

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.24-036.12:616.447-008.61

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195>

Поступила в редакцию 04.11.2020

Received 04.11.2020

Н. В. Карлович¹, О. С. Спиридонова², Е. Г. Сазонова¹, Т. В. Мохорт²

¹*Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения,
Минск, Республика Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНОГО ИНТЕРВАЛА ПАРАТГОРМОНА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Аннотация. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является одним из наиболее клинически значимых осложнений хронической болезни почек (ХБП), обусловленных ассоциированными минеральными, костными нарушениями, метастатической кальцификацией.

Проанализированы показатели минерально-костного обмена у 635 пациентов с различными стадиями ХБП и у 50 лиц группы контроля при помощи нейросетевого алгоритма и математической технологии BootStrap, что позволило определить целевые интервалы паратгормона (ПТГ) для каждой стадии у пациентов с ХБП, соответствующие оптимальным показателям минеральной плотности и обмена костной ткани, с целью улучшения выживаемости данной категории пациентов. Установлено, что у пациентов с ХБП верхний предел референтного интервала уровня ПТГ при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 35 мл/мин совпадает с общепопуляционным, при СКФ, равной 15–35 мл/мин, составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный), а при СКФ менее 15 мл/мин – 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный). У диализных пациентов при уровне ПТГ 500–1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена, а уровень ПТГ более 1500 пг/мл указывает на экстремальный риск развития осложнений ВГПТ.

Ключевые слова: паратгормон, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, минеральная плотность кости

Для цитирования: Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 186–195. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195>

Natalia V. Karlovich¹, Olga S. Spiridonova², Elena G. Sazonova¹, Tatiana V. Mokhort²

¹*Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

DETERMINATION OF THE PARATHYROID HORMONE REFERENCE INTERVAL IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the most clinically significant complications of chronic kidney disease (CKD) due to associated mineral, bone disorders, and metastatic calcification. The indicators of mineral and bone metabolism of 635 patients with different CKD stages and 50 persons of the control group were analyzed using a neural network algorithm and the mathematical technology BootStrap, which allowed determining the target PTH intervals for each stage in patients with CKD, corresponding to the optimal indicators of mineral density and metabolism bone tissue, in order to improve the survival of this category of patients. It was found that the upper limit of the reference interval of the PTH level in patients with CKD and GFR > 35 ml/min coincides with the general population, in patients with CKD and GFR 15–35 ml/min it is 185 pg/ml, which is 3 times higher than in the general population, and in patients with CKD and GFR < 15 ml/min it is 500 pg/ml (7.5 times higher than in the general population). In dialysis patients with the PTH level of 500–1500 pg/ml, it is possible to maintain satisfactory parameters of bone metabolism, and the PTH level of >1500 pg/ml determines the extreme risk of developing severe SHPT complications.

Keywords: parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, bone mineral density

For citation: Karlovich N. V., Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Mokhort T. V. Determination of the parathyroid hormone reference interval in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 186–195 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-186-195>

Введение. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является одним из наиболее клинически значимых осложнений хронической болезни почек (ХБП) в связи с ассоциированными минеральными, костными нарушениями, метастатической кальцификацией. Гиперпродукция паратгормона (ПТГ) начинается уже на ранней стадии ХБП, что обусловлено рядом патогенетических факторов и в первую очередь нарушением гидроксилирования в почках витамина Д [1–5].

В настоящее время неясно, какой интервал уровня ПТГ следует считать нормальным при стадиях ХБП 3–5 [2, 6]. Очевидно, что при ХБП 1–2 границы нормы не будут отличаться от аналогичного показателя в общей популяции [7–9].

Впервые Клинические рекомендации по ведению больных с ХБП с нарушением костного метаболизма (K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) были разработаны в феврале 2003 г. группой экспертов под руководством профессора Shaul Massry (США). В данных рекомендациях для пациентов с ХБП 3 предлагается считать нормальным интервал уровня ПТГ 35–70 пг/мл, с ХБП 4 – 70–110; с ХБП 5 – 150–300 пг/мл [6]. В более поздних рекомендациях Kidney Disease: Improving Global Outcomes [10] предложено считать нормальным интервал уровня ПТГ от 2- до 9-кратного превышения верхней границы референсного диапазона. Интервал для ХБП 3 и ХБ 4 данными рекомендациями не определен.

Цель исследования – определить референтные интервалы паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 635 пациентов с различными стадиями ХБП и 50 лиц группы контроля. Средний возраст обследованных составил $49,3 \pm 13,8$ (20,0–80,0) года, ИМТ – $25,8 \pm 5,3$ (14,7–53,3) кг/м².

У пациентов оценивали в сыворотке крови уровни ПТГ, витамина Д (25(ОН)D3), кальция общего (Ca), фосфора (P), уровни маркеров костного метаболизма: щелочной фосфатазы, остеокальцина (OC), С-концевых телопептидов коллагена I типа (СТх). Биохимический и гормональный анализ крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e6000 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH.

Минеральную плотность кости (МПК) определяли методом двойной рентгеновской абсорбциометрии на денситометре ProdigyLunar (GeneralElectric, США). МПК оценивали на основании ее абсолютных значений (в г/см²), T -критерия ($T_{кр}$) и Z -критерия ($Z_{кр}$) в трех регионах скелета: поясничном отделе позвоночника, на уровнях L1–L4, в проксимальном отделе бедра, в областях upperneck, neck, totalhip, в дистальной трети лучевой кости не доминантной руки, в области radius 33 %. Денситометр оснащен компьютерной программой, позволяющей на основании абсолютного значения МПК автоматически рассчитать показатели Z и T . Согласно рекомендациям Общества клинической денситометрии [11], значение показателей $T_{кр}$ и $Z_{кр}$ менее $-1,0$ указывает на низкую костную массу, менее $-2,5$ – на остеопороз.

Анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0 (Stat Soft, 2001) и Anaconda (Python), изучение статистических параметров распределения признаков – с использованием методов описательной статистики. Для сравнения групп между собой применяли соответствующие параметрические и непараметрические тесты. Проверку соответствия реального распределения переменных нормальному осуществляли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Критический уровень значимости при оценке параметров распределения принимали равным 0,05.

Первоначальная задача при анализе данных заключалась в том, чтобы разбить (кластеризовать) пациентов на группы в зависимости от состояния костного обмена и выделить группу с наиболее оптимальными показателями. Для кластеризации пациентов по группам применяли нейросетевой алгоритм (автоэнкодер), состоящий из энкодера и декодера. Энкодер состоял из двух слоев: 100 нейронов в первом слое и 50 нейронов во втором. Декодер имел соответствующую структуру, но слои располагались в обратном порядке. Скрытый слой состоял из 3 нейронов. Данное ограничение на количество нейронов в скрытом слое позволяло модели отбирать наиболее значимые параметры (комбинации параметров). Далее на модель подавали обучающие данные. Сигнал снимался со скрытого слоя и обрабатывался с помощью методов кластеризации без учителя (метод k -средних, DBSCAN). Далее в сформированных группах и подгруппах был проведен анализ выживаемости пациентов методом Каплана–Мейера.

Результаты исследования. По результатам точечных оценок средних значений уровней ПТГ, P, Ca, Ca⁺⁺, магния (Mg) установлено, что при усугублении почечной недостаточности отмечаются рост уровней ПТГ, P, Mg и снижение уровня Ca. Попарные сравнения групп не выявили достоверных различий между пациентами с ХБП 1–2 и ХБП 3. При сравнении групп пациентов с ХБП 3 и ХБП 4 установлены достоверные различия между такими показателями, как возраст пациентов ($z = 2,04$; $p = 0,042$), уровни ПТГ ($z = 5,20$; $p < 0,000001$), 25(OH)D3 ($z = -3,26$; $p = 0,001$), P ($z = 2,54$; $p = 0,011$). Между группами пациентов с ХБП 4 и ХБП 5 установлены достоверные различия уровней ПТГ ($z = 3,55$; $p = 0,0004$), P ($z = 3,12$; $p = 0,002$), Ca ($z = -3,22$; $p = 0,001$).

У лиц контрольной группы и у пациентов с ХБП 1–2 95 %-ный ДИ ПТГ не имел различий и составлял 38–50 пг/мл. Начиная с ХБП 3 происходил постепенный рост средних значений ПТГ, который достигал максимума у диализных пациентов. Зарегистрированы статистически значимые различия между группами 2 и 3 ($z = -7,59$; $p < 0,000001$), 3 и 4 ($z = -5,34$; $p < 0,000001$). Точечные оценки средних имели тенденцию к различиям между группами 4 и 5, однако эти различия были статистически не значимы ($z = -0,16$; $p = 0,877$). Эти группы включали пациентов с терминальной стадией ХБП, при этом в группе 4 были додиализные пациенты, а в группе 5 – получавшие постоянную заместительную почечную терапию.

Для уточнения уровня СКФ, при котором происходит рост ПТГ выше верхнего значения референтного интервала в общей популяции (65 пг/мл), проведен ROC-анализ (рис. 1).

Установлено, что уровень ПТГ выше верхней границы референтного интервала нормы при уровне рСКФ ниже 35,8 мл/мин (диагностическая чувствительность – 90,4 %, специфичность – 71,4 %).

Уровень ПТГ в пределах референтного интервала (15–65 пг/мл) зарегистрирован у пациентов контрольной группы – 92,9 %, у лиц с ХБП 1–2 – 84,7 (различия статистически не значимы), с ХБП 3 – 61,3, с ХБП 4 – 10,9 %, с ХБП 5 (у додиализных пациентов – 3,5 %, у диализных – 16,9, в группе контроля – 41,9 %).

При разделении группы пациентов с ХБП на две подгруппы – с СКФ ≤ 35 мл/мин и с СКФ > 35 мл/мин – установлено, что распространенность ВГПТ составляет 85 и 26 % соответственно ($p < 0,0001$).

Для определения оптимального интервала ПТГ и состояния костного обмена у пациентов с различными стадиями ХБП была проведена кластеризация пациентов по группам с помощью нейросетевого алгоритма (автоэнкодера, состоящего из энкодера и декодера), алгоритма DBSCAN и метода к-средних. Были получены 4 группы (кластера) (рис. 2): кластер 0 – красные точки, кластер 1 – зеленые точки, кластер 2 – синие точки, кластер 3 – желтые точки.

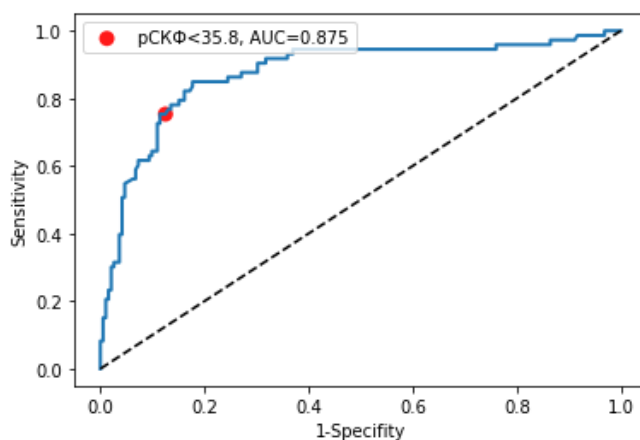


Рис. 1. ROC-кривая для определения точки отсечения уровня СКФ, при котором происходит рост уровня ПТГ выше верхней границы референтного интервала для здоровой популяции

Fig. 1. ROC-curve for determining the cut-off point for the GFR level, at which the PTH level rises above the upper limit of the reference interval for the healthy population

Как видно из рис. 2, показатели МПК ($T_{кр}$ и $Z_{кр}$) значительно отличались в полученных кластерах: в кластере 0 они имели минимальные значения и находились в интервале, соответствующем остеопении или остеопорозу; в кластере 1 – преимущественно в интервале остеопении; в кластере 2 были в районе нулевого значения; в кластере 3 превышали нулевую отметку.

Далее был проведен сравнительный анализ распределения уровней ПТГ, витамина Д и маркеров костного и минерального обмена в данных кластерах.

В кластере 0 отмечены наиболее высокие средние уровни и наиболее выраженный разброс значений ПТГ, ОС, СТх, Р. При этом уровень витамина Д был наиболее низким. В кластере 3, напротив, отмечены наиболее низкие значения указанных показателей и наименее выраженный разброс их значений. Уровень витамина Д был наиболее высоким. Кластеры 1 и 2 практически не отличались по средним значениям показателей и разбросу их значений.

В каждом кластере проведена оценка распределения уровней ПТГ в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП (рис. 3). Установлены достоверные различия уровней ПТГ внутри каждого кластера в зависимости от уровня СКФ в группах. При этом степень изменений варьировалась в зависимости от кластера. В кластере 3 отмечены наименьшие различия в уровне ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП, максимальные различия зарегистрированы в кластере 0.

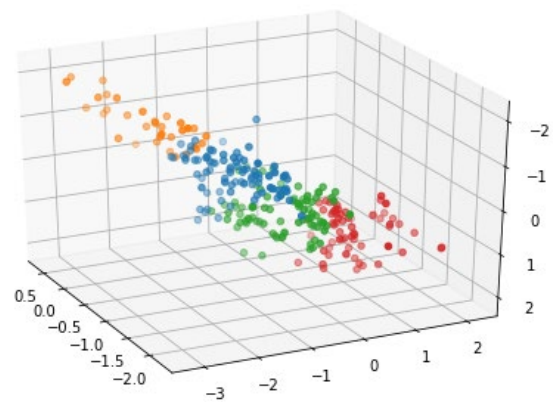


Рис. 2. Кластеризация пациентов с помощью автоэнкодера и алгоритма DBSCAN (3-мерный график, сигнал с трех нейронов)

Fig. 2. Patient clustering using the autoencoder and the DBSCAN algorithm (3D signal from 3 neurons)

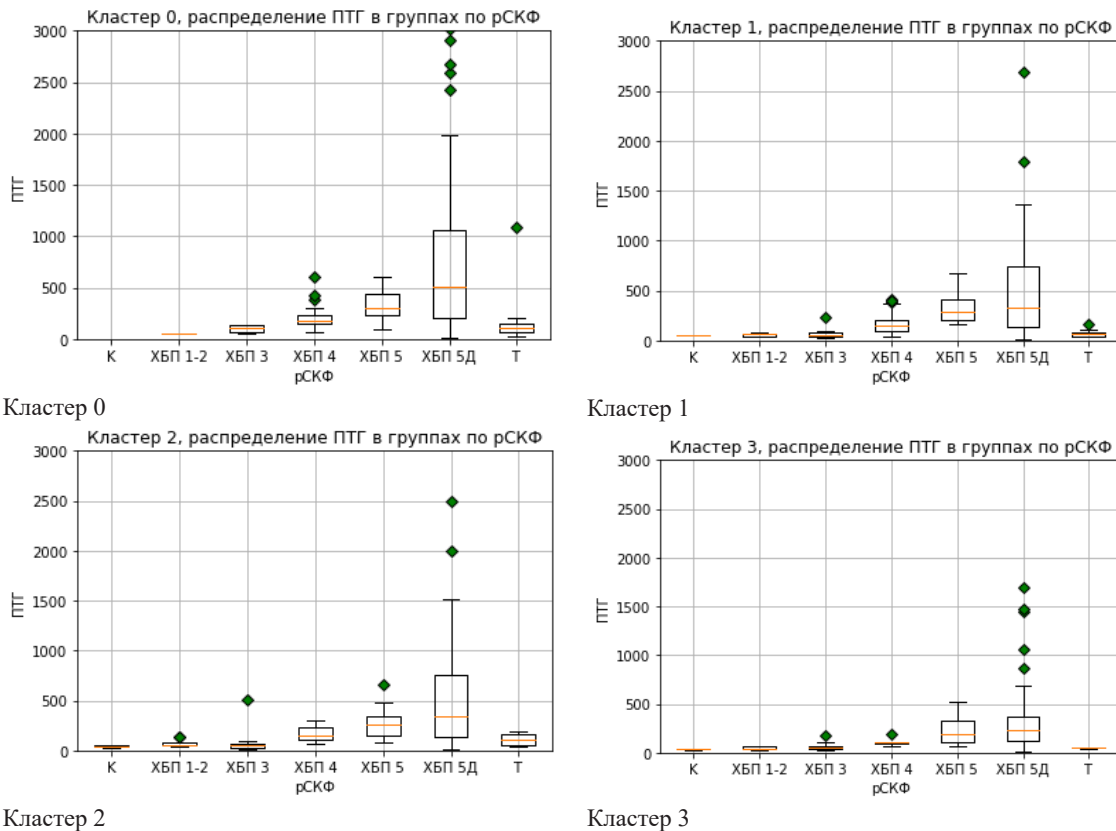


Рис. 3. Распределение уровня ПТГ в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 3. Distribution of PTH levels depending on the cluster and the CKD stage

Не установлено представителей кластеров 0 и 1 у лиц контрольной группы. Среди пациентов с ХБП и сохранной функцией почек не было лиц из кластера 0.

Проанализирована выживаемость диализных пациентов в зависимости от кластера. Самый быстрый спад совокупной доли выживших наблюдался в кластере 0. В кластерах 1–3 на начальных этапах наблюдения данный показатель был примерно на одном уровне. Далее в кластере 1 наблюдался резкий спад совокупной доли выживших до относительно низкого значения – 0,22, что ниже, чем в остальных кластерах. В кластере 3 показатель выживаемости снижался немного быстрее, чем в кластере 2. Однако конечная совокупная доля выживших пациентов в подгруппе 3 была самая высокая – 0,31. Таким образом, наилучшая выживаемость была зарегистрирована у пациентов в кластере 3.

В соответствии с результатами кластеризации и анализа выживаемости установлено, что оптимальное состояние костного метаболизма соответствует показателям кластера 3. Значения уровня ПТГ в данном кластере может быть принято за референтный интервал в каждой конкретной подгруппе с учетом уровня рСКФ и стадии ХБП. В табл. 1 представлены точечные оценки квантилей уровня ПТГ в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в контрольной группе.

Таблица 1. Квантили уровня ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП и в контрольной группе

Table 1. PTH level quantiles in patients with different CKD stages and in the control group

Группа	Квантили (Q), пг/мл						
	Q_50	Q_25	Q_75	Q_10	Q_90	Q_2,5	Q_97,5
1 (ХБП 1–2)	40,9	33,5	60,6	25,1	61,9	22,2	62,4
2 (ХБП 3)	50,6	32,3	67,0	31,4	121,5	31,1	162,4
3 (ХБП 4)	107,7	87,4	112,0	67,5	144,0	61,1	179,2
4 (ХБП 5)	186,0	102,3	323,3	79,7	442,5	68,4	502,1
5 (ХБП 5Д)	231,9	120,4	364,6	35,3	961,6	22,2	1496,8
6 (Т)	49,5	46,5	52,6	44,6	54,4	43,7	55,4
7 (контрольная)	35,4	31,4	36,1	29,0	36,5	27,8	36,7

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между квантилями Q_2,5, Q_10 уровня ПТГ в группах. Данные квантили в целом находятся в пределах референтного интервала для общей популяции. Это свидетельствует о возможности применения общепопуляционного показателя нижней границы референтного уровня ПТГ у пациентов с ХБП вне зависимости от СКФ.

При этом квантили Q_90, Q_97,5 находятся в пределах общепопуляционного референтного интервала у лиц контрольной группы, у пациентов с ХБП 1–2, в 2–2,5 раза превышают верхний предел референтного интервала у лиц с ХБП 3, ХБП 4 и возрастают до 500–1500 пг/мл у пациентов с ХБП 5, 5Д.

Для уточнения данных о доверительных интервалах квантилей уровня ПТГ Q_90, Q_97,5 была применена математическая технология BootStrap (табл. 2).

Согласно полученным данным, у пациентов с ХБП 1–2 и после трансплантации почки верхняя граница референтного интервала может быть принята на уровне 65,0 пг/мл. Результаты свидетельствуют, что в подгруппе пациентов с ХБП 3 при уровне СКФ более 35 мл/мин за верхний предел референтного интервала также может быть принято значение 65 пг/мл. Дальнейший анализ был проведен в четырех подгруппах пациентов: 1) СКФ > 35 мл/мин; 2) СКФ = 15–35 мл/мин; 3) СКФ < 15 мл/мин; 4) диализные пациенты.

Гистограммы распределения ПТГ в подгруппах пациентов в зависимости от уровня ПТГ и кластера представлены на рис. 4–7.

Как видно из рис. 4–7, во всех кластерах уровни ПТГ имели логнормальное распределение, при переходе к логарифмам распределение трансформировалось в нормальное.

Таблица 2. Доверительные интервалы квантилей уровня ПТГ у пациентов с различными стадиями ХБП и в контрольной группе (Q₉₀, Q_{97,5})

Table 2. Confidence intervals for the PTH level quantiles in the groups of patients with different CKD stages and in the control group (Q₉₀, Q_{97,5})

Группа	Доверительные интервалы квантилей (Q), пг/мл	
	BootStrap Q ₉₀	BootStrap Q _{97,5}
1 (ХБП 1–2)	62,2–67,8	61,2–75,6
2 (ХБП 3)	67,0–182,8	148,8–259,8
3 (ХБП 4)	97,2–181,9	167,5–248,7
4 (ХБП 5)	363,1–770,2	482,3–889,4
5 (ХБП 5Д)	454,2–1539,9	1302,0–2179,0
6 (Т)	53,2–65,5	55,1–67,3
7 (контрольная)	36,2–45,6	36,7–46,1

«Тело» распределения находилось в одинаковом диапазоне, а правые «хвосты» в разных кластерах существенно различались. В кластере 0 «хвост» оканчивался на уровне 3000, в кластерах 1 и 2 – на уровне 2500, в кластере 3 – на уровне 1500.

Так как «тело» для всех кластеров находится в одном диапазоне, можно сделать вывод, что при значениях ПТГ, не превышающих верхний предел референтного интервала, у пациентов также могут наблюдаться неудовлетворительные показатели МПК.

Если же ПТГ превышает данный порог, то у пациента с высокой долей вероятности будут наблюдаться неудовлетворительные показатели МПК. Это подтверждается наличием самого длинного «хвоста» распределения в кластере 0 и самого короткого в кластере 3.

Квантили уровней ПТГ в подгруппах пациентов с ХБП представлены в табл. 3. Для определения верхнего предела референтного интервала в подгруппах пациентов с ХБП было выбрано значение 97,5 квантиля в кластере 3.

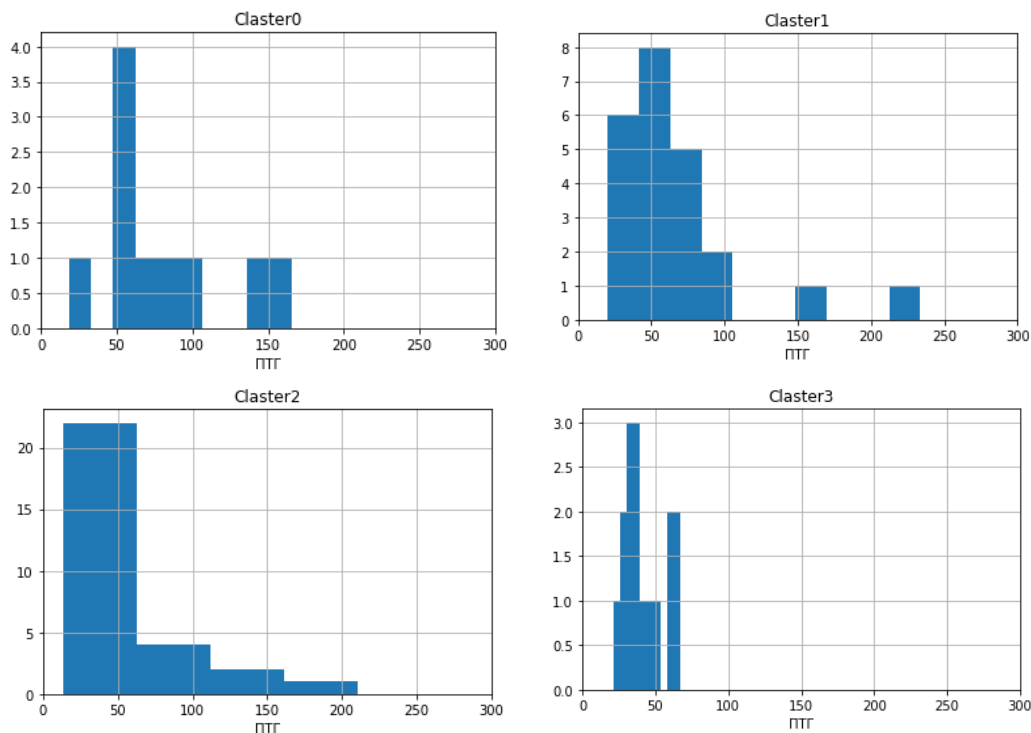


Рис. 4. Гистограммы распределения ПТГ в подгруппе 1

Fig. 4. Histograms of the PTH distribution in subgroup 1

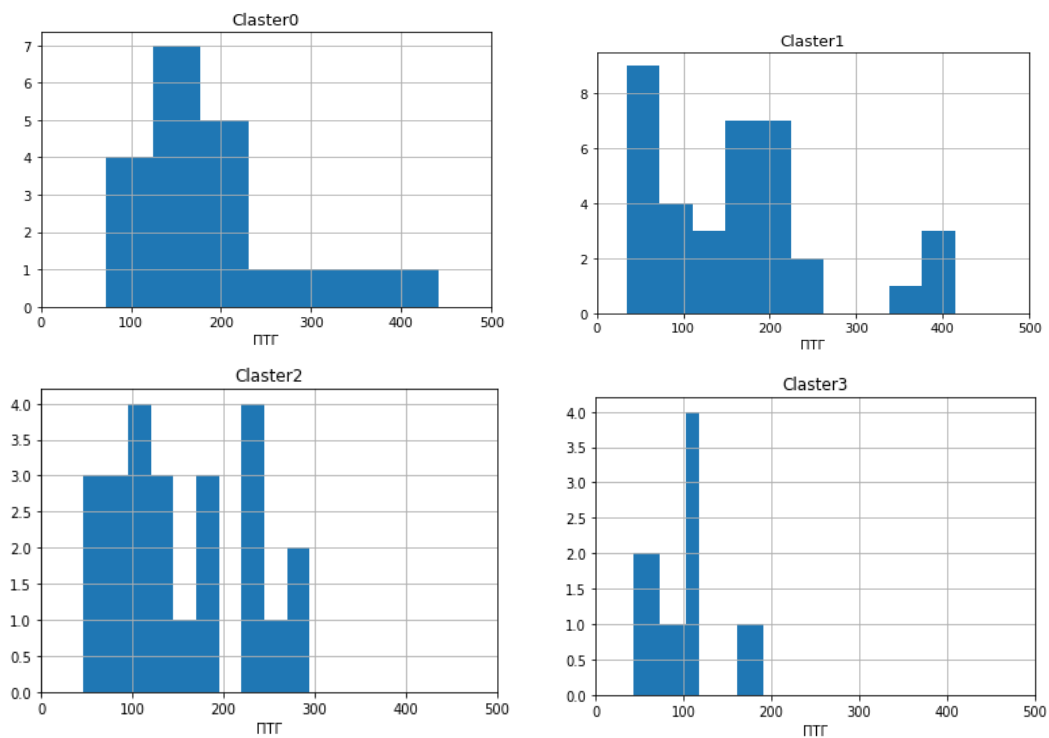


Рис. 5. Гистограммы распределения ПТГ в подгруппе 2
 Fig. 5. Histograms of the PTH distribution in subgroup 2

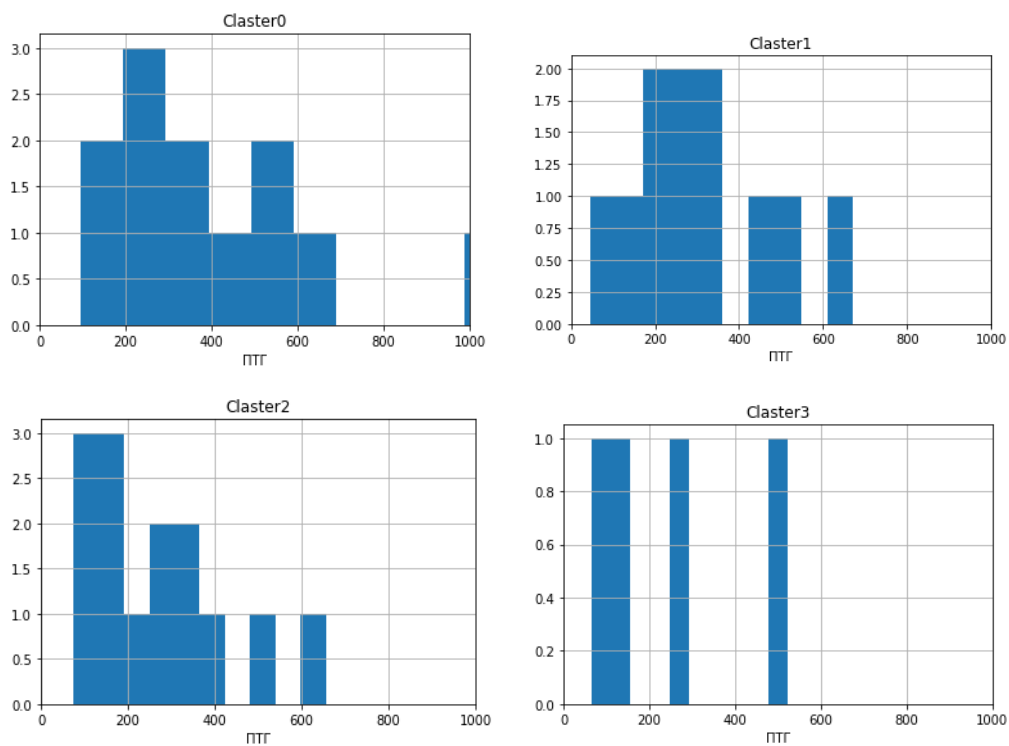


Рис. 6. Гистограммы распределения ПТГ в подгруппе 3
 Fig. 6. Histograms of the PTH distribution in subgroup 3

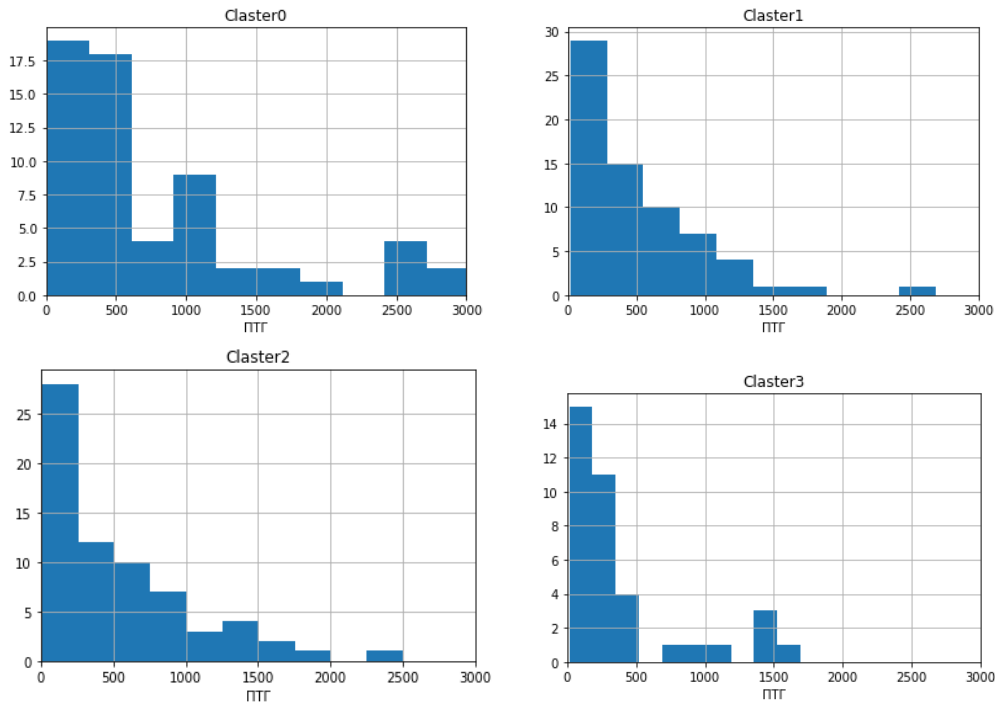


Рис. 7. Гистограммы распределения ПТГ в подгруппе 4

Fig. 7. Histograms of the PTH distribution in subgroup 4

Таблица 3. Квантили уровня ПТГ в подгруппах пациентов с ХБП

Table 3. PTH level quantiles in the subgroups of CKD patients

Под-группа	Квантили (Q), пг/мл							Доверительные интервалы квантилей BootStrap, пг/мл	
	Q_50	Q_25	Q_75	Q_10	Q_90	Q_2,5	Q_97,5	Q_90	Q_97,5
1	38,1	31,4	52,9	27,5	62,0	23,5	65,4	56–74	63–74
2	104,7	63,5	111,5	56,0	169,7	46,8	186,8	148–241	182–262
3	186,0	102,3	323,3	79,7	442,5	68,4	502,1	360–770	480–889
4	235,7	123,8	383,3	36,1	1184,8	22,4	1491,2	480–1539	1418–2100

Обсуждение. Целевые интервалы ПТГ и критерии диагностики ВГПТ и ассоциированных минеральных и костных нарушений являются предметом обсуждения эндокринологического и нефрологического мирового сообщества. Наиболее общепринятой рекомендацией в отношении целевого интервала ПТГ для диализных пациентов является значение ПТГ, в 2–9 раз превышающее верхний предел общепопуляционного референтного интервала, или 130–585 пг/мл [12]. Данные сведения получены на основе исследований различных контрольных точек развития осложнений ВГПТ и клинических исходов заболевания. Для додиализных стадий ХБП четкая концепция в настоящее время не разработана.

Получены данные, что ПТГ возрастает выше верхней границы референтного интервала нормы при СКФ < 35,8 мл/мин (диагностическая чувствительность – 90,4 %, специфичность – 71,4 %).

В нашем исследовании для определения референтного интервала ПТГ у пациентов с ХБП впервые был применен нейросетевой алгоритм, метод кластеризации без учителя. Методика применялась не к исходным данным, а к данным, свернутым автоэнкодером, что позволило кластеризовать пациентов по наиболее ключевым комбинациям признаков. Данные комбинации признаков стали разделимы не только линейно, но и по плотности, что обеспечило успешное применение методов DBSCAN, k-средних. Для подтверждения полученных в результате кластеризации данных проведен анализ выживаемости пациентов в каждом кластере.

Установлено, что нижний предел референтного интервала ПТГ не имеет значимых различий как в кластерах, так и в группах пациентов с различными стадиями ХБП. Важное значение

имеет верхний предел референтного интервала ПТГ, который у пациентов с СКФ < 35 мл/мин отличается от общепопуляционного.

За оптимальные интервалы уровня ПТГ приняты уровни от 10-го до 90-го квантиля. Поскольку в результате кластеризации количество наблюдений в группах уменьшилось, для получения доверительного интервала для квантилей был применен метод BootStrap. Суть метода состоит в том, чтобы по имеющейся выборке построить эмпирическое распределение. Используя это распределение как теоретическое распределение вероятностей, с помощью датчика псевдослучайных чисел сгенерировано большое число «фантомных» выборок, называемых BootStrap-выборками. Количество выбранных генерированных «фантомных» выборок составило 1000, тип определяемого доверительного интервала – Basic CI (эмпирический). Метод позволяет более точно оценить статистические характеристики и изучить их вероятностные распределения, оценить дисперсию или квантили статистики.

С учетом полученных данных установлен верхний предел референтного диапазона уровня ПТГ для пациентов с ХБП:

СКФ > 35 мл/мин (совпадает с общепопуляционным);

СКФ = 15–35 мл/мин (185 пг/мл, что в 3 раза превышает общепопуляционный);

СКФ < 15 мл/мин (500 пг/мл, что в 7,5 раза превышает общепопуляционный).

В группе 4 (диализные пациенты) «тело» распределения уровня ПТГ находилось в пределах 500 пг/мл. В ходе статистической обработки и анализа данных в этой группе значения ПТГ выше 730 пг/мл были идентифицированы как выбросы. Отмечено, что у 4 пациентов уровень ПТГ был выше 1000 пг/мл. Была произведена ручная подборка верхнего предела референтного диапазона уровня ПТГ. Рассматривались пороги 500, 730, 1000, 1500. В результате было установлено, что верхний предел референтного диапазона уровня ПТГ – 500 пг/мл, при ПТГ = 500–1500 пг/мл – высокий риск тяжелого ВГПТ, при ПТГ > 1500 пг/мл – экстремальный риск развития осложнений ВГПТ.

Выводы

1. Верхний предел референтного интервала уровня ПТГ у пациентов с ХБП (СКФ > 35 мл/мин) совпадает с общепопуляционным.

2. Для пациентов с ХБП и СКФ 15–35 мл/мин верхний предел референтного интервала уровня ПТГ составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный), а для пациентов с ХБП и СКФ < 15 мл/мин – 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный).

3. У диализных пациентов уровень ПТГ более 1500 пг/мл определяет экстремальный риск развития осложнений ВГПТ. При уровне ПТГ 500–1500 пг/мл возможно сохранение удовлетворительных параметров костного обмена. В данном интервале для принятия адекватного решения по стратегии лечения необходим анализ дополнительных параметров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Horl, W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes / W. H. Horl // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, suppl. 5. – P. v2–v8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1049>
2. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm / S. M. Moe [et al.] // *Adv. Chron. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
3. Chronic kidney disease--mineral and bone disorder: a complex scenario / N. Mejía [et al.] // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 514–519. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10926>
4. Miller, P. D. Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach / P. D. Miller // *Cleve Clin. J. Med.* – 2009. – Vol. 76, N 12. – P. 715–723. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.08108>
5. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / F. Tentori [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, N 3. – P. 519–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
6. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.kidney.org/professionals/guidelines>. – Date of access: 28.03.2021.
7. Diagnosis of Endocrine Disease: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders / C. Eller-Vainicher [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180, N 6. – P. R213–R232. <https://doi.org/10.1530/eje-18-0991>

8. Lee, J. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis / J. Lee, S. Vasikaran // *Ann. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 32, N 2. – P. 105–112. <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.2.105>
9. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients / S. Okuno [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2005. – Vol. 16, N 5. – P. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. e1. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
11. ISCD Official Positions 2019 Indications for bone mineral density testing [Electronic resource]. – Mode of access: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>. – Date of access: 28.03.2021.
12. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / G. Eknoyan, N. Lameire, B. L. Kasiske [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>

References

1. Horl W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, vol. 19, suppl. 5, pp. v2–v8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1049>
2. Moe S. M., Drüeke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2007, vol. 14, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
3. Mejía N., Roman-García P., Miar A. B., Tavira B., Cannata-Andía J. B. Chronic kidney disease – mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrología*, 2011, vol. 31, no. 5, pp. 514–519. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10926>
4. Miller P. D. Fragility fractures in chronic kidney disease: an opinion-based approach. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2009, vol. 76, no. 12, pp. 715–723. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76a.08108>
5. Tentori F., Blayney M. J., Albert J. M., Gillespie B. W., Kerr P. G., Bommer J. [et al.]. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*, 2008, vol. 52, no. 3, pp. 519–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
6. *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines*. Available at: <https://www.kidney.org/professionals/guidelines> (accessed 28.03.2021).
7. Eller-Vainicher C., Falchetti A., Gennari L., Cairoli E., Bertoldo F., Vescini F., Scillitani A., Chiodini I. Diagnosis of endocrine disease: evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*, 2019, vol. 180, no. 6, pp. R213–R232. <https://doi.org/10.1530/eje-18-0991>
8. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Annals of Laboratory Medicine*, 2012, vol. 32, no. 2, pp. 105–112. <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.2.105>
9. Okuno S., Inaba M., Kitatani K., Ishimura E., Yamakawa T., Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 2005, vol. 16, no. 5, pp. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 2017, vol. 7, p. e1. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
11. *ISCD Official Positions 2019 Indications for bone mineral density testing*. Available at: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/> (accessed 28.03.2021).
12. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / G. Eknoyan, N. Lameire, B. L. Kasiske, et al. *Kidney International Supplements*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>

Информация об авторах

Карлович Наталья Викторовна – канд. мед. наук, главный врач. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Спиридонова Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: spiry87@mail.ru

Сазонова Елена Геннадьевна – врач-эндокринолог. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: trofi_elena@mail.ru

Мохорт Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Information about the authors

Natalia V. Karlovich – Ph. D. (Med.), Chief Doctor. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayenka Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Olga S. Spiridonova – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: spiry87@mail.ru

Elena G. Sazonova – Endocrinologist. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayenka Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: trofi_elena@mail.ru

Tatiana V. Mokhort – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com