60; 2,86]
Альбумин, г/л		245	44,0 [42,6; 46,0]
Фосфор, ммоль/л		237	0,84 [0,74; 0,94]
рСКФ (мл/мн/1,73 м ²)		247	84,0 [72,9; 95,0]
Кальций в сут. моче, ммоль/сут		241	8,56 [5,95; 11,02]
Щелочная фосфатаза, ед/л		218	90,5 [70,25; 116,5]
Остеокальцин, нг/мл		175	49,94 [32,94; 78,91]
Бета-кросслапс, нг/мл		174	0,95 [0,58; 1,41]
25(OH)D, нг/мл		115	22,20 [13,90; 32,16]
Минимальный T-критерий (SD)		149	-2,9 [-4,2; -1,9]
Минимальный Z-критерий (SD)		49	-1,5 [-2,6; -1,0]
Снижение МПК	SD (T-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0	200	48 (24,0%)
	-1,0 > SD (T-кр.) > -2,5		42 (21,0%)
	SD (T-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		78 (39,0%)
	SD (T-кр.) ≤ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		32 (16,0%)
Компрессионные переломы (до операции)		247	28 (11,3%)
Внепозвоночные остеопоротические переломы (до операции)		247	31 (12,6%)
Фиброзно-кистозный остеит		247	11 (4,5%)
Нефрокальциноз / нефролитиаз		246	159 (64,6%)
Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)		247	42 (17,0%)
Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)		246	39 (15,9%)
Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ)		247	16 (6,5%)
Деносуаб (более чем 1 инъекция перед операцией)		246	14 (5,7%)
Деносуаб (непосредственно перед ПТЭ)		247	27 (10,9%)
Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)		247	81 (32,8%)
Несколько препаратов	0	247	95 (38,5%)
	1		108 (43,7%)
	2 и более		44 (17,8%)
Послеоперационный период			
иПТГ		247	20,31 [121,96; 35,07]
Кальций ион., ммоль/л		244	1,12 [1,08; 1,17]
Кальций общ., ммоль/л		246	2,24 [2,16; 2,34]

Примечание. НЭП – низкоэнергетический перелом, иПТГ – интактный паратгормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EP1), МПК – минеральная плотность костной ткани, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

- **Таблица 2.** Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием нового низкоэнергетического перелома через 24 мес. после операции
- **Table 2.** Comparative analysis of groups of patients with the presence and absence of a new low-energy fracture 24 months after surgery

Признак	Группа 1 Наличие переломов		Группа 2 Отсутствие переломов		p	
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)		
Возраст на момент операции, лет	18	63 [57; 68]	229	59 [48; 67]	0,149 ²	
Мужской пол	18	1 (5,6%)	229	19 (8,3%)	1,000 ²	
ИМТ	18	24,09 [22,23; 29,67]	229	27,53 [24,28; 31,25]	0,089 ²	
Дооперационный период						
Бета-кросслапс, нг/мл	18	0,7165 [0,255; 1,020]	156	0,974 [0,5895; 1,425]	0,046 ²	
Компрессионные переломы	18	3 (16,7%)	229	25 (10,9%)	1,000 ¹	
Внепозвоночные остеопоротические переломы	18	5 (27,8%)	229	26 (11,4%)	0,537 ¹	
Фиброзно-кистозный остеит	18	2 (11,1%)	229	9 (3,9%)	0,187 ¹	
Нефрокальциноз / нефролитиаз	18	13 (72,2%)	228	146 (64,0%)	0,612 ¹	
МПК L1-L4, г/см ²	13	0,813 [0,752; 0,942]	143	1,004 [0,899; 1,105]	0,006 ²	
МПК TH, г/см ²	13	0,769 [0,652; 0,855]	144	0,8785 [0,783; 0,9525]	0,011 ²	
МПК FN Neck, г/см ²	13	0,748 [0,629; 0,772]	144	0,815 [0,736; 0,8945]	0,013 ²	
МПК RT, г/см ²	17	0,455 [0,374; 0,501]	177	0,569 [0,452; 0,644]	0,0005²	
МПК R33%, г/см ²	17	0,617 [0,523; 0,662]	177	0,721 [0,583; 0,831]	0,003 ²	
Снижение МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	18	182	0 (0%)	48 (26,4%)	0,003 ³
	$-1,0 > \text{SD (Т-кр.)} > -2,5$			2 (11,11%)	40 (22,0%)	
	SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ / SD (Z-кр.) $< -2,0$			9 (50,0%)	69 (37,9%)	
	SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ + НЭП / SD (Z-кр.) $< -2,0$ + НЭП			7 (38,9%)	25 (13,7%)	
Минимальный Т-критерий (SD)	17	-3,6 [-5,0; -2,9]	132	-2,85 [-4,1; -1,8]	0,009 ²	
Минимальный Z-критерий (SD)	1	-3,0	48	-1,45 [-2,55; -1,0]	-	
Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)	18	6 (33,3%)	229	36 (15,7%)	0,094 ¹	
Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)	18	6 (33,3%)	228	33 (14,5%)	0,046 ¹	
Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ)	18	2 (11,1%)	229	14 (6,1%)	1,000 ¹	
Деносумаб (более чем 1 инъекция перед операцией)	18	4 (22,2%)	228	10 (4,3%)	0,074 ¹	
Деносумаб (непосредственно перед ПТЭ)	18	2 (11,1%)	229	25 (10,9%)	0,528 ¹	
Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)	18	6 (33,3%)	229	75 (32,8%)	1,000 ¹	
Послеоперационный период						
иПТГ, пг/мл	18	27,91 [13,35; 50,93]	229	20,24 [12,91; 34,73]	0,421 ²	
Кальций ион., ммоль/л	16	1,175 [1,105; 1,22]	228	1,12 [1,075; 1,17]	0,034 ²	
Кальций общ., ммоль/л	18	2,335 [2,20; 2,40]	228	2,24 [2,16; 2,34]	0,059 ²	

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/35 = 0,001$. ¹ Точный двусторонний критерий Фишера. ² Тест Манна – Уитни. ³ Критерий Фримена – Холтона. НЭП – низкоэнергетический перелом, иПТГ – интактный паратгормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-ЕР), МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, TH – бедренная кость в целом, FN – шейка бедра, RT – лучевая кость в целом, R33% – дистальный отдел лучевой кости, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Операционные характеристики модели показали удовлетворительную классификационную способность: ДЧ = 75,0%, 95% ДИ 39,1–95,1%; ДС = 95,8%, 95% ДИ 92,8–97,5%; ПЦПР = 60,0%, 95% ДИ 31,3–76,1%; ПЦОР = 97,8%, 95% ДИ 94,8–99,6%.

Для графического изображения диагностической способности модели была построена ROC-кривая (рис. 2). Модель позволяет прогнозировать перелом с точностью 94%, АUC = 0,928.

● **Таблица 3.** Матрица классификации с наличием (n = 17) и отсутствием перелома (n = 177) через 24 мес. после паратиреоидэктомии с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной 0,5485 г/см²

● **Table 3.** Classification matrix with the presence (n = 17) and absence of fracture (n = 177) 24 months after parathyroidectomy using the BMD cut-off point in the radius equal to 0.5485 g/cm²

МПК в лучевой кости, г/см ²	Перелом после ПТЭ не обнаружен	Перелом после ПТЭ обнаружен
МПК в лучевой кости ≥ 0,5485 г/см ²	97	0
МПК в лучевой кости < 0,5485 г/см ²	80	17

Примечание. МПК – минеральная плотность костной ткани.

● **Таблица 4.** Признаки, включенные в уравнение логистической регрессии

● **Table 4.** Features included in the logistic regression equation

Признак	Коэффициент	p	ОШ [95% ДИ]
Бета-кросслапс, нг/мл	-2,375	0,016	0,093 [0,014–0,638]
Кальций ион., ммоль/л	19,729	0,010	3,7*10 ⁸ [1,05*10 ² –1,3*10 ¹⁵]
МПК L1–L4, г/см ²	-6,244	0,112	0,002 [7,8*10 ⁻⁷ –4,276]
МПК ТН, г/см ²	0,491	0,966	1,634 [2,4*10 ⁻¹⁰ –8,1*10 ⁹]
МПК FN, г/см ²	3,248	0,769	25,748 [7,2*10 ⁻⁹ –9,3*10 ¹⁰]
МПК RT, г/см ²	-44,271	0,024	5,9*10 ⁻²⁰ [5,7*10 ⁻³⁷ –0,6*10 ⁻²]
МПК R33%, г/см ²	18,294	0,149	8,8*10 ⁷ [0,1*10 ⁻² –1,2*10 ¹⁹]

Примечание. МПК – минеральная плотность костной ткани, L1–L4 – поясничный отдел позвоночника, ТН – бедренная кость в целом, FN – шейка бедра, RT – лучевая кость в целом, R33% – дистальный отдел лучевой кости.

● **Таблица 5.** Матрица классификации модели логистической регрессии

● **Table 5.** Classification matrix of the logistic regression model

Обучающая выборка		Истина	
		Наличие перелома после операции	Отсутствие перелома после операции
Прогнозирование моделью	Наличие перелома после операции	6	4
	Отсутствие перелома после операции	2	91

ОБСУЖДЕНИЕ

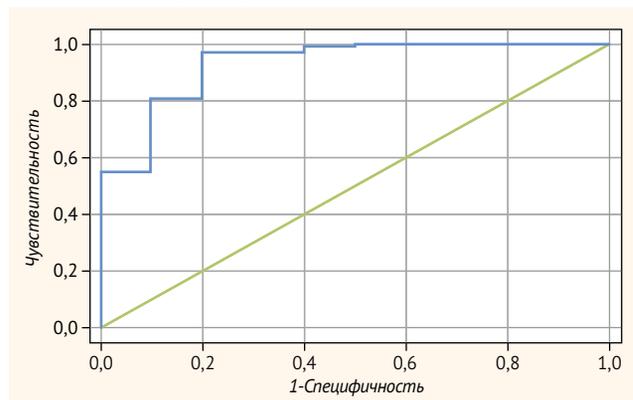
Снижение МПК вплоть до развития остеопороза – одно из классических осложнений ПГПТ. Хроническая гиперсекреция ПТГ приводит к преобладанию процессов костной резорбции над костеобразованием в основном за счет изменения секреции двух цитокинов суперсемейства TNF: увеличения RANKL и подавления – остеопротегерина [1]. Активная резорбция костной ткани приводит в дальнейшем к снижению МПК и повышению риска низкоэнергетических переломов в различных участках скелета. При крайне тяжелом течении заболевания может развиваться фиброзно-кистозный остеоит (ФКО) с «бурными» опухолями [3].

По данным метаанализа N. Narayanan et al. было продемонстрировано повышение риска переломов тел позвонков (ОШ, 2,57; 95% ДИ 1,3–5,09, p = 0,007) и бедренной кости (ОШ, 1,71; 95% ДИ 1,48–1,97, p < 0,00001) при ПГПТ. К основным факторам риска компрессионных переломов авторы отнесли возраст, время после наступления менопаузы, МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе лучевой кости [4]. По результатам систематического обзора J.A. Kanis et al. среди 6884 пациентов с ПГПТ риск перелома бедра был выше на 48%, большого остеопоротического перелома – на 36%, чем в группе сравнения (n = 68 665) [5].

Крупные исследования в российской популяции ограничены. По данным Н.Г. Мокрышевой, переломы отмечались у каждого третьего пациента с ПГПТ, среди них 63% носили множественный характер. В старшей возрастной группе риск НЭП при ПГПТ по сравнению с общей популяцией возрастал в 1,5 раза (18 против 13% среди мужчин и 41 против 24% среди женщин). На риск всех переломов напрямую влияли пол (p = 0,0003) и возраст (p = 0,007), также отмечалось обратное влияние массы тела (p < 0,001) [6]. В нашем исследовании также отмечалась высокая частота костных осложнений ПГПТ, значимое снижение МПК фиксировалось в 53% случаев, при этом частота компрессионных и внепозвоночных НЭП на

● **Рисунок 2.** ROC-кривая полученной модели логистической регрессии по прогнозированию новых низкоэнергетических переломов в течение 24 мес. после паратиреоидэктомии

● **Figure 2.** ROC curve of the obtained logistic regression model for predicting new low-energy fractures within 24 months after parathyroidectomy



дооперационном этапе составила 11,3 и 12,6% соответственно, в 4,5% наблюдений был рентгенологически диагностирован ФКО. Общая частота переломов у пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания составляла 7%, что превышает общепопуляционные показатели по России [7].

Единственным патогенетическим методом лечения ПГПТ остается ПТЭ, при этом тяжелые костные осложнения заболевания являются абсолютным показанием к хирургическому лечению [3]. Данные рекомендации основываются на результатах многочисленных исследований, подтверждающих значимый прирост МПК и нормализацию маркеров костного ремоделирования в течение первых лет после операции (вне приема дополнительной антиостеопоротической терапии). Так, в течение 2 лет после ПТЭ улучшаются МПК в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника, трабекулярный костный индекс (ТКИ) [8]. Прирост МПК может сохраняться в течение 10 [9] и даже 15 лет после операции [10]. Как правило, наиболее выраженные положительные изменения показателей МПК отмечаются в течение первого года после ПТЭ и достигают +8% в поясничных позвонках и +5% в шейке бедра [10].

Отсутствие ПТЭ прирост МПК вне специфической терапии при ПГПТ не наблюдается. Так, по данным метаанализа Z. Ye et al., в течение 1–5 лет после ПТЭ наблюдался достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника (средняя разница (MD) 4,82; 95% ДИ 2,55–7,09), шейке бедренной кости (MD 3,18; 95% ДИ -0,95–7,31) и бедре в целом (MD 4,41; 95% ДИ 2,62–6,20) по сравнению с группой наблюдения [11].

Известно, что снижение МПК – фактор риска НЭП. Информация о частоте переломов после успешной ПТЭ ограничена, однако результаты ряда контролируемых исследований свидетельствуют о снижении их риска [12, 13]. По данным метаанализа N. Kongsaree et al. (73 778 человек в группе ПТЭ vs 164 410 человек в контрольной группе), хирургическое лечение ассоциировалось с достоверным снижением риска перелома в любом отделе скелета (ОР 0,80; 95% ДИ 0,74–0,86), а также отдельно перелома бедренной кости (ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,76). Снижения риска переломов костей предплечья и позвонков не наблюдалось [14]. Исследование K. Lundstam et al. было посвящено влиянию ПТЭ на риски вертебральных переломов, в группу сравнения вошли пациенты на консервативном лечении (n = 145). За 5-летний срок наблюдения новые компрессионные переломы возникли только в группе наблюдения (9,1%). Внепозвоночные дистальные переломы развились у 4 пациентов (7,3%) на консервативной тактике и у 3 из группы ПТЭ (3,9%) [15].

В нашем исследовании частота переломов, произошедших в первые 2 года после операции, была выше – 7,3%, и, в отличие от работы K. Lundstam, в основном поражался именно позвоночник (56%), перелом лучевой кости зафиксирован только у одного пациента. Мы предполагаем, что различия могут быть связаны с несопоставимостью исследованных популяций в предоперационных показателях МПК. K. Lundstam et al. представили лишь Z-критерии, тем не менее они составили

0,04 ± 1,52 SD в позвоночнике и 0,22 ± 1,00 в шейке бедра. Таким образом, у большинства пациентов не было снижения МПК менее чем -2,0 SD. Кроме того, отсутствует информация по возможному влиянию других факторов риска переломов, помимо ПГПТ.

Однако даже в группе пациентов, перенесших ПТЭ, наблюдается относительно высокая частота НЭП. В связи с этим, актуальным является вопрос о выделении групп риска развития НЭП после ПТЭ и о тактике их ведения.

Имеются ограниченные данные о применении калькулятора FRAX для прогнозирования риска переломов у пациентов с ПГПТ после ПТЭ. В работе R. Khan в группе наблюдения определялось увеличение 10-летнего риска перелома бедра (7,5 ± 9,0% против 8,6 ± 9,0; p = 0,010) и больших остеопоротических переломов (major fractures 16,6 ± 10,9% против 18,3 ± 10,8%; p = 0,002), в то время как в группе ПТЭ риски обоих типов переломов оставались стабильными. В качестве наиболее сильных предикторов 10-летнего риска перелома шейки бедра (>3%) или больших остеопоротических переломов (> 20%) при одно- и многофакторном анализе выступали возраст и исходные значения T-критерия в бедренной кости [16]. Существенным ограничением данного исследования является отсутствие информации об абсолютной частоте переломов в каждой группе, риски оценивались лишь по шкале FRAX. В то же время, данная шкала не валидирована для пациентов с ПГПТ и, таким образом, используется лишь в рамках научных исследований [5].

В нашей работе наиболее значимым предиктором стало абсолютное значение МПК в лучевой кости в целом до операции, в других отделах (в том числе в бедре) данные различия достигли уровня лишь статистической тенденции. При этом при построении прогностической модели значимость абсолютных значений МПК в шейке бедра характеризовалась одним из наибольших рангов, что в целом не противоречит результатам R. Khan et al. и подтверждает важность предоперационной оценки денситометрических показателей для определения послеоперационного прогноза пациентов.

Мы нашли две работы, посвященные оценке эффективности назначения бисфосфонатов сразу после ПТЭ, которые продемонстрировали противоречивые результаты. В одной из работ применение золедроновой кислоты в сравнении с плацебо в течение 2 лет после ПТЭ приводило к большему приросту МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника [17]. В другой работе, несмотря на значимую динамику МПК в обеих группах (без терапии бисфосфонатами и с ними) спустя 1 год после операции, более значимая положительная динамика МПК в шейке бедренной кости отмечалась среди пациентов без терапии [18]. В нашей работе применение бисфосфонатов на дооперационном этапе чаще (на уровне статистической тенденции) встречалось в группе с НЭП после ПТЭ. Это можно объяснить тем, что данные пациенты исходно имели более выраженные костные изменения, поэтому данный факт послужил поводом для назначения бисфосфонатов [19].

Предполагается, что дооперационная терапия колкальциферолом может способствовать приросту МПК

после ПТЭ [20]. В нашей работе такая взаимосвязь не выявлена, что прежде всего связано с невысокой частотой назначения (всего 31,8%), а также различными режимами и продолжительностью приема.

Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем анализируемые данные у разных пациентов были получены на разных сроках до ПТЭ. Также варьировала длительность терапии различными препаратами. Обследование на предмет послеоперационного течения костных осложнений ПГПТ проводилось в различных учреждениях. В связи с наличием пропусков в данных, в модель не включена часть предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить ее обобщаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение НЭП у пациентов с ПГПТ после радикальной ПТЭ остается актуальной проблемой, в связи с чем необходима разработка методов их прогнозирования и предотвращения. Представленная математическая модель может быть использована в качестве системы поддержки принятия врачебных решений для скрининга пациентов с целью исключения групп низкого риска возникновения НЭП в послеоперационном периоде и, соответственно, подбора персонализированного подхода для профилактики таких переломов.

Поступила / Received 13.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2025

Принята в печать / Accepted 09.04.2025



Список литературы / References

- Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.003>.
- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, Kovaleva EV, Miliutina AP, Bibik EE et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol*. 2023;14:1203437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Анциферов МБ, Бельцевич ДГ и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2023;16(4):5–54. <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
- Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Antsiferov MB, Beltsevich DG et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022;16(4):5–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
- Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBMR Plus*. 2021;5(4):e10482. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4.10482>.
- Kanis JA, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, McCloskey EV et al. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):489–499. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06629-y>.
- Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ, Перетоккина ЕВ, Ростомян ЛГ, Мирная СС, Пронин ВС и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16–20. <https://doi.org/10.14341/probl201258516-20>.
- Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, Rostomian LG, Mirnaia SS, Pronin VS, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(5):16–20. <https://doi.org/10.14341/probl201258516-20>.
- Деев ИА, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ и др. *Заболеемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы*. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024. 154 с. Режим доступа: https://www.niig.su/images/documents/sgm/regions/02_Общая_заболеваемость_всего_населения_России_в_2023_году.pdf
- Eller-Vainicher C, Filipanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–162. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0305>.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003;327(7414):530–534. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.530>.
- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462–3470. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1215>.
- Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, Tong K, Wang Y, Chang Y et al. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2351–2372. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4685>.
- VanderWalde LH, Liu IIA, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2009;33(3):406–411. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9720-8>.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med*. 2004;255(1):108–114. <https://doi.org/10.1046/j.0954-6820.2003.01237.x>.
- Kongsaree N, Thanayajaroen T, Dechates B, Therawit P, Mahikul W, Ngaosuwan K. Skeletal Effect of Parathyroidectomy on Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):e1922–e1935. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae326>.
- Lundstam K, Pretorius M, Bollerslev J, Godang K, Fagerland MW, Mollerup C et al. Positive Effect of Parathyroidectomy Compared to Observation on BMD in a Randomized Controlled Trial of Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2023;38(3):372–380. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4763>.
- Khan R, Martin J, Das G. The Impact of Observation Versus Parathyroidectomy on Bone Mineral Density and Fracture Risk Determined by FRAX Tool in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2021;24(4):571–580. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.12.005>.
- Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, Välimäki MJ, Kiviniemi U, Schalin-Jääntti C. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):515–524. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0322>.
- Choe HJ, Koo BK, Yi KH, Kong SH, Kim JH, Shin CS et al. Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2022;40(2):292–300. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01279-2>.
- Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem*. 2003;89(1):180–190. <https://doi.org/10.1002/jcb.10490>.
- Norenstedt S, Pernow Y, Zedenius J, Nordenström J, Säff M, Granath F, Nilsson IL. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: effect on bone mineral density—a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):960–967. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2102>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, А.П. Першина-Милюткина

Концепция и дизайн исследования – А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милюткина, Н.Г. Мокрышева

Написание текста – А.П. Першина-Милюткина, А.К. Еремкина, А.М. Горбачева

Сбор и обработка материала – А.К. Еремкина, И.Д. Ожималов, А.П. Першина-Милюткина

Обзор литературы – А.К. Еремкина

Анализ материала – А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милюткина, А.М. Горбачева

Статистическая обработка – А.П. Першина-Милюткина

Редактирование – А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милюткина, И.Д. Ожималов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Г. Мокрышева

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva, Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Study concept and design – Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Natalia G. Mokrysheva

Text development – Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva

Collection and processing of material – Anna K. Eremkina, Ilia D. Ozhimalov, Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Literature review – Anna K. Eremkina

Material analysis – Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Anna M. Gorbacheva

Statistical processing – Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Editing – Anna M. Gorbacheva, Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Ilia D. Ozhimalov

Approval of the final version of the article – Natalia G. Mokrysheva

Информация об авторах:

Першина-Милиутина Анастасия Павловна, руководитель группы управления данными – врач-статистик, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; oa11111998@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ожимальов Илья Дмитриевич, студент, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; i.ozhimalov@gmail.com

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н., врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.- корр. РАН, директор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Information about the authors:

Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Head of the Data Management Group – Statistician, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; oa11111998@gmail.com

Anna K. Eremkina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Parathyroid Glands and Mineral Metabolism Disorders, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ilia D. Ozhimalov, Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; i.ozhimalov@gmail.com

Anna M. Gorbacheva, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Natalia G. Mokrysheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Director, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru