

СУТОЧНЫЕ ПРОФИЛИ КАЛЬЦИЕМИИ И КАЛЬЦИУРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ 25(OH) ВИТАМИНА D



© Е.В. Ковалева*, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Хронический гипопаратиреоз — относительно редкое заболевание, в терапии которого в основном используются препараты активных метаболитов/аналогов витамина D и кальция. Дополнительное назначение колекальциферола может способствовать как реализации неклассических «внескелетных» эффектов витамина D, так и поддержанию более стабильного уровня кальция сыворотки крови в течение дня.

Цель. Оценить влияние различных уровней 25(OH) витамина D на суточный профиль кальциемии и кальциурии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, находящихся на стандартной терапии активными метаболитами/аналогами витамина D и препаратами кальция.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов с хроническим гипопаратиреозом, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 09.2019 по 12.2021 гг. В зависимости от медианы уровня 25(OH) витамина D (точка отсечения 35 нг/мл) участники исследования были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

Результаты. При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также суточной кальциурии различий выявлено не было. Пациенты с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл имели статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 vs 149, $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), тенденция пропадала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ($p=0,517$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). Частота гиперкальциемий по альбумин-скорректированному кальцию крови в группе пациентов с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл была статистически значимо меньше ($p=0,006$, χ^2), по общему кальцию — различия были на уровне статистической тенденции ($p=0,042$, χ^2). Частота гипокальциемии по общему кальцию имела статистическую тенденцию к уменьшению у пациентов с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл ($p=0,023$, χ^2), однако тенденция пропадала при пересчете на альбумин-скорректированный кальций крови ($p=0,581$, χ^2).

Заключение. По результатам исследования установлено, что пациенты с уровнем 25(OH) витамина D ≥ 35 нг/мл имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток. Таким образом, добавление колекальциферола к терапии хронического гипопаратиреоза может быть полезным, в том числе на фоне глобальной эпидемии дефицита/недостаточности витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; мониторинг; кальций; витамин D; гипокальциемия.

THE DAILY SERUM CALCIUM AND DAILY CALCIURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM DEPENDING ON DIFFERENT 25(OH) VITAMIN D LEVEL

© Elena V. Kovaleva*, Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Anna M. Gorbacheva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Chronic hypoparathyroidism is a relatively rare disease, which usually treated active forms of vitamin D and oral calcium supplements. Supplementation with native vitamin D can be useful both for achieving «non-skeletal» effects of vitamin D and for a more stable serum calcium profile.

AIM: The aim of this study was to estimate the daily serum calcium and 24-hour urine calcium levels depending on different 25(OH) vitamin D values in patients with chronic hypoparathyroidism on treatment of active forms of vitamin D and calcium supplements.

MATERIALS AND METHODS: Forty patients with chronic hypoparathyroidism were involved in the study. All patients were divided in two groups, matched on sex and age, according to the median level of 25(OH) vitamin D in the total group.

RESULTS: There were no significant differences between groups by total, albumin-adjusted serum calcium levels and urine calcium excretion. Patients with serum 25(OH) vitamin D level ≥ 35 ng/ml had significant tendency to achieve more often the target levels of total serum calcium during the day (128 vs. 149 measurements during the day, $p=0.049$, χ^2). However, this tendency disappeared for albumin-adjusted serum calcium levels ($p=0.517$, χ^2). There frequency of hypercalcemia by albumin-adjusted serum calcium in the group of patients with 25(OH) vitamin D ≥ 35 ng/ml ($p=0.006$, χ^2) was significantly lower, but not for total serum calcium (a trend, $p=0.042$, χ^2). As regards hypocalcemia, there were no

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



significant differences by albumin-adjusted serum calcium ($p=0.581$, χ^2) and it tends to lower frequency by total serum calcium ($p=0.023$, χ^2).

CONCLUSION: The additional administration of native vitamin D in patients with chronic hypoparathyroidism may have some advantages, related to the general concept of worldwide vitamin D deficiency and better disease control.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; monitoring; calcium; vitamin D; hypocalcaemia.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз — это редкое эндокринное заболевание, характеризующееся гипокальциемией из-за полного отсутствия или недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ). Клинические симптомы гипопаратиреоза разнообразны и во многом зависят от степени тяжести гипокальциемии [1].

Из-за ограниченной доступности заместительной терапии рекомбинантным человеческим ПТГ наиболее распространенным подходом к лечению гипопаратиреоза является назначение активных форм/аналогов витамина D (альфакальцидола, кальцитриола) и препаратов кальция. Для взрослых пациентов средняя суточная доза кальцитриола обычно составляет 0,5–1,0 мкг, альфакальцидола — 0,5–2,0 мкг и элементарного кальция — 1500–2000 мг. Лечение гипопаратиреоза направлено на поддержание низконормального уровня кальциемии (2,1–2,3 ммоль/л), нормофосфатемии и целевых показателей суточной кальциурии (не более 6,25 ммоль/сут для женщин и не более 7,5 ммоль/сут для мужчин) [1–3].

Достижение целевых уровней кальция и фосфора крови является важным фактором контроля заболевания и необходимо для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений. Учитывая фармакокинетику препаратов активных форм/аналогов витамина D (кальциемический эффект кальцитриола развивается через 2–6 ч, альфакальцидола — через 6–8 ч), стандартная терапия гипопаратиреоза не всегда обеспечивает стабильный профиль кальция в течение дня, особенно при неправильном режиме дозирования препаратов. Передозировка препаратов активных форм/аналогов витамина D приводит к гиперкальциемии, связанной с повышенным риском сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, почечной недостаточности и смертности. В свою очередь, гипокальциемия возникает из-за назначения недостаточных доз препаратов, а также их неравномерного распределения в течение дня [4].

Несмотря на нарушение процессов активации витамина D в почках у пациентов с гипопаратиреозом, в настоящее время рекомендуется использовать нативные препараты витамина D (эргокальциферол, колекальциферол) для поддержания адекватного уровня 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) более 20–30 нг/мл, как и в общей популяции. Это обусловлено несколькими причинами. С одной стороны, нативные формы витамина D оказывают неклассические «внескелетные» эффекты на иммунную систему, метаболические параметры, аутоиммунные заболевания и т.д. [5]. С другой стороны, они имеют более длительный период полувыведения (около 2–3 недель) и, с учетом внепочечной экспрессии 1 α -гидроксилазы, не зависящей от влияния ПТГ, потенциально могут способствовать достижению более стабильного профиля кальция в суворотке и улучшению контроля заболевания [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние различных уровней 25(ОН)D на суточный профиль кальциемии и кальциурию у пациентов с хроническим гипопаратиреозом, получающих лечение стандартной терапией в виде комбинации активных метаболитов/аналогов витамина D и препаратов кальция.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Набор пациентов в исследование производился с 09.2019 по 12.2021 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены 40 пациентов с хроническим гипопаратиреозом (38 с хроническим послеоперационным, 2 — с идиопатическим гипопаратиреозом), госпитализированных в ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз хронического гипопаратиреоза (коды по МКБ-10: E89.2, E20.0);
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

- беременность и период лактации;
- прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), статины (аторвастатин), диуретики (спиронолактон), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), антигипертензивные средства (блокаторы медленных кальциевых каналов), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоsporин А, такролимус, сиролимус), антагонисты гистаминовых рецепторов; антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), препараты рекомбинантного ПТГ (терипаратид));
- наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);
- наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;
- снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- иммобилизация, миеломная болезнь;
- аллергия на препараты витамина D.

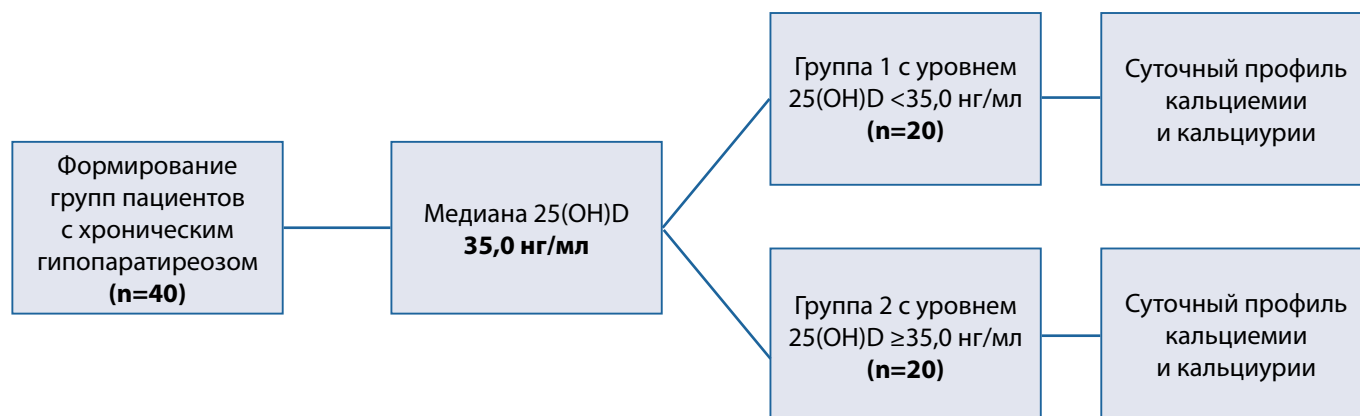


Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

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

Набор участников исследования проводился методом случайного отбора.

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одномоментное сравнительное исследование на базе ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (рис. 1).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам однократно был проведен суточный профиль кальциемии и сбор суточной мочи на кальций. Формирование двух групп пациентов с хроническим гипопаратиреозом, сопоставимых по полу и возрасту, проводилось по отрезной точке 25(ОН)D, равной 35 нг/мл, которая являлась медианой в общей группе:

- группа 1 — пациенты с уровнем 25(ОН)D < 35 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 — с идиопатическим гипопаратиреозом);
- группа 2 — пациенты с уровнем 25(ОН)D ≥ 35 нг/мл (19 пациентов с послеоперационным, 1 — с идиопатическим гипопаратиреозом).

Все пациенты с гипопаратиреозом продолжали получать лечение в виде комбинации активных форм/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция.

Методы

Определение уровней 25(ОН)D (ПИ 30–100 нг/мл) выполнялось на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия) в ранние утренние часы (08:00–09:00). Измерение уровня общего кальция проводилось каждые 2 ч в течение суток, альбумина — однократно в ранние утренние часы; исследования проводились на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Образцы сыворотки крови были получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализировались сразу после их забора, в ночное время — центрифугировались (3500 оборотов, 15 мин), хранились в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C и анализировались на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и ложно завышен-

ных показателей кальция крови производился перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови по формуле:

альбумин-скорректированный кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,002 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)).

Анализ суточной кальциурии выполнялся на приборе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).

Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии все пациенты получали одинаковую диету (стол №15) с сопоставимым содержанием кальций-содержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи исключались.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: расчет размера выборки не требовался.

Статистический анализ проводился в программных пакетах Statistica 13.0 (TibCo, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Медиана [Q₁; Q₃]). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ²) для независимых групп, при необходимости применялась поправка Йетса. При наличии нулевых частот применялся критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бенджамини-Хохберга путем коррекции критического уровня значимости (P₀).

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №13 Заседания Комитета от 04.09.2019 г., постановлено, что данная научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе ОПОЩЖ и НМО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Пациенты подписывали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-ю группу вошли 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины), медиана возраста составила 44 года [38; 52]. Во 2-ю группу были включены также 20 пациентов (18 женщин и 2 мужчин), медиана возраста 48 лет [37; 56]. Выделенные группы были сопоставимы по полу ($p=0,658$, критерий χ^2 с поправкой Йетса, с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$) и возрасту ($p=0,481$, U-тест, с учетом поправки

Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). Группы статистически значимо различались по уровню 25(OH)D — 28,45 нг/мл vs 44,15 нг/мл ($p<0,001$, U-тест, с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$). При сравнении групп по общему и альбумин-скорректированному кальцию крови, а также по показателям суточной кальциурии различий выявлено не было (табл. 1).

Характеристика суточных профилей кальциемии в обеих группах, в том числе количество измерений в целевом интервале (ЦИ), представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика основных показателей фосфорно-кальциевого обмена в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(OH)D

Table 1. The main parameters of phosphorus-calcium metabolism in the group of patients with chronic hypoparathyroidism depending on serum 25(OH)D levels

Параметры	Показатели в 1-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D <35 нг/мл		Показатели во 2-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥35 нг/мл		P, U-тест
	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	N	Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	
25(OH)D, нг/мл	20	28,45 [23,40; 29,95]	20	44,15 [39,55; 50,55]	<0,001
Общий кальций, ммоль/л	238*	2,18 [2,10; 2,28]	231*	2,21 [2,11; 2,28]	0,150
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	238	2,11 [2,03; 2,19]	231	2,11 [2,03; 2,19]	0,998
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	20	6,18 [4,74; 8,13]	20	7,42 [5,34; 10,29]	0,254
Время в целевом диапазоне, ч, по общему кальцию	12	7 [4; 9]	12	8 [5; 11]	0,308
Время нахождения в гипокальциемии, ч, по общему кальцию	12	2 [0; 6]	12	0 [0; 3]	0,320
Время в целевом диапазоне, ч, по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 8]	12	4 [2; 10]	0,567
Время нахождения в гипокальциемии, ч, по альбумин-скорр. кальцию	12	6 [2; 10]	12	5 [1; 10]	0,663

Примечание. *2 измерения общего кальция в 1-й группе и 9 измерений во 2-й группе были недоступны по причине гемолиза образцов крови.

Note: 2 total serum calcium measurements in 1 group and 9 measurements — in 2 group were not available due to hemolysis of blood samples.

Таблица 2. Характеристика суточных профилей кальциемии у пациентов с гипопаратиреозом при различных уровнях витамина D

Table 2. Characteristics of daily calcium profile in patients with chronic hypoparathyroidism at different serum 25(OH)D levels

Показатель	N	Количество измерений в ЦИ, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений <2,1 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]	Количество измерений ≥2,55 ммоль/л, n (%) [95% ДИ]
Показатели кальциемии в 1-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D <35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	238	128 (54,2), [47,7; 60,7]	59 (25,0), [19,6%; 31,0]	12 (5,1), [2,7; 8,7]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	238	101 (42,8), [36,4; 49,4]	114 (48,3), [41,8; 54,9]	10 (4,2), [2,1; 7,7]
Показатели кальциемии в 2-й группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥35 нг/мл				
Кальций общий, ммоль/л	231	149 (63,1), [56,6; 69,3]	39 (16,5), [12,0; 21,9]	4 (1,7), [0,5; 4,3]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	231	108 (45,8), [39,3; 52,4]	120 (50,9), [44,4; 57,4]	1 (0,4), [0,0; 2,3]

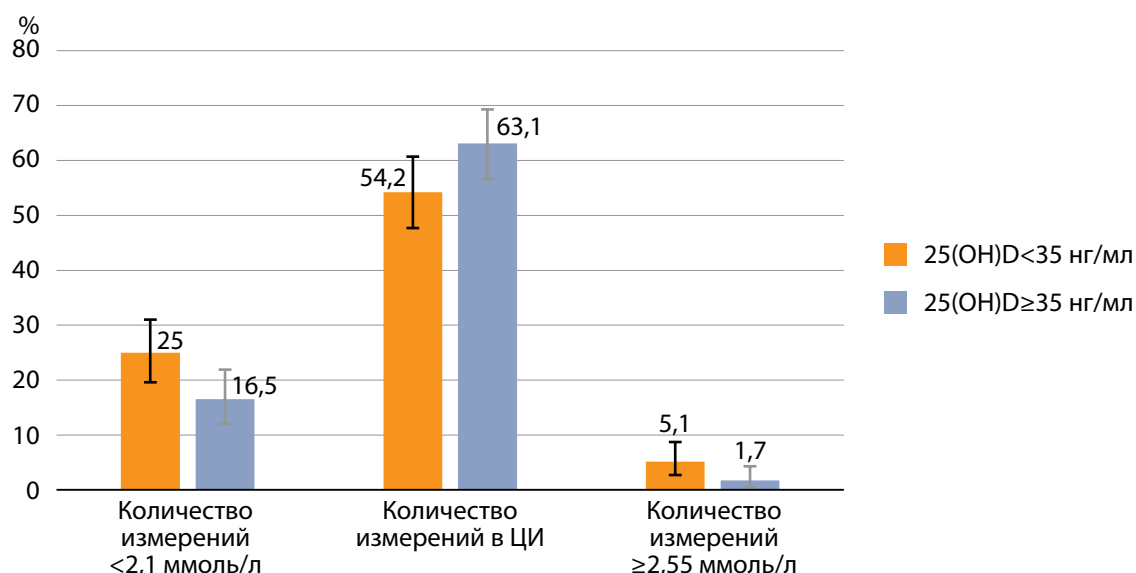


Рисунок 2. Характеристика уровня общего кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Figure 2. Characteristics of the total serum calcium level in the groups of patients with chronic hypoparathyroidism with 25(OH)D level < 35 ng/ml and ≥ 35 ng/ml.

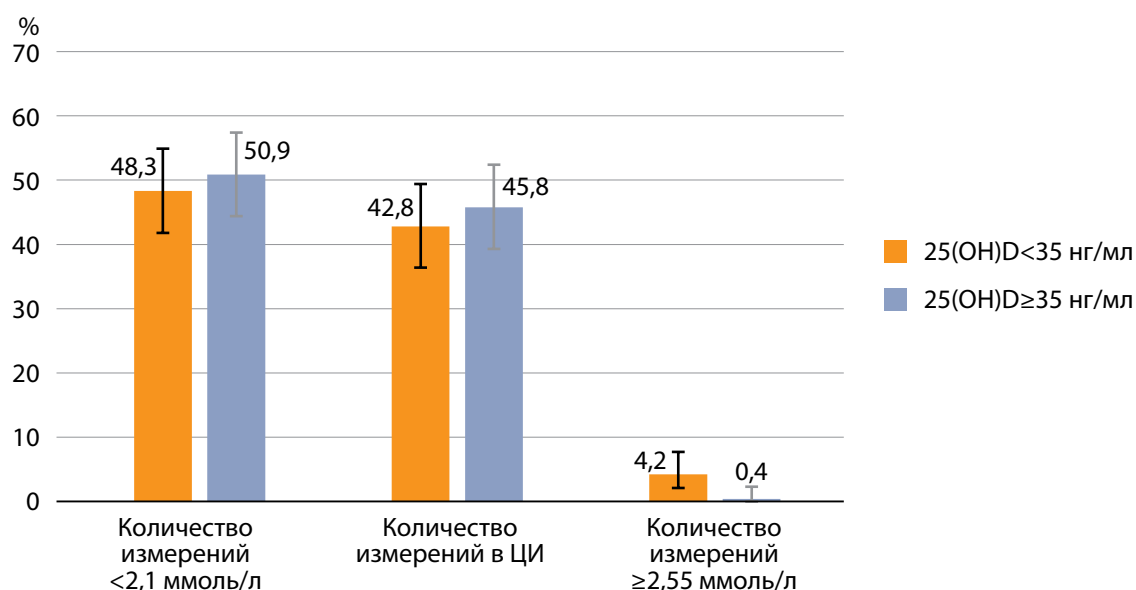


Рисунок 3. Характеристика уровня альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в группе пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Figure 3. Characteristics of the albumin-adjusted serum calcium level in the groups of patients with chronic hypoparathyroidism with 25(OH)D level < 35 ng/ml and ≥ 35 ng/ml.

Проведено сравнение частот достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Отмечено, что пациенты с хроническим гипопаратиреозом, имеющие уровень 25(OH)D ≥ 35 нг/мл, имеют статистическую тенденцию к увеличению частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 измерений в течение суток vs 149, $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), однако тенденция пропадала при расчете альбумин-скорректированного кальция крови ($p=0,517$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$).

Частота гипокальциемии по общему кальцию имела статистическую тенденцию к уменьшению у пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл ($p=0,023$, χ^2), однако тенден-

ция пропадала при пересчете на альбумин-скорректированный кальций крови ($p=0,581$, χ^2). Примечательно, что частота гиперкальциемий по альбумин-скорректированному кальцию крови в группе пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл была статистически значимо меньше ($p=0,006$, χ^2), по общему кальцию различия были на уровне статистической тенденции ($p=0,042$, χ^2). Общая характеристика уровней общего и альбумин-скорректированного кальция крови при уровнях 25(OH)D < 35 нг/мл и 25(OH)D ≥ 35 нг/мл в обеих группах представлена на рисунках 2 и 3. Динамика медиан общего и альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D представлена на рисунках 4 и 5.

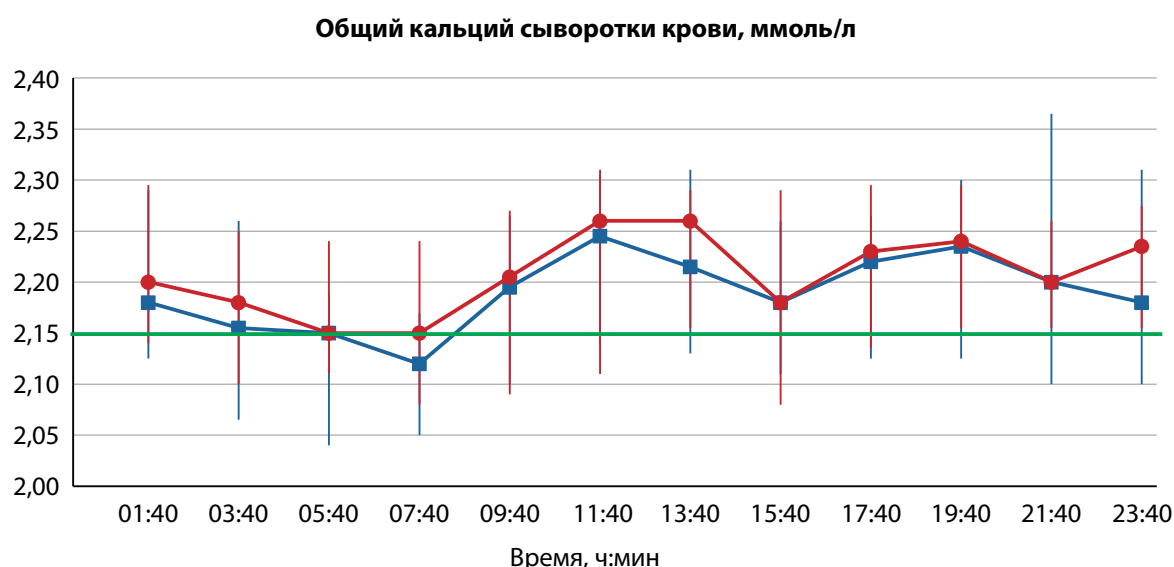


Рисунок 4. Динамика медиан общего кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D (синяя линия при уровне 25(OH)D < 35 нг/мл, красная линия — при уровне ≥ 35 нг/мл).

Figure 4. Illustration dynamics median total serum calcium during the day in groups with different 25(OH)D level (blue line — < 35 ng/ml; red line — ≥ 35 ng/ml).

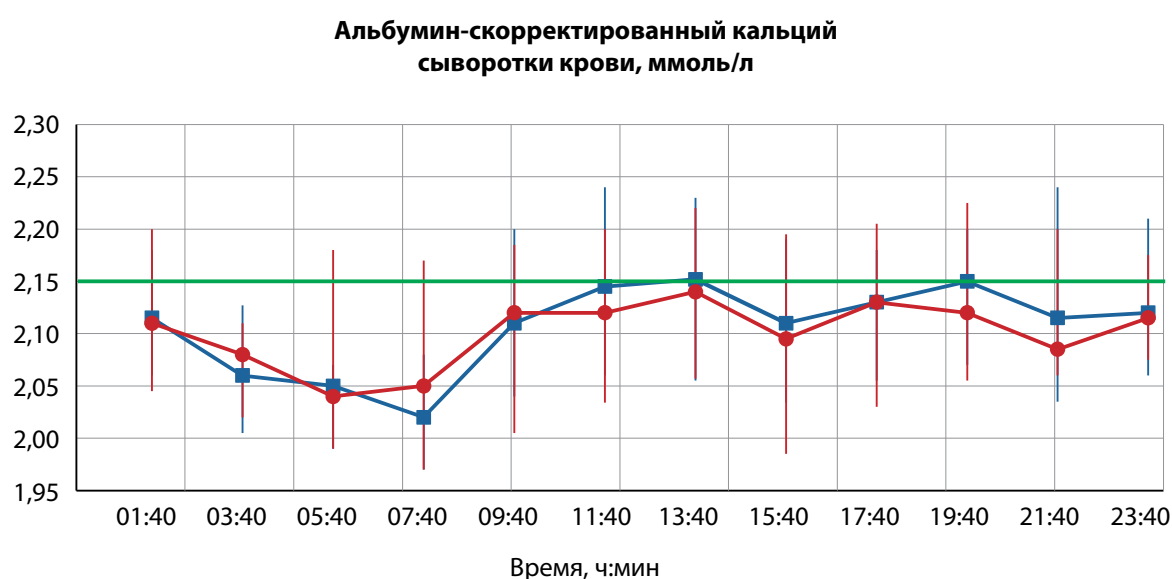


Рисунок 5. Динамика медиан альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови в течение суток при различных уровнях 25(OH)D (синяя линия при уровне 25(OH)D < 35 нг/мл, красная линия — при уровне ≥ 35 нг/мл).

Figure 5. Illustration dynamics median albumin-adjusted serum calcium during the day in groups with different 25(OH)D level (blue line — < 35 ng/ml; red line — ≥ 35 ng/ml).

Таким образом, пациенты с уровнем 25(OH)D ≥ 35 нг/мл имели более приемлемый суточный профиль кальциемии с тенденцией к более частому достижению целевых показателей общего кальция в течение суток. Однако требуются дальнейшие исследования на большей выборке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с хроническим гипопаратиреозом поддержание оптимального уровня витамина D более 20–30 нг/мл, как и в общей популяции, рекомендовано для реализации внескелетных «неклассических» эффектов витамина D.

В свою очередь, известно, что, несмотря на снижение активности почечной 1α-гидроксилазы у пациентов с гипопаратиреозом в связи с недостатком ПТГ, существует внепочечная конверсия, благодаря которой происходят гидроксилирование 25(OH)D и переход его в активную форму. Так, в исследовании E.A. Streeten и соавт. было показано, что у больных с гипопаратиреозом происходит гидроксилирование эргокальциферола. При этом целевые уровни кальция были достигнуты в обеих группах при лечении как эргокальциферолом, так и кальцитриолом ($2,1 \pm 0,17$ vs $2,15 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно, $p=0,37$). Также было показано, что частота госпитализаций по поводу острой гипокальциемии была выше у больных, получавших кальцитриол.

Необходимо отметить, что пациенты из группы эрго-колекальциферола получали препарат в дозах, значительно превышающих терапевтические назначения, — $41\,326 \pm 30\,198$ МЕ в сутки [7].

В нашем исследовании пациенты, имеющие уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 35$ нг/мл, имели более приемлемый суточный профиль кальциемии, что выражалось в увеличении частоты достижения целевых показателей общего кальция в течение суток (128 vs 149 , $p=0,049$, χ^2 , с учетом поправки Бенджамини–Хохберга $P_0=0,004$), снижении частоты гипер- ($p=0,006$, χ^2 , $p=0,042$, χ^2) и гипокальциемий ($p=0,023$, χ^2), что может свидетельствовать о роли адекватных уровней $25(\text{OH})\text{D}$ в поддержании более стабильных показателей кальция крови в течение дня. При этом статистически значимых различий по показателям суточной кальциурии получено не было.

Ранее мы проанализировали суточные профили кальция в сыворотке и кальция в моче у 10 здоровых добровольцев (женщины/мужчины — 9/1) до и после приема витамина D. Так же, как и в текущей работе, медианы альбумин-скорректированного кальция не различались до и после лечения колекальциферолом, однако количество целевых значений альбумин-скорректированного кальция увеличилось с 94,2 до 97,5%, когда уровень $25(\text{OH})\text{D}$ достиг более 30 нг/мл, снизилось количество эпизодов гипокальциемии (5,8 vs 2,5%). При проведении сравнительного анализа суточной кальциурии различий до и после достижения целевых уровней $25(\text{OH})\text{D}$ выявлено не было [8].

Вопрос о взаимосвязи между уровнем витамина D, суточной экскрецией кальция и, как следствие, риском развития нефролитиаза остается спорным. В систематическом обзоре Henglong Hu и соавт. было показано, что у пациентов с нефролитиазом уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $25(\text{OH})\text{D}$, как правило, выше по сравнению с лицами без данной патологии [9], что соответствовало результатам Z. Malihi и соавт. [10]. С другой стороны, в крупном когортном исследовании Nikhil Johri и соавт. большинство включенных пациентов с идиопатическим нефролитиазом ($n=456$) имели дефицит или недостаточность витамина D (31 и 57% соответственно), что в целом может быть сопоставимо с общепопуляционными значениями [11]. Кроме того, представлены исследования, в том числе рандомизированные контролируемые испытания, не показавшие связи с приемом колекальциферола и риском развития камней в почках [12]. Стоит отметить, что в описанных работах анализировались когорты больных без какой-либо патологии околощитовидных желез.

Измерение уровня кальция в ранние утренние часы остается основным лабораторным тестом, определяющим адекватность терапии, однако утренние значения кальция не отражают колебаний кальциемии в течение дня, что связано в первую очередь с различной фармакокинетикой лекарственных средств (альфакальцидола, кальцитриола). Это особенно актуально для пациентов, у которых сохраняются специфические жалобы несмотря на то, что уровень кальция в сыворотке крови достиг целевого уровня при стандартных утренних пробах. Ранее нами были опубликованы два клинических случая, описывающих существенные изменения кальциемии в течение одних суток у пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом, получавших стандартную терапию. Профили кальция позволили впервые отметить

гиперкальциемию (более 2,65 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в обоих случаях) и явления гипокальциемии (до 1,94 ммоль/л по альбумин-скорректированному кальцию в первом случае) [13]. В данном исследовании метод суточного мониторинга кальция крови также зарекомендовал себя как эффективный способ выявления гиперкальциемий в течение суток.

Описания суточного мониторинга кальция в крови при лечении гипопаратиреоза в литературе ограничены. Профиль кальциемии с измерением уровня кальция каждые 2 ч использовали в клиническом исследовании фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности рекомбинантного ПТГ (1–34), вводимого один или два раза в сутки. Показано, что две инъекции приводят к более стабильному кальциевому профилю в течение суток, а суточное мониторирование у больных с хроническим гипопаратиреозом является ценным методом определения истинного состояния кальциемии [14].

Ограничения исследования

В связи с пилотным характером работы расчет размера выборки не проводился. Измерение уровня ионизированного кальция не проводилось из-за отсутствия оборудования для определения показателя прямым методом. Разделение групп по медиане уровня $25(\text{OH})\text{D}$.

Направления дальнейших исследований

Планируется увеличение мощности исследования путем увеличения размера выборки. Использование отрезной точки уровня $25(\text{OH})\text{D}$ 30 нг/мл в соответствии с клиническими рекомендациями по витамину D (Москва, 2021 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гипопаратиреоз остается последней серьезной эндокринной недостаточностью, при которой заместительная терапия недостающим гормоном не получила широкого распространения. Для поддержания целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена в рамках стандартной терапии используются активные метаболиты/аналоги витамина D и препараты кальция, препараты нативного витамина D в реальной клинической практике назначаются не всегда.

Несмотря на то, что в отличие от группы здоровых добровольцев мы не подтвердили статистически значимые различия в кальциевом профиле при хроническом гипопаратиреозе в зависимости от различных уровней $25(\text{OH})\text{D}$, были выявлены тенденции, что при уровне $25(\text{OH})$ витамина D ≥ 35 нг/мл пациенты имеют более приемлемый суточный профиль кальциемии с более частым достижением целевых показателей в течение суток.

Таким образом, добавление колекальциферола к терапии хронического гипопаратиреоза может быть перспективным, в том числе на фоне глобальной эпидемии дефицита/недостаточности витамина D. Однако требуются дальнейшие исследования по проблеме с расширением объема выборки и делением групп в зависимости от уровня витамина D, утвержденных действующими клиническими рекомендациями. В качестве дополнительного результата данной работы можно выделить эффективность применения суточного профиля кальциемии в выявлении скрытых гипо- и гиперкальциемий в течение дня.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 123021300171-7.

Конфликт интересов. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание и финальное редактирование текста

статьи, создание иллюстративного материала; Горбачева А.М. — получение данных, интерпретация результатов, написание и редактирование текста статьи; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Еремкина А.К. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1722-1736. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113>
2. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Гипопаратиреоз у взрослых. — М.: 2021. [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Gipoparatireoz u vzroslykh.* Moscow: 2021. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/627_2.
3. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу // *Проблемы Эндокринологии.* 2021. — Т. 67. — №4. — С. 68-83. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Review of clinical practice guidelines for hypoparathyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):68-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12800>
4. Bandeira LC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Vitamin D and hypoparathyroidism. *Frontiers of Hormone Research.* 2018;50:114-124. doi: <https://doi.org/10.1159/000486075>
5. Babey M, Brandi M-L, Shoback D. Conventional treatment of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):889-900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.012>
6. Lund B, Sorensen OH, Bishop JE, et al. Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):606-610. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-606>
7. Streeten EA, Mohtasebi Y, Konig M, et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1505-1510. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3712>
8. 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>
9. Hu H, Zhang J, Lu Y, et al. Association between circulating vitamin D level and urolithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(3):301. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030301>
10. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(4):1039-1051. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134981>
11. Johri N, Jaeger P, Ferraro PM, et al. Vitamin D deficiency is prevalent among idiopathic stone formers, but does correction pose any risk? *Urolithiasis.* 2017;45(6):535-543. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0954-x>
12. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1578-1587. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy378>
13. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 175-179. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. clinical case series. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):175-179. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>
14. Iner KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr. GB. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3480-3486. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5185>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ковалева Елена Владимировна**, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

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

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Суточные профили кальциемии и кальциурии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(ОН)витамина D // *Ожирение и метаболизм.* — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 309-317. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13042>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. The daily calcium profile in patients with chronic hypoparathyroidism depending on different 25(OH) vitamin D level. *Obesity and metabolism*. 2023;20(4):309-317. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13042>