

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ В 1–3 СУТКИ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

© А.Р. Елфимова^{1*}, А.К. Еремкина¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Е.В. Ковалева¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. До настоящего времени отсутствовал эффективный способ прогнозирования развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии (ПТЭ) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Гипокальциемия может сопровождаться миалгиями, генерализованными судорогами вплоть до тетании, нарушениями сердечного ритма. Для снижения рисков гипокальциемии после ПТЭ на предоперационном этапе может проводиться терапия колекальциферолом. Однако пациентам с предоперационной концентрацией общего кальция выше 3 ммоль/л не назначают витамин D в связи с угрозой прогрессирования гиперкальциемии. Несмотря на имеющиеся данные об относительной безопасности насыщения витамином D пациентов с мягкой гиперкальциемией, данная терапия проводится не во всех случаях, что, вероятно, обусловлено отсутствием инструмента для оценки постоперационных рисков.

ЦЕЛЬ. Построение математической модели и программного инструмента для прогнозирования развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после радикальной ПТЭ у пациентов с ПГПТ с использованием демографических, клинических и лабораторных факторов, а также факта приема предоперационной лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное исследование включало 478 пациентов с ПГПТ, которым была проведена ПТЭ в 1993–2010 и 2018–2020 гг. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Анализировались следующие показатели: пол, возраст, лабораторные показатели до начала приема антирезорбтивной лекарственной терапии (деносумаб, бисфосфонаты) и кальцимитетиков — паратиреоидный гормон (ПТГ), общий кальций, фосфор, лабораторные показатели, косвенно отражающие состояние костной ткани (остеокальцин (ОК), щелочная фосфатаза (ЩФ), С-концевой телопептид коллагена I типа) и 25(ОН) витамин D (25(ОН)D), минеральная плотность костной ткани (МПК) по данным рентгеновской денситометрии, наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе и принимаемая на дооперационном этапе лекарственная терапия: деносумаб, бисфосфонаты, цинакальцет, колекальциферол. Для построения прогностической модели развития послеоперационной гипокальциемии использовали категориальный градиентный бустинг (CatBoost).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота тяжелого остеопороза выше в группе пациентов с послеоперационной гипокальциемией по сравнению с группой пациентов с нормальной послеоперационной сывороточной концентрацией кальция (27% против 15%), а частота предоперационного приема колекальциферола в данной группе ниже (8% против 25%). С целью прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии построена модель на основе CatBoost с использованием 13 предикторов: пол, возраст, ПТГ, кальций общий, фосфор, ЩФ, ОК, снижение МПК, 25(ОН)D, прием колекальциферола, бисфосфонатов, деносумаба, цинакальцета. Полученная модель (<http://194.87.111.169/hypocalcemia>) прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с прогностической ценностью положительного результата 73,3–86,7% и исключает с прогностической ценностью отрицательного результата 74,9–89,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Модель может использоваться при определении предоперационной и послеоперационной тактики ведения пациентов после ПТЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; гипокальциемия; кальций; паратиреоидный гормон.

PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF HYPOCALCEMIA IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM PATIENTS 1–3 DAYS AFTER RADICAL PARATHYROIDECTOMY

© Alina R. Elfimova^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Elena V. Kovaleva¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: It was impossible to predict the development of hypocalcemia following parathyroidectomy (PTE) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) until now. Hypocalcemia may be accompanied by myalgia, generalized seizures up to tetany, and arrhythmias. Hypocalcemia following PTE can be prevented by preoperative cholecalciferol supplementation. However, patients with severe hypercalcemia above 3 mmol/L do not receive vitamin D due to the risk of hypercalcemia progression. Despite the existing data showing the safety of cholecalciferol therapy in case of mild elevation of serum calcium, not all patients are prescribed vitamin D supplementation, probably due to the lack of a suitable tool to assess the postoperative hypocalcemia risks.

AIM: To design a mathematical model and a software tool for predicting hypocalcemia 1–3 days post-PTE in PHPT patients using the patient's demographic and clinical data, laboratory test results and preoperative therapy status.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study included 478 PHPT patients diagnosed with adenomas and carcinomas of the parathyroid gland (PTG) who underwent radical PTE between 1993–2010 or 2018–2020 at the Endocrinology Research Centre. The following parameters were analyzed: sex; age; laboratory markers prior to calcimimetic and antiresorptive therapy: PTH, total calcium, phosphorus; osteocalcin (OC), alkaline phosphatase (ALP), C-terminal telopeptide of type 1 collagen. Also we analyzed 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D); bone mineral density (BMD) measured by X-ray densitometry; medical history of low-energy fractures; preoperative therapy with denosumab, bisphosphonates, cinacalcet, cholecalciferol. Categorical gradient boosting (CatBoost) was built to predict the risk of postoperative hypocalcemia.

RESULTS: The prevalence of severe osteoporosis is higher in the postoperative hypocalcemia group compared to the non-hypocalcemia group (27% vs. 15%), wherein the frequency of preoperative administration of cholecalciferol in this group is lower (8% vs. 25%). A CatBoost model was built to predict postoperative hypocalcemia using 13 predictors (sex, age, PTH, serum total calcium, phosphorus, OC, BMD reduction, 25(OH)D, administration of cholecalciferol, bisphosphonates, denosumab, and cinacalcet. The proposed model <http://194.87.111.169/hypocalcemia> for post-PTE hypocalcemia in PHPT patients achieved the following metrics: positive predictive value 73.3%–86.7%; negative predictive value 74.9%–89.3%.

CONCLUSION: The model can be used to choose the appropriate pre- and postoperative approaches for patients who undergo rPTE.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroidectomy; hypocalcemia; calcium; parathyroid hormone.*

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). Заболевание проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. К типичным костным осложнениям ПГПТ относят снижение минеральной плотности кости (МПК), остеопороз, низкоэнергетические переломы (НЭП), в тяжелых случаях — фиброзно-кистозный остеоит. Среди висцеральных осложнений ПГПТ, помимо патологии почек, отдельно выделяют поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также нейрокогнитивные расстройства [1–3].

Тактика лечения ПГПТ зависит как от тяжести самого заболевания, так и от наличия и спектра сопутствующей патологии. Единственным радикальным методом лечения является паратиреоидэктомия (ПТЭ), целью которой является достижение стойкой ремиссии ПГПТ с нормализацией уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена, что в большинстве случаев позволяет достичь значимого регресса имеющихся костных и висцеральных нарушений. В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых лекарственных препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей и улучшению состояния костной ткани по сравнению с ПТЭ. Консервативное лечение также не оказывает столь выраженного влияния на течение висцеральных проявлений ПГПТ. Тем не менее ряд лекарственных препаратов сохраняет свою актуальность в рамках предоперационной подготовки с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери МПК перед операцией. В этом контексте используется антирезорбтивная терапия (бисфосфонатами, деносумабом) и/или кальцимиметики (цинакальцет) [2]. В свою очередь, для коррекции дефицита/недостаточности витамина D с целью устранения вторичного повышения сывороточной концентрации ПТГ, улучшения состояния

костей и профилактики послеоперационной гипокальциемии пациентам на дооперационном этапе может быть назначен колекальциферол [4].

Послеоперационная гипокальциемия — осложнение ПТЭ, которое развивается с частотой от 5 до 47% [2]. Гипокальциемия может быть обусловлена различными факторами, в том числе длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, их послеоперационным отеком или синдромом «голодных костей». Синдром «голодных костей» возникает в результате усиленного поглощения кальция костной тканью, из которой он был «вымыт» избыточной секрецией ПТГ во время активной стадии заболевания [3, 5]. Снижение уровня кальция в сыворотке крови может сопровождаться миалгиями, генерализованными судорогами вплоть до тетании, нарушениями сердечного ритма.

Дефицит витамина D может быть связан с увеличением концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) и дальнейшим прогрессированием ПГПТ. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе показано пациентам с сывороточным кальцием не более 3 ммоль/л (<12 мг/дл). Эта рекомендация основана на имеющихся данных по безопасности приема колекальциферола среди лиц с мягкой гиперкальциемией [2, 6]. В настоящее время отсутствуют данные по безопасности терапии колекальциферолом у пациентов с тяжелой гиперкальциемией (сывороточная концентрация общего кальция выше 3 ммоль/л), поэтому она в таких случаях не проводится. Однако даже в случае мягкой терапии не всегда назначается колекальциферол, что, с одной стороны, может быть связано с отсутствием повсеместного определения 25(OH)D в данной когорте больных, а с другой — отсутствием надежного инструмента для оценки развития гипокальциемии после ПТЭ.

Изучалась предиктивная способность различных биохимических маркеров (иПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), маркеров ремоделирования, 25(OH)D) в развитии послеоперационной гипокальциемии, однако результаты исследований пока не позволяют прийти к однозначным выводам. K. Philips и соавт. выявили, что снижение уровня иПТГ ≤ 15 пг/мл является предиктором развития гипокальциемии в случае незапланированного проведения

ПТЭ у пациентов, исходно направленных на оперативное вмешательство по поводу заболеваний щитовидной железы [7]. Это согласуется с другим исследованием, в котором снижение уровня интраоперационного иПТГ более чем на 85% от исходных значений было ассоциировано с развитием симптомной гипокальциемии ($p=0,042$) [8]. В то же время С. Кауа и соавт. не установили взаимосвязи между дооперационными значениями иПТГ, ЩФ и кальция крови и послеоперационной гипокальциемией, однако ее частота была выше у пациентов с гиперплазией ОЩЖ и остеопорозом [9]. Опубликованных исследований о роли витамина D в профилактике гипокальциемии после ПТЭ достаточно мало. В одном исследовании было показано, что недостаточный уровень 25(ОН)D был значимым фактором, ассоциированным с развитием послеоперационной гипокальциемии [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение математической модели и программного инструмента для прогнозирования развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после радикальной ПТЭ у пациентов с ПГПТ с использованием демографических, клинических и лабораторных факторов, а также факта приема предоперационной лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. 1993–2010 и 2018–2020 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: установленный диагноз спорадического ПГПТ, проведенная ПТЭ, отсутствие рецидива в послеоперационном периоде.

Критерии исключения: отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1–3-и сутки.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. График сбора данных представлен на рисунке 1.

Регистрировались следующие 15 показателей.

Демографические показатели.

1. Пол.
2. Возраст на момент операции, лет.
Анамнез по данным предоставленных медицинских заключений.
3. Наличие НЭП.
Лабораторные показатели до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и приема кальцимитетиков (медиана времени до операции составляет 3 мес (минимум 5 дней, максимум 1 год)).
4. Сывороточная концентрация ПТГ, пг/мл.
5. Сывороточная концентрация общего кальция, ммоль/л.
6. Сывороточная концентрация фосфора, ммоль/л.
Потенциально модифицированные лабораторные показатели антирезорбтивной лекарственной терапии, терапии кальцимитетиками и колекальциферолом (медиана времени до операции составляет 2 мес (минимум 4 дня, максимум 4 года)).
7. Сывороточная концентрация ЩФ, Ед/л.
8. Сывороточная концентрация остеокальцина (ОК), нг/мл.
9. Сывороточная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), нг/мл.
10. Сывороточная концентрация 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) не более чем за полгода до операции, нг/мл.
Инструментальные показатели.
11. Снижение МПК (в калькуляторе необходимо ввести значение SD без знака «плюс» в случае положительного значения или со знаком «минус» в случае отрицательного значения).
Лекарственная терапия (в составе как комбинированной терапии, так и в виде монотерапии).
12. Нативный витамин D: колекальциферол, прием препарата минимум в течение 1 нед перед операцией (да/нет).
13. Кальцимитетики: цинакальцет, хотя бы 1 доза, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции [2, 12] (да/нет).
Антирезорбтивная терапия.
14. Деносумаб: хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 мес [2, 13] (да/нет).
15. Бисфосфонаты [2] (да/нет).



Рисунок 1. График сбора лабораторных и инструментальных данных у пациентов с ПГПТ при проведении ПТЭ.

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(ОН)D — 25 гидроксивитамин D.

- Аллендроновая кислота: хотя бы 1 доза не более чем за 1 нед до операции.
- Ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 1 доза не более чем за 1 мес до операции.
- Ибандроновая кислота, инъекционная форма, хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 мес до операции.
- Золедроновая кислота: хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 мес до операции.

Методы

ПТЭ выполнялась в отделе хирургии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Радикальность операции оценивалась согласно клиническим рекомендациям от 2020 г.: уровень интраоперационного ПТГ должен нормализоваться или снизиться на 50% и более от его исходного значения через 15 минут после удаления опухоли ОЩЖ [2]. Верификация диагноза проводилась на основании гистологического заключения. Критерии установления гипопаратиреоза: концентрация общего кальция менее 2,1 ммоль/л, концентрация ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л [2].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен на языке программирования Python 3.9 (Python Software Foundation). Для анализа соответствия данных закону нормального распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. В связи с тем, что большинство параметров не подчинялись закону нормального распределения, описательная статистика количественных данных была представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q_1; Q_3]$, категориальных — в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты категориаль-

ных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Для построения модели прогноза послеоперационной гипопаратиреозии использовали библиотеку catboost для языка Python. В полученной модели оценивались операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОПР). Доверительные интервалы (ДИ) для долей рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Поскольку в многомерном анализе могут использоваться только полные наблюдения (пациенты, имеющие полный набор данных без пропусков), были применены две стратегии заполнения пропусков:

- для количественных признаков с долей пропусков менее 10% их заполняли медианами по общей выборке;
- для категориальных признаков с долей пропусков менее 10% их заполняли медианами по общей выборке;
- для количественных признаков с долей пропусков 10–19% для заполнения пропусков применяли линейный регрессионный анализ. Данная процедура описана в Приложении. По завершении многомерного анализа был проведен сравнительный анализ пациентов после заполнения пропусков с теми же пациентами до заполнения пропусков. Целью такого сопоставления является исключение значительного смещения исходных и окончательных показателей, контроля корректности заполнения пропусков.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 12 от 17.07.2019).

Таблица 1. Частота приема лекарственной терапии пациентами с ПГПТ перед ПТЭ (n=478)

Лекарственная терапия	Частота, n (%) (N=478)
Без терапии	321 (68%)
Нет информации	4 (0,8%)
Монотерапия	
Колекальциферол	51 (11%)
Бисфосфонаты	14 (3%)
Деносумаб	17 (4%)
Цинакальцет	38 (8%)
Комбинированный приём препаратов	
Колекальциферол + Бисфосфонаты	8 (2%)
Колекальциферол + Деносумаб	6 (1%)
Колекальциферол + Цинакальцет	9 (2%)
Колекальциферол + Деносумаб + Цинакальцет	1 (0,2%)
Бисфосфонаты + Цинакальцет	2 (0,4%)
Деносумаб + Цинакальцет	7 (1%)

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены 478 пациентов, в том числе 46 (10%) мужчин и 432 (90%) женщин. Медиана возраста на момент операции составила 58 [50; 65] лет.

Не получали антирезорбтивную лекарственную терапию, кальцимитетики и колекальциферол перед операцией 321 (68%) человек. У 4 пациентов не было данных о принимаемой терапии. Частота приема лекарственных препаратов представлена в таблице 1.

Послеоперационная гипокальциемия развилась у 256 (54%, 95% ДИ 49–58%) пациентов. Были сформированы две группы пациентов: с послеоперационной гипокальциемией (группа 1, n=256) и без нее (группа 2, n=222).

Сравнение групп пациентов с гипокальциемией и без гипокальциемии после ПТЭ

Между группами нами выявлены различия по основным анализируемым показателям фосфорно-кальциевого обмена, а также маркерам костного ремоделирования. Исключение составили показатели СТХ и ионизированного кальция (табл. 2). Также получены различия по частоте и степени снижения МПК. Более того, изменения, соответствующие диагнозу тяжелого остеопороза (с НЭП), в 1,8 раза чаще регистрировались в группе 1 (27% vs. 15%, $p < 0,001$, двусторонний точный критерий Фишера).

Показатель применения пациентами колекальциферола в группе без послеоперационной гипокальциемии был статистически значимо выше, отличие значимо. Кроме того, отмечено более частое применение цинакальцета

Таблица 2. Сравнение показателей в группах пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее (n=478)

Показатель		Есть гипокальциемия (N=256)		Нет гипокальциемии (N=222)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	256	29 (11%)	222	17 (8%)	0,214 ¹
	Женский		227 (89%)		205 (92%)	
Возраст, годы		256	57 [47; 64]	222	59 [52; 66]	0,016 ²
Немодифицированные лабораторные показатели						
ПТГ, пг/мл		245	223,3 [135,5; 462,0]	218	165,7 [118,3; 273,3]	<0,001 ²
Кальций общий, ммоль/л		245	2,90 [2,72; 3,15]	212	2,81 [2,69; 2,99]	<0,001 ²
Кальций ионизированный, ммоль/л		199	1,37 [1,29; 1,49]	183	1,33 [1,26; 1,40]	0,007 ²
Фосфор, ммоль/л		215	0,81 [0,72; 0,94]	193	0,89 [0,76; 1,00]	0,002 ²
Потенциально модифицированные лабораторные показатели						
ЩФ, Ед/л		223	142 [87; 282]	200	111 [83; 186]	<0,001 ²
ОК, нг/мл		211	64,0 [38,3; 146,7]	178	48,6 [32,9; 78,8]	<0,001 ²
СТХ, нг/мл		214	1,10 [0,65; 1,90]	188	0,95 [0,59; 1,33]	0,009 ²
25(ОН)D, нг/мл		177	15,9 [9,7; 21,0]	158	19,1 [12,3; 30,0]	<0,001 ²
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	243	37 (15%)	211	31 (15%)	<0,001 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) $\geq -2,5$	243	21 (9%)	211	43 (20%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	243	120 (49%)	211	105 (50%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП	243	65 (27%)	211	32 (15%)	
Колекальциферол ¹		255	20 (8%)	219	55 (25%)	<0,001 ¹
Бисфосфонаты ¹		255	14 (5%)	219	10 (5%)	0,680 ¹
Деносумаб ¹		255	20 (8%)	219	11 (5%)	0,265 ¹
Цинакальцет ¹		255	39 (15%)	219	18 (8%)	0,023 ¹

¹ Прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии.

Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/15 = 0,003$.

¹ Точный тест Фишера.

² U-тест.

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(ОН)D — 25(ОН) витамин D, SD — стандартное отклонение, Т-кр. — Т-критерий, Z-кр. — Z-критерий, НЭП — низкоэнергетические переломы.

у пациентов с гипокальциемией, однако после применения поправки на множественные сравнения различия не достигли статистической значимости (8% vs. 15%, $p=0,023$, двусторонний точный критерий Фишера).

Прием колекальциферола был статистически значимо чаще в группе 2 (25% vs. 8%, двусторонний точный критерий Фишера), кроме того, наблюдалась статистическая тенденция к меньшей частоте приема цинакальцета (8% vs. 15%, $p=0,023$, двусторонний точный критерий Фишера).

Модель для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ

Модель строилась на выборке, сформированной после исключения признаков «СТХ» и «ионизированный кальций» и заполнения пропусков (см. Приложение). С целью оценки смещения путем заполнения пропущенных данных был проведен сравнительный анализ групп пациентов до и после заполнения пропусков. В результате не были выявлены статистически значимые различия по изучаемым показателям, благодаря чему заполнение пропусков можно считать приемлемым.

Все наблюдения ($n=334$) в полученной выборке были случайным образом разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 ($n=233$ и $n=101$). Выборки включали 123 (53%) и 54 (53%) случаев гипокальциемии соответственно.

В качестве бинарного отклика использовали наличие послеоперационной гипокальциемии (да/нет).

Строились модели на основе одного из самых эффективных современных методов для их создания категориального градиентного бустинга. Исходные слабые модели (так называемые деревья решений) объединяются в итоге в единственную верную и эффективную модель. Лучшие результаты были получены на модели с 200 деревьями решений глубины 3 и шагом обучения 0,03. Матрица классификации представлена в таблице 3.

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 82,0%, на тестовой — 83,2%. Операционные характеристики модели приведены в таблице 3. При валидации результатов на тестовой выборке пациентов был получен удовлетворительный результат — все

оценки операционных характеристик попадают в рассчитанные по обучающей выборке ДИ.

Таким образом, модель прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с вероятностью от 73,3 до 86,7% и исключает ее с вероятностью от 74,9 до 89,3%. Модель была реализована в виде калькулятора и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/hypocalcemia>.

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе групп с послеоперационной гипокальциемией и без нее нами были получены статистически значимые различия по основным параметрам минерального обмена, включая кальций общий, ПТГ, фосфор, ЩФ, ОК, уровень 25(ОН)D. Полученные результаты согласуются с данными других исследований. Так, J.E. Witteveen и соавт. провели метаанализ, согласно которому у пациентов с послеоперационной гипокальциемией сывороточная концентрация общего кальция и уровень ПТГ перед операцией были статистически значимо выше [14]. В сравнительных исследованиях S. Kidwai и соавт. и M. Jakubauskas и соавт. исходная сывороточная концентрация ПТГ также была выше у пациентов с послеоперационной гипокальциемией [15, 16]. S. Sekhar и соавт. провели сравнительный анализ предоперационной сывороточной концентрации ПТГ трех групп пациентов: без симптомов гипокальциемии и с нормальной сывороточной концентрацией кальция ($\geq 2,12$ ммоль/л); без симптомов и с концентрацией кальция менее 2,12 ммоль/л (но ≥ 2 ммоль/л); с симптомами гипокальциемии и уровнем кальция ниже 8 мг/дл [17]. Наибольшая концентрация ПТГ наблюдалась в группе пациентов с послеоперационной концентрацией кальция ниже 2 ммоль/л.

Синдром «голодных» костей — редкое заболевание, характеризующееся длительной и значительной гипокальциемией, гипофосфатемией и гипомagneмией. Как правило, он развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными осложнениями ПГПТ — с наличием субпериостальных эрозий, литическими изменениями, «бурыми» опухолями, множественными переломами. «Бурые» опухоли или

Таблица 3. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1–3-и сутки после ПТЭ и без нее с помощью метода «категориальный градиентный бустинг» ($n=334$)

Са крови на 1–3-и сутки после ПТЭ			
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	106	25
	Не прогнозируется гипокальциемия	17	85
		ДЧ=86,2 (79,0; 91,2)	ДС=77,3 (68,6; 84,1)
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	47	10
	Не прогнозируется гипокальциемия	7	37
		ДЧ=87,0	ДС=78,7

Примечание. ПТЭ — паратиреоидэктомия

фиброзно-кистозный остеит отмечаются у 25–90% пациентов с синдромом «голодных костей». Для сравнения: подобные костные нарушения составляют всего 0–6% среди лиц, у которых его развития не отмечалось [14]. В работе A. Guillén и соавт. концентрация ПТГ была статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом «голодных костей» по сравнению с лицами без него [18]. В исследовании R. Kaderli и соавт. одномерный анализ показал, что предоперационные концентрации сывороточного общего кальция, альбумина, ПТГ, ОК и МПК в шейке бедра положительно ассоциированы с развитием синдрома «голодных костей» после ПТЭ [19]. Однако, по результатам исследования С. Кауа и соавт., концентрации ПТГ, кальция, фосфора и ЩФ у пациентов с синдромом «голодных костей» и у пациентов без него статистически значимо не различались [9].

В нашем исследовании пациенты с гипокальциемией были моложе, что подтверждает результаты исследования M. Jakubauskas и соавт. (61 год против 53 лет) [16]. Однако, по данным исследования A. Brasier et al., возраст пациентов с гипокальциемией вследствие синдрома «голодных костей» был выше (51 год против 61 года) [20]. Наш результат, вероятно, можно объяснить тем, что для молодых пациентов характерны более высокие темпы восстановления МПК, что обуславливает усиленное поглощение кальция из крови костной тканью.

Полученные нами результаты о связи предоперационной сывороточной концентрации 25(OH)D и развития послеоперационной гипокальциемии находят подтверждение в ряде зарубежных исследований. I. Unsal и соавт. провели сравнительный анализ трех групп пациентов с концентрацией витамина D в крови: ≥ 30 нг/мл, 20–29 нг/мл, < 20 нг/мл по частоте развития послеоперационной гипокальциемии [21]. В результате было получено, что частота транзиторной гипокальциемии была статистически значимо выше в группе пациентов с сывороточной концентрацией 25(OH)D < 20 нг/мл. Исследование M. Jakubauskas и соавт. также выявило, что у пациентов с гипокальциемией после ПТЭ концентрация 25(OH)D была статистически значимо ниже [16]. Однако исследования D. Press и соавт. и С. Кауа и соавт. не выявили статистически значимых различий по предоперационному уровню 25(OH)D у пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее [9, 11]. Наряду с ПТГ, витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кальция. Его основной механизм действия заключается в повышении абсорбции кальция в кишечнике. После ПТЭ уровень ПТГ резко снижается, поэтому, помимо снижения активности резорбтивных процессов, отмечается временное нарушение ПТГ-опосредованной активации витамина D (с образованием кальцитриола), что также может способствовать развитию гипокальциемии [22].

Для оценки вклада отдельных факторов в развитие гипокальциемии после ПТЭ в нескольких исследованиях применялись многомерные методы анализа данных. Многомерный логистический регрессионный анализ в исследовании A. Guillén и соавт. показал, что совокупность наибольшего диаметра новообразования более 1,7 см, проведения сочетанной операции на ЩЖ (вероятно, вследствие транзиторного гипопаратиреоза, прим. автора) и возраста более 67 лет является статистически

значимым предиктором развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ. Все 3 фактора риска положительно ассоциированы с синдромом «голодных костей» (ОШ=7,165, 95% ДИ 1,108–46,328; ОШ=17,241, 95% ДИ 2,949–100; ОШ=6,666, 95% ДИ 1,007–44,113 соответственно) [18]. В исследовании R. Kaderli и соавт. многомерный логистический регрессионный анализ показал, что положительно ассоциирована с развитием синдрома «голодных костей» только предоперационная сывороточная концентрация ПТГ (ОШ=2,09, 95% ДИ 1,47–2,97). AUC логистической регрессионной модели, включающей в качестве предикторов ПТГ, ОК, 25(OH)D и МПК в шейке бедра, составила 0,825 [19]. S. Loke и соавт. в результате анализа выявили, что наибольшее влияние на сывороточную концентрацию кальция после ПТЭ оказывает предоперационная ЩФ [23].

Только в одной из найденных нами научных публикаций была описана прогностическая модель, адаптированная для практического применения [22]. С. Liu и соавт. вывели формулу расчета прогнозируемой концентрации сывороточного общего кальция после ПТЭ в зависимости от предоперационного уровня кальция, ПТГ и интраоперационного ПТГ. С помощью регрессионного анализа была получена формула:

$$Y = 0,0035 \cdot X^2,$$

где Y — процент снижения уровня кальция, X — процент снижения уровня ПТГ. В результате преобразования данной формулы получено выражение для расчета послеоперационной сывороточной концентрации общего кальция:

$$Ca_{\text{послеоп.}} = Ca_{\text{преоп.}} \cdot \left[1 - 0,35 \cdot \frac{(ПТГ_{\text{преоп.}} - ПТГ_{\text{интраоп.}})^2}{ПТГ_{\text{преоп.}}^2} \right].$$

Если концентрация общего кальция выше 8 мг/дл (2 ммоль/л), то пациент может быть выписан домой без приема кальция, если ниже 8 мг/дл, то пациенту требуется незамедлительно начать пероральную терапию препаратами кальция. Однако размер выборки в данном исследовании составил всего 100 человек. Кроме того, авторы не указали операционные характеристики модели, что не позволяет сделать выводы о ее прогностической ценности.

В отличие от С. Liu и соавт., наша модель расчета риска развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ включает 13 клинически значимых предикторов. Все включенные лабораторные и инструментальные показатели, а также анализируемая терапия с гипокальциемическим эффектом входят в алгоритм обследования пациентов с ПГПТ [2], что позволяет использовать данную модель на всей территории РФ. Предложенная математическая модель позволяет правильно спрогнозировать гипокальциемию с ЦПР 73,3–86,7% и исключает ее с ЦОП 74,9–89,3%, что свидетельствует о ее хорошей прогностической ценности. В настоящее время модель размещена в свободном доступе.

Необходимо отметить, что ранее комплексный анализ принимаемой «гипокальциемической терапии» в отношении развития послеоперационных осложнений проводился только для группы бисфосфонатов, но не для цинакальцета и деносумаба, что, бесспорно, является преимуществом представленной работы. При этом данные научной литературы о роли бисфосфонатов в отношении профилактики гипокальциемии противоречивы,

основываются на небольших сериях или клинических случаях, что не позволяет прийти к единому мнению. Систематический обзор J. Witteveen и соавт. включил 9 исследований, в которых оценивался синдром «голодных костей» у пациентов с ПГПТ, которым была назначена терапия бисфосфонатами перед ПТЭ, и результаты этих работ имели противоположные результаты [14]. Нами была отмечена тенденция в отношении связи приема цинакальцета с гипокальциемией, тем не менее после поправки на множественные сравнения различия не достигли статистической значимости. Учитывая значимый вклад приема колекальциферола в отношении развития послеоперационной гипокальциемии, мы предполагаем, что сочетанное его применение с цинакальцетом на дооперационном этапе может нивелировать потенциальный вклад последнего на снижение кальция после ПТЭ. Тем не менее это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

С учетом того, что послеоперационная гипокальциемия часто развивается у пациентов с тяжелыми костными формами заболевания, значимым повышением уровня ПТГ и кальция (в том числе более 3 ммоль/л), перспективным направлением представляется предоперационная коррекция гиперкальциемии с помощью антирезорбтивных препаратов и/или кальцимитетиков. С одной стороны, это будет способствовать снижению выраженности клинических проявлений до ПТЭ, с другой — позволит инициировать терапию колекальциферолом до целевых показателей 25(OH)D под контролем кальциемии для улучшения послеоперационного прогноза.

Ограничения исследования.

Данные пациентов были набраны из разных временных интервалов, в связи с чем лабораторные и инструментальные исследования были выполнены на разном оборудовании с использованием различных реактивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномерный анализ показал, что высокая предоперационная сывороточная концентрация ПТГ, кальция, фосфора, ЩФ и ОК, а также наличие тяжелого остеопороза положительно ассоциированы с послеопера-

ционной гипокальциемией, а высокая концентрация фосфора, 25(OH)D и прием колекальциферола — отрицательно. На основании полученных различий была разработана многомерная модель для прогнозирования развития риска послеоперационной гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, общая точность которой составила 82,0% (95% ДИ 76,4–86,7%). Практически модель реализована в виде калькулятора, который может использоваться в рутинной клинической практике повсеместно на территории РФ. Внедрение калькулятора риска послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ, особенно с тяжелыми формами заболевания, способно повысить качество оказания медицинской помощи и в перспективе быть использовано для совершенствования клинических рекомендаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № НИОКТР 121030100032-7 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Участие авторов. Елфимова А.Р. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Реброва О.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Ковалева Е.В. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных, внесение в рукопись существенных правок.

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. Мартынова П.В., Скворцов К.С. — техническая реализация продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Заполнение пропусков в данных

Количество пропусков в количественных данных в общей выборке 478 пациентов:

- прием колекальциферола — 1 (0,2%);
- прием бисфосфонатов — 1 (0,2%);
- прием деносумаба — 1 (0,2%);
- прием цинакальцета — 1 (0,2%);
- ПТГ — 15 (3%);
- кальций общий — 21 (4%);
- степень снижения МПК — 24 (5%);
- ЩФ — 55 (12%);
- фосфор — 70 (15%);
- СТХ — 76 (16%);
- ОК — 89 (19%);
- кальций ионизированный — 96 (20%);
- 25(OH)D — 143 (30%).

Пропуски в категориальных данных с долей пропусков до 10% (степень снижения МПК) заполнялись модами по общей выборке:

- Mode (степень снижения МПК) = SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0.

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков до 10% (ПТГ, кальций общий) заполнялись медианами по общей выборке:

- Me (ПТГ) = 193 пг/мл;
- Me (кальция общего) = 2,85 ммоль/л.

Для заполнения пропусков в количественных признаках с долей пропусков 10–19% (ЩФ, фосфор, СТХ, ОК) применялся линейный регрессионный анализ.

Маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОК, СТХ) косвенно отражают состояние МПК. Таким образом, ЩФ, ОК и СТХ взаимосвязаны между собой [1]. На основании этого был применен линейный регрессионный анализ для заполнения пропущенных значений.

1. Анализируемый отклик — ОК. Предиктор — ЩФ. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ОК}} = 0,135 \cdot x_{\text{ЩФ}} + 60,163.$$

2. Анализируемый отклик — ЩФ. Предиктор — ОК. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ЩФ}} = 1,903 \cdot x_{\text{ОК}} + 54,316.$$

При нахождении зависимости СТХ от ЩФ и ОК полученные модели оказались статистически не значимы ($p = 0,845$, $p = 0,330$), поэтому заполнение пропусков в СТХ было невозможно. В связи с этим данный признак был исключен из дальнейшего анализа.

Так как метаболизм фосфора отрицательно ассоциирован с обменом кальция, то сывороточные концентрации общего кальция и фосфора были включены в линейный регрессионный анализ. Анализируемый отклик — фосфор. Предиктор — общий кальций.

В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_p = -0,202 \cdot x_{\text{Са общ.}} + 1,453.$$

Для витамина D пропуски не заполняли, так как решили не вносить возможное смещение по данному показателю — важному патогенетическому фактору развития гипокальциемии. Вследствие этого далее были исключены наблюдения с пропусками в данных по сывороточной концентрации 25(OH)D. Далее был исключен 1 пациент с отсутствующими данными о приеме лекарственной терапии на предоперационном этапе, поскольку терапия, влияющая на фосфорно-кальциевый обмен, является важным патогенетическим звеном в развитии или не развитии послеоперационной гипокальциемии. После исключения остались 334 пациента. Характеристика полученной группы пациентов представлена в таблице 4.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям.

Таблица 4. Характеристика пациентов, включенных в модель ($n = 334$)

Показатель		Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Пол	Мужской	30 (9%)
	Женский	304 (91%)
Возраст, годы		58 [50; 65]
Немодифицированные лабораторные показатели		
ПТГ, пг/мл		169,3 [122,6; 330,5]
Кальций общий, ммоль/л		2,85 [2,70; 3,02]
Фосфор, ммоль/л		0,85 [0,76; 0,95]
Потенциально модифицированные лабораторные показатели		
ЩФ, Ед/л		126,1 [87,8; 220,0]
ОК, нг/мл		62,36 [37,41; 89,53]
25(OH)D, нг/мл		17,2 [11,0; 23,8]
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	54 (16%)
	$-1,0 > \text{SD (Т-кр.)} \geq -2,5$	47 (14%)
	SD (Т-кр.) $< -2,5$ / SD (Z-кр.) $< -2,0$	160 (48%)
	SD (Т-кр.) $< -2,5$ + НЭП / SD (Z-кр.) $< -2,0$ + НЭП	73 (22%)
Предоперационная терапия		
Колекальциферол ¹		69 (21%)
Бисфосфонаты ¹		17 (5%)
Деносумаб ¹		24 (7%)
Цинакальцет ¹		35 (10%)

¹Прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии.

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(OH)D — 25(OH) витамин D, SD — стандартное отклонение, Т-кр. — Т-критерий, Z-кр. — Z-критерий, НЭП — низкоэнергетические переломы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. *Околощитовидные железы*. — М.: Медицинское информационное агентство; 2019. 448 с. [Mokrysheva NG. *Okoloshhitovidnye zhelezy*. Moscow; Medical informational agency; 2019. 448 p. (In Russ.)].
2. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз*. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Pervichnyj giperparatireoz*. (In Russ.)]. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4. Дата обращения 27.11.2023.
3. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме // *Лечение и профилактика*. — 2013. — №2. — С. 143-152. [Mokrysheva NG. Pervichnyj giperparatireoz: sovremennoe predstavlenie o problem. *Lechenie i profilaktika*. 2013;(2):143-152. (In Russ.)].
4. Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 283-291. [Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Influence of deficiency or insufficiency of vitamin D on the circadian rhythm of serum calcium level. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):283-291. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>
5. Carsote M, Nistor C. Forestalling hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *Diagnostics*. 2023;13(11):1953. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111953>
6. Rolighed L, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011;6(2):100-107. doi: <https://doi.org/10.2174/157488611795684613>
7. Philips R, Nulty P, Seim N, et al. Predicting transient hypocalcemia in patients with unplanned parathyroidectomy after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(4):504-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.04.006>
8. Crea N, Pata G, Casella C, et al. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2012;78(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.1177/000313481207800347>
9. Kaya C, Tam AA, Dirkoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):465-471. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000207>
10. Acharya R, Kopczynska M, Goodmaker C, et al. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022;104(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0078>
11. Press D, Politz D, Lopez J, Norman J. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2011;150(6):1061-1068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.018>
12. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia*. 2007;62(5):394-397.
13. Eremkina A, Krupinova J, Dobrova E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2020;9(10):1019-1027. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0380>
14. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
15. Kidwai SM, Parasher AK, Ho YW, et al. Risk stratification for outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(1):26-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.09.006>
16. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta medica Litv*. 2018;25(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3703>
17. Sekhar S, Nayak UK, Suhasini D, et al. Parathyroid hormone as a marker for predicting the severity of hypocalcaemia following parathyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(4):407-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0902-z>
18. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moreda Deleito J, et al. Factores de riesgo y evolución del calcio y hormona paratiroidea en el síndrome de hueso hambriento tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2020;67(5):310-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.05.011>
19. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0416>
20. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84(4):654-660. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90100-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90100-3)
21. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, et al. Preoperative vitamin D levels as a predictor of transient hypocalcemia and hypoparathyroidism after parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
22. Liu C, Tang L, Goel P, et al. A Practical Mathematic Method to Predict and Manage Hypocalcemia After Parathyroidectomy and Thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.1177/0003489419876291>
23. Loke SC, Tan AWK, Dalan R, Leow MK-S. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictor for hypocalcemia post-parathyroid adenectomy. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):611-616. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.4861>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru

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

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор [Olga Yu. Rebrova, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

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

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.10.2023. Рукопись одобрена: 28.11.2023. Received: 17.10.2023. Accepted: 28.11.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Прогнозирование развития гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в 1–3 сутки после паратиреоидэктомии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12824>

TO CITE THIS ARTICLE:

Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu, Kovaleva EV, Mokrysheva NG. Prediction of the development of hypocalcemia in primary hyperparathyroidism patients 1–3 days after radical parathyroidectomy. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12824>